Derleme / *Review*

DOI: 10.4274/uob.763

Bulletin of Urooncology 2017;16:57-62

Kas İnvaz Mesane Kanserinde Risk Adaptif Neoadjuvan Kemoterapi

Risk Adaptive Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer

Dr. Elif Atağ[1], Dr. Aziz Karaoğlu[1], Dr. Ömer Küçük

[1]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye*
[2]*Atlanta Emory Üniversitesi, Winship Kanser Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Atlanta, ABD*

Öz

Kas invaziv mesane kanseri (KİMK) erken sistemik yayılım oranı yüksek agresif bir tümördür. KİMK'nin ana tedavisi halen radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonudur. Beş-yıllık sağkalım oranları organa sınırlı hastalıkta %70-80 civarında iken mesane dışına yayılmış hastalıkta %20 -30'dur. Organ-sınırlı mesane kanserlerinde cerrahi ile mükemmel kontrol sağlansa bile, yalnız cerrahi sonrası kanser yinelemeleri sık görülür. Bu nedenle perioperatif kemoterapi ile mikrometastatik hastalığın tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Sisplatin-temelli neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulamasına ait düzey 1 kanıtlar olmasına rağmen tüm dünyada NAK kullanım oranları halen çok düşüktür. Bu nedenle NAK'ye uygun hastaların seçilmesi için risk gruplarını belirlemeye çalışan yaklaşımlar araştırılmaktadır. Cerrahi öncesi anestezi altında muayenede palpabl kitle saptanması, klinik T3 ve T4a hastalık, hidronefroz, lenfovasküler invazyon ve agresif varyant histoloji NAK'den yarar görecek yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Mikrometastastik hastalığı saptayabilecek moleküler belirteç ve yöntemler rutin kullanıma girinceye kadar, klinikopatolojik parametrelere dayalı riske göre adapte edilmiş uygulamalar NAK'den yararlanma oranını arttırabilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, neoadjuvan kemoterapi, risk grupları

Abstract

Muscle invasive bladder cancer (MIBC) is an aggressive tumor with a high rate of early systemic dissemination. The main treatment for MIBC is still radical cystectomy and lymph node dissection. Survival rates for 5-year are 70-80% for organ-confined disease and 20-30% for extravesical disease. Although surgery provides excellent control for organ-confined bladder cancer, recurrences are common in surgery alone. Therefore, it is important to treat micrometastatic disease with perioperative chemotherapy. Although there are grade 1 evidences for use of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (NAC), utilization of NAC rates are still very low all over the world. Thus, approaches trying to determine the selection of appropriate patients for NAC were investigated. High-risk groups to benefit from NAC includes palpable mass in the detection under anesthesia before surgery, clinical T3 or T4a disease, hydronephrosis, lymphovascular invasion and aggressive variant histology. Risk adaptive approaches based on clinicopathologic parameters may increase the rate of benefit from NAC until routine usage of molecular markers and methods that can detect micrometastatic disease.

Keywords: Bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, risk groups

Giriş

Mesane kanseri olgularının %20-30'u tanı esnasında kas invaziv mesane kanseri (KİMK) evresindedir. Yüzeyel mesane kanseri genellikle yavaş seyirli bir hastalık olmasına karşın, bu olguların %50-70'inde nüksler gelişir ve %10-30 oranında KİMK'ye ilerleme görülür. KİMK'ler erken dönem sistemik yayılım eğilimi yüksek, agresif karakterli tümörlerdir (1,2).

KİMK tedavisinde radikal sistektomi (RS) ve pelvik lenf nodu (LN) diseksiyonu altın standart tedaviyi oluşturmaktadır. Fakat sadece cerrahi ile tedavi edilen olguların %50'sinde ilk 2 yılda metastatik hastalık gelişmekte ve nihayetinde kansere bağlı ölümler meydana gelmektedir (3). KİMK'de %20-50 oranında görülen uzak metastazların, yerel-bölgesel nükslerden (%5-15) daha sık görülmesi, sistemik kontrolün oldukça önemli bir gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır (4,5). KİMK'de sistemik kemoterapi (KT) uygulaması, cerrahi tedavi öncesi "neoadjuvan" olarak veya cerrahi sonrası "adjuvan" olarak uygulanabilir.

Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan KT (NAK) uygulamalarının mikrometastazları eradike ederek sağkalım üzerine olumlu etki sağladığı pek çok solid tümörde gösterilmiştir. NAK uygulamalarında tümör yanıtı, olumlu sağkalım sonuçları ile koreledir ve pT0'a evre gerilemesi yanıt için surrogate olarak kullanılabilir. NAK'nin potansiyel avantajları: (i) NAK subklinik mikrometastazların sistemik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif Atağ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 412 48 01 **E-mail:** drelifatag@hotmail.com
Geliş Tarihi/Received: 07.11.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.11.2016
©Telif Hakkı 2017 Üroonkoloji Derneği Üroonkoloji Bülteni / Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır

tedavisine erken zamanda başlanmasını sağlar. (ii) Adjuvan KT'ye göre daha iyi tolere edilebilmektedir. (iii) KT ilaçlarının optimal doz ve daha az toksisiteyle verilebilmesi sağlanabilmektedir. Operasyon sonrası hastaların üçte birinden fazlası adjuvan KT'yi ya hiç alamamakta veya uygun doz ve sürelerde alamamaktadır. (iv) NAK tümörün kemoduyarlılığını in vivo değerlendirme şansı vermektedir. (v) Hastalığın prognozu hakkında bilgi sağlar. (vi) Cerrahi rezektabilite olanağını arttırmaktadır (6).

NAK'nin bazı potansiyel dezavantajları da vardır. Klinik evreleme araçlarındaki yetersizlik nedeniyle KT'nin yarar sağlayamayacağı ve RS ile tam kür elde edilebilecek olgulara gereksiz KT verilmesi ile aşırı-tedavi yapma riski vardır. Ayrıca küratif olabilecek RS'nin geciktirilmesi endişesi vardır. Ayrıca KT ajanlarına dirençli olgularda, RS'nin gecikmesi ile sağkalımı olumsuz etkilemesi olasılığı da mevcuttur. KİMK yönetimindeki en önemli sorunlardan birisi mevcut görüntüleme yöntemlerinin klinik evrelemedeki yetersizlikleridir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirmelerde lokal tümör evresini öngörme doğruluğu en iyi ihtimalle %50'dir ve önemli oranda gözlemcilerarası değişkenlik vardır. BT ile %50 düşük evreleme, %20 civarında yüksek-evreleme hatası söz konusudur. Mesane dışı invazyonun saptanması ve LN metastazlarının saptanma yeterliliği de sınırlıdır (7,8). Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) doğruluğu %63'tür ve tüm evrelerde BT'den daha iyidir. T2 ve T3 tümörleri ayırt edebilme yeteneği %89'dur. Fakat hem BT hem de MRG'nin pT2N0 hastalığı saptayabilme gücü yeterli değildir (9).

KİMK'de NAK'nin sağkalım yararını açık bir şekilde gösteren kanıt düzeyi güçlü pek çok faz III prospektif randomize çalışma yayınlanmış olmasına karşın; küresel olarak NAK'nin az kullanılması ve NAK'den yararlanma oranındaki artışın yavaş bir eğilim göstermesi üro-onkoloji pratiğinin önemli sorunlarındandır. 2011'de yayınlanan bir çalışmaya göre, Kuzey Amerika akademik referans merkezlerinde NAK'den yararlanma oranı %1,2 iken 2003-2008 yılları arasında %12 civarına yükseldiği bildirilmiştir (10). Önemli kanser merkezlerinden birisi olan ABD'deki MD Anderson Kanser Merkezi'nde (MDACC) de NAK kullanım oranlarının son yıllarda 2 kat arttığı gözlenmektedir. MDACC'de sisplatin-temelli NAK kullanımının 2003-2008 yılları arasında %17 iken 2008-2012 arasında %35'e yükseldiği, sisplatin-içermeyen NAK alan olgular eklendiğinde tüm NAK kullanımının %22'den %41'e yükseldiği bildirilmiştir (11). Ülkemizde NAK kullanım oranı konusunda yapılmış tek çalışma Üçer ve ark. (12) tarafından yayınlanmıştır. RS yapan üro-onkologları içeren anket çalışmasında, Türkiye'de NAK'den yararlanan hekimlerin oranı %28,4 olarak saptanmıştır (12). NAK kullanımındaki bu düşük oranlar yıllar içinde artış eğilimi göstermekle birlikte; hala hem ülkemizde hem de dünyada NAK uygulanması konusunda genel bir gönülsüzlük olduğu dikkati çekmektedir.

Neoadjuvan Kemoterapi Çalışmaları

İsveç, Finlandiya ve Norveç'te yapılan Nordic Cystectomy Trial I ve II çalışmaları NAK'nin anlamlı yarar sağlandığını gösteren ilk çalışmalar olmuştur. Çalışma tasarımı ve kullanılan KT ajanlarının gücü açısından eksikleri olan Nordic Trial I'de pT3-4 alt grubunda %15'lik mutlak sağkalım yararının saptandığı rapor edilmiştir (13). Aynı merkezlerde gerçekleştirilen Nordic Cystectomy Trial II çalışmasında (n=309) 5-yıllık genel sağkalım (GS) oranı neoadjuvan kolda %53 ve sistektomi kolunda %46 olarak saptanmıştır. Çalışmada pT0 evreye gerileme oranı neoadjuvan kolda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (%26'ya karşı %11, p=0,001) (14). İki Nordik çalışmasının birleşik analizinde (n=620), 5-yıllık GS neoadjuvan kolda anlamlı olarak daha uzun olduğu [%58'e karşı %46, p=0,049, risk oranı (HR)= 0,80] gösterilmiştir. Çalışmada en çok yarar gören alt grubun %11'lik mutlak risk azalması ile cT3 olgular olduğu, klinik T2 olguların ise anlamlı yarar görmediği bildirilmiştir (15). Bunun nedeni tümör yükü daha fazla ve daha infiltratif tümör kitlesine sahip klinik T3 olgularda, mikrometastatik hastalık oranının T2 olgulara göre daha fazla olması ve KT'nin daha çok yarar göstermesi olabilir.

International Collaboration of Trialists çalışmasında (n=976) T2-T4aN0M0 olgular; 21 günde bir 3 kür sisplatin, metotreksat, vinblastin (CMV) kombinasyon rejimi verilen KT kolu veya sadece lokal tedavi (sistektomi veya radyoterapi) koluna randomize edilmiştir. Çalışmanın uzun dönem takip sonuçları NAK'nin etkinliğini açık olarak ortaya koymuştur. On-yıllık GS NAK alan grupta anlamlı olarak daha uzundur (%36'ya karşı %30, p=0,037, HR=0,84). NAK ile ölüm riskinde net %16 azalma sağlanmaktadır. Neoadjuvan kolda 10-yıllık metastazsız sağkalım (HR=0,77) ve hastalıksız sağkalım da (HR=0,82) anlamlı olarak üstündür (16). Patolojik tam yanıt (pT0) sağlanabilen olguların oranı da NAK kolunda belirgin olarak daha fazla olmuştur (%32,5'a karşı %12,3). CMV kombinasyonu, toksisitesi ılımlı bir rejimdir. Olgularda ılımlı hematolojik toksisite görüldüğü, derece 3/4 renal toksisite görülmediği, KT almayan kola göre kardiyovasküler ölümlerde artış olmadığı ve KT-ilişkili mortalitenin %1 olduğu rapor edilmiştir. NAK ile ilgili endişe nedenlerinden birisi olan KT'ye bağlı post-operatif komplikasyonlarda artış olmadığı bildirilmiştir. CMV rejimi, böbrek fonksiyonu iyi olan, tümör boyutu büyük olan olgularda ve kötü diferansiye tümörlerde daha etkili olma eğilimindedir (16).

KİMK'de NAK lehine önemli kanıtlar sunan diğer büyük çalışma, Southwest Oncology Group'un (SWOG) 8710 çalışmasıdır. Çalışmaya 317 klinik T2-4aN0M0 evre ürotelyal mesane kanserli olgu alınmış, neoadjuvan kola 3 kür 28 günde bir sisplatin, doksorubisin, metotreksat, vinblastin (MVAC) rejimi verilmiştir. Neoadjuvan kolda 8,7 yıllık takipte 90 ölüm olayı görülürken, KT almayan kolda 8,4 yıllık takipte 100 ölüm olayının meydana geldiği ve ortanca GS'nin neoadjuvan kolda 77 ay, cerrahi kolda 46 ay (p=0,05) olarak saptandığı bildirilmiştir. MVAC rejimi ile elde edilen patolojik tam yanıt oranı (pT0) %38 olmuştur (%38'e karşı %15, p=0,001) ve pT0 elde edilen olgularda 5-yıllık sağkalım oranının %85'e ulaşması SWOG 8710 çalışmasının etkileyici bir verisi olarak dikkati çekmektedir (17). MVAC etkin bir kombinasyon rejimi olmakla birlikte hematolojik ve gastrointestinal sistem toksisitelerinin yüksekliği bu rejimin rutin pratikte küresel olarak tercih edilmemesine neden olmuştur. SWOG 8710 çalışmasının sistektomi yapılan olgularının alındığı retrospektif bir analizde, NAK'nin cerrahi sonuçlara etkisi araştırılmıştır. NAK ile negatif cerrahi sınırlar elde edilebilme, 10 ve üstü LN çıkartılabilme oranlarının yüksek olduğu ve cerrahi kalitenin artmasının sağkalım ve lokal nüks üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (18). Çalışma NAK alan olgularda cerrahi faktörlerin de tedavi sonuçları üzerine önemli etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Mevcut NAK çalışmalarını değerlendiren 3 büyük metaanaliz çalışması yapılmıştır. Winquist ve ark. (19) 2605 hasta içeren 11 çalışmanın metaanalizinde; sisplatin-temelli NAK ile GS'nin %50'den %56,5'e yükseldiğini, %6,5 mutlak yarar (HR=0,87) sağlandığını bildirmişlerdir. Çalışmaların dördünde majör patolojik yanıt ile iyileşmiş GS arasında ilişki bulunmuştur. Advanced Bladder Cancer grubu 11 randomize çalışma ve 3005 olgu içeren metaanalizde; NAK ile 5-yıllık GS'de %5'lik mutlak yarar (HR=0,86, p=0,003) ve hastalıksız sağkalımda %9'luk mutlak yarar (HR=0,78, p<0,0001) sağlandığını bildirmiştir. Metaanalizin son derece önemli sonuçlarından birisi de NAK rejimi olarak tek ajan sisplatinin yararlı etkisi olmadığı, sisplatin-temelli kombinasyon rejiminin gerekli olduğunun gösterilmesi olmuştur (20).

NAK ile tümörde evre gerilemesinin sağkalım ile ilişkisi gösterilmiştir. Evre gerilemesi, KT'nin mikrometastatik hastalığa etkinliğini yansıtır ve prognoz ve kemoduyarlılığın bir göstergesi olarak kullanılabilir. Sonpavde ve ark. (21) SWOG 8710 çalışmasında NAK verilen olgularda yaptıkları retrospektif analiz bu konuda çok değerli bilgiler sağlamıştır. Çalışmada; RS ile olguların %30'unda pT0, %44'ünde <pT2 (pT0, pTa, pT1, pTis) evre gerilemesi saptanmıştır. Geri kalan %26'lık grubu ≥pT2 hastalık saptananlar ve değişik nedenlerle cerrahi yapılamayanlar oluşturmuştur. Gruplar arasındaki ortanca GS karşılaştırıldığında; ≥pT2 olgularda GS'nin pT0 olgulardan anlamlı olarak kötü (3,7 yıla karşı 13,6 yıl, p=0,006), rezidü invaziv olmayan hastalığa (pTa, pTis, pT1) evre gerilemesi olan olgularda GS'nin pT0 olgulara yakın olduğu (10,6 yıla 13,6 yıl, p=0,054) bildirilmiştir (21). Çalışmada LN pozitif olgularda ortanca GS 2,4 yıl ile en kötü grubu oluşturmaktadır. SWOG 8710 çalışması altgrup analizinde hem klinik T2N0 hem de klinik T3-4N0 olgularda anlamlı evre gerilemesi olduğu (T2N0 olgularda %39 pT0, %55 <T2 evre gerilemesi ve T3-4N0 olgularda %24 pT0, %35 <pT2 evre gerilemesi) saptanmıştır.

Rosenblatt ve ark.'nın (22) Nordik çalışmalarının retrospektif analizinde NAK ile elde edilen evre gerilemesinin cerrahi ile elde edilen evre gerilemesinden çok daha etkin olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, NAK ile pT0N0 evre gerilemesi olan olguların 5-yıllık sağkalım oranlarının, cerrahi sonucu pT0N0 saptanan olgulardan anlamlı olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir (%88,2'ye karşı %57,1, p=0,001). NAK ile tam evre gerilemesi saptanan olgularda 5-yıllık ölüm riskinde mutlak azalma %31 olmuştur (22). Hem SWOG ve hem de Nordik çalışmaları NAK ile invaziv olmayan rezidü tümöre (pTa, pTis, pT1) evre gerilemesi olan olgularda da belirgin sağkalım yararı olduğunu göstermektedir.

Riske Göre Adapte Edilmiş Neoadjuvan Kemoterapi

NAK'nin optimal kullanımının önündeki en önemli sorun, NAK'den yarar görecek veya göremeyecek olan olguları seçebilmekteki zorluklardır. Seçilmemiş KİMK'li gruptaki mutlak GS yarar oranı %5'tir ve 1 olgunun ölümden kurtarılması için 20 olgunun tedavi edilmesini gerektirmektedir. Geri kalan 19 olgu bulantı-kusma, diyaliz gerektirebilen renal yetmezlik, halsizlik, nöropati ve miyelotoksisite gibi potansiyel KT morbiditelerine maruz kalmaktadır (23). Bunun yanında NAK'den yarar görmeyecek olan olgularda sistektominin gecikmesi ve cerrahi morbidite riskinin artması da potansiyel bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. KİMK'li her olgu için NAK gerekli olmayabilir. Klinik T3 ve T4a olgularında NAK yararı bariz iken tartışmalar T2N0 olgularda odaklanmaktadır. Özellikle kötü sağkalım özelliklerine sahip olguların seçilebilmesi veya klinik olarak organ sınırlı olan, fakat cerrahi sonrası organ sınırlı olmadığı ortaya çıkan olguların öngörülmesini sağlayacak preoperatif faktörlerin saptanması önem taşımaktadır. Bu riskli grupların saptanması ve NAK'den en iyi yararı elde edebilmek için çeşitli klinikopatolojik faktörler yoğun olarak araştırılmıştır. Ekstravezikal lokal ileri hastalığın saptanmasına yönelik fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile bölgesel/uzak metastaz olasılığı yüksek lenfovasküler invazyon (LVİ) ve varyant histolojiler gibi faktörler riskli grupları tanımlamada ön plana çıkmaktadır.

Anestezi altında fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulguların birlikte değerlendirilmesi lokal ileri KİMK hastalığının doğru olarak saptanması için oldukça önemlidir. Transüretral rezeksiyon (TUR) esnasında anestezi altında yapılacak olan bimanuel fizik muayenede palpabl kitle saptanması cT3b hastalıkla, hareket ettirilemeyen fikse kitle saptanması cT4b hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Bu nedenle TUR esnasında anestezi altında bimanuel fizik muayene rutin pratikte atlanmaması gereken işlem olmalıdır. KİMK'nin radyolojik görüntülenmesinde amaç uzak organ metastazlarının yerini ve yayılımını değerlendirmek yanında lokal invazyon/yayılımı, bölgesel LN metastazlarını saptamaktır. Fakat özellikle lokal/bölgesel tümör evrelemesinde görüntüleme yöntemlerinin önemli eksiklikleri mevcuttur. Gerek doğruluk oranı gerekse gözlemciler arası uyumluluk oranı BT'ye göre dinamik kontrastlı MRG'de daha yüksektir. Ekstravezikal yayılımın ve/veya lokal organlara yayılımın saptanması durumunda, NAK yararının daha belirgin olacağı gösterilmiştir.

Üretral orifis obstrüksiyonuna yol açan mesane kanserleri hidronefroza neden olmaktadır. KİMK'li olgularda preoperatif hidronefroz insidansı %7,2-54,1 arasında değişmektedir. Preoperatif hidronefrozun ileri evre hastalıkla ilişkili olduğu ve sağkalım parametreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25,26,27). Unilateral hidronefroza göre, bilateral hidronefroz ve yüksek dereceli hidronefroz daha yüksek T evresi ile de ilişkilidir (28). Retrospektif bir çalışmada Bartsch ve ark. (27), NAK veya adjuvan KT verilmeyen RS yapılan 788 olguda, %16,9 oranında preoperatif hidronefroz saptandığını ve hidronefroz varlığının nükssüz sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğunu (p=0,0015) göstermişlerdir. Ayrıca hidronefroz etiyolojisinin tümör-spesifik sağkalımı etkilemediğini bildirmişlerdir (27).

Risk adaptif NAK parametreleri içinde en çok araştırılan faktörlerden birisi olan LVİ varlığı, KİMK'de yüksek risk özelliği olarak yaygın şekilde kabul görmüştür.

LVİ varlığı tümör yayılımı ile yakından ilişkilidir. Vasküler ve/veya lenfatik yapılara tümör hücrelerinin invazyonu tümör yayılımının önemli bir aşamasını temsil eder ve bu yayılım uzak organlara sistemik yayılımın öncülü olarak görülebilir. LVİ varlığı ve bölgesel LN metastaz oranı arasındaki doğrusal ilişki, lenfatik damar invazyonunun LN metastazından önce veya birlikte olmasına yol açtığı hipotezini desteklemektedir. LVİ varlığı daha yüksek histolojik derece, bölgesel LN pozitifliği, patolojik evre, cerrahi sınır pozitifliği ve daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29,30). LVİ'nin prognostik değerinin araştırıldığı çok merkezli uluslararası bir validasyon çalışmasında

LN negatif olgularda %22,5 oranında LVİ pozitifliği bulunmuştur ve bu olgularda LVİ pozitifliğinin hem hastalık nüksü hem de kanser-nedenli ölüm açısından bağımsız prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (30).

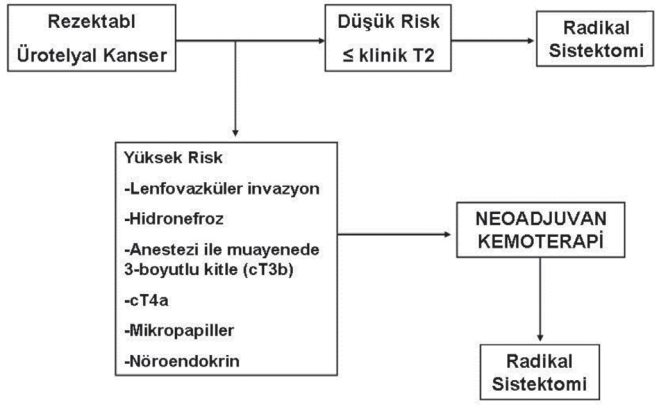
Mesane kanserinde pek çok varyant histoloji tanımlanmıştır. TUR materyallerinin patolojik incelemelerinde aberran diferansiyasyonların saptanmasında kimi zorluklar olmakla birlikte, olguların %10-25'inde varyant histolojiler saptanmaktadır. Bunların içinde ürotelyal karsinomun mikropapiller varyantı, küçük hücreli/nöroendokrin karsinomlar ve plazmositoid tümörler erken metastaz yapan, klinik olarak agresif seyreden kötü prognozlu histolojileri oluşturmaktadır. Mikropapiller varyant hastalık, yaklaşık olarak %1 olguda saptanmaktadır ve yüksek oranda ekstravezikal hastalık ve metastaz yapma potansiyeli vardır. Meeks ve ark. (31) 82 olgu içeren retrospektif çalışmada, bu histolojik tipe sahip hastalarda sisplatin-temelli NAK alan olgularda %45 pT0 evre gerilemesi olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde mikropapiller varyanta yönelik çalışmaların retrospektif çalışmalar olması, az sayıda olgu içermeleri NAK için zayıf kanıtlar sağlamakla birlikte bu agresif varyantta NAK'nin yararlı olacağını göstrermektedir. Küçük hücreli veya nöroendokrin karsinomlu mesane kanserlerinde NAK dramatik yarar sağlamaktadır. Yüz yetmiş iki olgu içeren MDACC serisinde NAK ile ortanca GS 18,3 aydan 159,5 aya çıktığı ($p<0,001$) gösterilmiştir (32). NAK kolunda ≤pT1N0'a patolojik evre gerilemesi %62 iken cerrahi ile başlanan olgularda sadece %9'da kaldığı bildirilmiştir. İlk kez 1991'de tanımlanan plazmasitoid varyant, nadir görülen peritoneal karsinomatozise de neden olan oldukça agresif histolojik varyantlardan birisidir. Otuz bir olgu içeren küçük bir seride NAK ile %80 oranında evre gerilemesi saptanması kemoduyarlı bir varyant olduğunu göstermektedir (33).

Nüks ve metastaz yapma riski yüksek olguları saptama ve NAK kararına yardımcı olmak üzere değişik nomogramlar önerilmiştir. T evresi, LVİ, hidronefroz, >65 yaş, non-papiller lezyon olmasına dayanan nomogramların evre yükselmesi, kötü nükssüz sağkalım ve GS sonuçları ile ilişkisi gösterilmiştir (34,35,36,37). Culp ve ark.'nın (37) RS sonrası sağkalımı öngörmek için preoperatif risk gruplarını belirlemeyi amaçlayan çalışması, ürologlar arasındaki endişeleri gidermesi ve NAK'den yararlanımı arttırması beklenmektedir. Bu çalışmada 2000-2010 yılları arasında MDACC'de NAK almadan RS yapılan 201 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. RS öncesi hidroüreteronefroz, klinik T3b/4a olgular, LVİ, nöroendokrin veya mikropapiller histolojide olanlar nüks için yüksek risk grubu (YRG, n=89) bunları içermeyenler düşük risk grubu (DRG, n=199) olarak sınıflandırılmıştır. Operasyon sonrası evre yükselmesini öngördürücü olan preklinik değişkenler olarak hidroüreteronefroz, klinik T3a/4a hastalık, LVİ varlığı, TUR'de mikropapiller ve nöroendokrin varyant histolojiye sahip olmak olarak saptanmıştır. DRG'deki olgularda evre yükselmesine yol açan tek öngördürücü özellik başlangıç hemoglobin düzeyinin normalin altında olması kalmıştır. Post-op patolojik değerlendirmede; YRG'deki olgularda yüksek risk özellikleri olmayan (LVİ, varyant histoloji) ≤ pT2N0'a evre gerilemesi %26,5 saptanırken, DRG'deki olgularda da %49,2 oranında evre ilerlemesi olduğu bildirilmiştir. GS ve hastalığa-özgül sağkalım (DSS) YRG'de DRG'ye göre belirgin olarak düşmüştür. Çalışmada MDACC risk adaptif sistem ölçütleri, bir başka kapsamlı merkezin, University of Southern California, olgularından oluşturulan bağımsız kohorta da uygulanarak internal validasyonu yapılmış ve benzer sonuçlar alındığı bildirilmiştir. MDACC ölçütlerine göre dikkatle seçilecek DRG olgular, RS sonrası hala DRG'de ise 5 yıllık DSS'nin %90'dan fazla olduğu gösterilmiştir. Culp ve ark. (37) KİMK'li olgularda NAK kararı verilmesine yardımcı olmak üzere oldukça pratik iki-yönlü yaklaşım risk adaptif algoritması oluşturmuşlardır (Şekil 1). Buna göre düşük riskli ≤ klinik T2 olguların doğrudan RS ile tedavi edilmesi önerilmektedir. LVİ pozitifliği, hidronefroz varlığı, anestezi altında muayenede 3-boyutlu kitle saptanması (klinik T3b) klinik T4a olgular, mikropapiller ve nöroendokrin varyant histolojiler yüksek risk olarak tanımlanmakta ve bu olguların tedavisinde NAK'nin öncelikle düşünülmesi önerilmektedir. MDACC preoperatif risk grupları sınıflamasının yakın zamanda eksternal validasyon çalışması da yapılmış ve KİMK'li olgularda risk faktörlerinin sağkalım açısından önemli rolü olduğu teyit edilmiştir. Bu preoperatif risk faktörlerine dayalı geliştirilen "Risk Adaptif NAK" karar verme stratejisi önerilmektedir (36,37).

Mesane Kanserinde Kişiselleştirilmiş Tedaviye Doğru

Mesane kanserinde NAK başta olmak üzere, perioperatif KT'den yarar görecek kemoduyarlı hastaları, de novo kemodirençli olgulardan ayırt edecek moleküler belirteçlerin geliştirilmesi çözüm bekleyen önemli sorunlardan birisidir. NAK'ye patolojik yanıt tam olarak değerlendirilebildiği için kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir adım olacaktır. Bazal genomik ve proteomik analiz bulgularının KT sonucu ile değerlendirilebilmesiyle, kemoduyarlı grubun saptanması mümkün olabilecektir. Maalesef bu konuda şu ana kadar yapılan çalışmalardan günlük pratiğe yansıyacak olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Pek çok çalışmada p53, pRB, p21, Ki67, XAF1, Bcl-2, VEGF, HER2, BRCA1, ERCC1 ve iki-gen ekspresyon modelleri araştırılmıştır. Maalesef bu moleküler belirteçlerin etkinliğine ait kanıtlar tartışmalıdır ve bağımsız ve prospektif serilerde validasyonları yapılmamıştır.

2007 yılında başlatılan COXEN (Co-eXpression ExtrapolatioN) algoritim, mikrodizilim bilgi setinden (NCI-60) çok değişkenli gen ekspresyon modeli oluşturarak in vitro hücre dizileri ve/veya in vivo tümör örneklerinden moleküler profil çıkartma ve kemoduyarlılığı saptamaya amaçlayan bir enformatik çalışmadır.



Şekil 1. MD Anderson Kanser Merkezi risk adaptif neoadjuvan kemoterapi karar algoritması (37)

İlaç geliştirme ve ilaç duyarlılığını belirleme amaçlı bu moleküler profil algoritim çalışmasının başlangıcındaki 60 hücre dizisi içinde mesane kanseri yoktu. Fakat yakın zamanda 40 mesane kanseri hücre dizilerinin (BLA-40) geliştirilmesiyle mesane kanseri gen ekspresyon modeli oluşturulmuştur. SWOG grubu faz II COXEN-Directed NAK çalışmasını (SWOG S1314) başlatmıştır. Yüz seksen dört olgunun sisplatin-gemsitabin ve MVAC rejimlerine randomize edilmesi hedeflenen çalışmada; başlangıç ve NAK sonrası RS tümör materyallerinden gen ekspresyon, dizilim, mikroRNA, tek nükleotid polimorfizmi moleküler analizleri yapılacaktır. Mesane kanserinde moleküler-temelli tedavi dönemine başlatacak olan bu çalışmanın sonuçlarının NAK açısından devrim niteliğinde açılım sağlaması beklenmektedir.

Sonuç

KİMK'lerde NAK çalışmalarının sağkalım sonuçlarının düzey 1 kanıtlar sağladığı uzun zamandır bilinmesine karşın, rutin pratiğe aktarılmasında sorunlar olmuştur. NAK'den yararlanamayacak olguların ayrılarak, yarar oranı yüksek olguları seçebilecek yöntemler geliştirme çabaları sürmektedir. Bu amaçla moleküler-temelli sofistike yöntemlerin geliştirme çalışmaları sonuçlanana kadar klinikopatolojik parametrelere dayalı klasik yöntemler NAK için olgu seçimini rafine edebilir. Mevcut literatür ışığında, LVİ, hidronefroz, klinik T3 ve T4a ve agresif varyant histoloji saptanan olgularda NAK uygulanması mutlaka düşünülmelidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.A., Dizayn: A.K., Veri Toplama veya İşleme: E.A., A.K., Analiz veya Yorumlama: E.A., Ö.K., Literatür Arama: E.A., Yazan: E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Rubben H, Lutzeyer H, Fischer N, et al. Natural history and treatment of low and high risk superfi cial bladder tumors. J Urol 1988;139:283-285.
2. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2002;167:1573-1583.
3. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. BJU Int 2011;108:539-545.
4. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. J Urol 2006;176:2414-2422.
5. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001;19:666-675.
6. Poussel D, Mongiat-Artus P, Culine S. Neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: Ready for prime time? Crit Rev Oncol Hem 2013;85:288-294.
7. Tritschler S, Mosler C, Tilki D, et al. Interobserver variability limits exact preoperative staging by computed tomography in bladder cancer. Urology 2012;79:1317-1321.
8. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. J Urol 2000;163:1693-1696.
9. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. Clin Radiol 2011;66:1140-1145.
10. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. J Urol 2007;178:451-454.
11. Krabbe LM, Westerman ME, Margulis V, et al. Changing trends in utilization of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Can J Urol 2015;22:7865-7875.
12. Üçer O, Albaz AC, Atag E, et al. The Rate of Neoadjuvant Chemotherapy Use in Muscle Invasive Bladder Cancer and The Approach of Urologists in Turkey. Urol J 2016;13:2841-2844.
13. Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. J Urol 1996;155:1903-1906.
14. Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer-Nordic cystectomy trial 2. Scand J Urol Nephrol 2002;36:419-425.
15. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatinum based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies; Nordic Urothelial Cancer Group. Eur Urol 2004;45:297-303.
16. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29:2171-2177.
17. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;349:859-866.
18. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol 2004;22:2781-2789.
19. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2004;171:561-569.
20. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48:202-205.
21. Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO, et al. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. Cancer 2009;115:4104-4109.
22. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. Eur Urol 2012;61:1229-1238.
23. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadajuvant and adjuvant cheotherapy for muscle invasive bladder cancer. Eur Urol 2012;62:523-533.
24. Urinary bladder. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. editors. AJCC cancer staging handbook seventh edition. London: Springer, 2010:569.
25. Stimson CJ, Cookson MS, Barocas DA, et al. Preoperative hydronephrosis predicts extravesical and node positive disease in patients undergoing cystectomy for bladder cancer. J Urol 2010;183:1732-1737.

26. Chapman DM, Pohar KS, Gong MC, et al. Preoperative hydronephrosis as an indicator of survival after radical cystectomy. Urol Oncol 2009;27:491-495.
27. Bartsch GC, Kuefer R, Gschwend JE, et al. Hydronephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series. Eur Urol 2007;51:690-697.
28. Kim DS, Cho KS, Lee YH, et al. High-grade hydronephrosis predicts poor outcomes after radical cystectomy in patients with bladder cancer J Korean Med Sci 2010;25:369-373.
29. Canter D, Guzzo T, Resnick M, et al. The presence of lymphovascular invasion in radical cystectomy specimens from patients with urothelial carcinoma portends a poor clinical prognosis. BJU Int 2008;102:952-957.
30. Shariat SF, Svatek RS, Tilki D, et al. International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. BJU Int 2010;105:1402-1412.
31. Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. BJU Int 2013;111:E325-330.
32. Lynch SP, Shen Y, Kamat A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. Eur Urol 2013;64:307-313.
33. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. J Urol 2013;189:1656-1661.
34. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2006;176:1354-1361.
35. Green DA, Rink M, Hansen J, et al. Accurate preoperative prediction of non-organ-confined bladder urothelial carcinoma at cystectomy. BJU Int 2013;111:404-411.
36. Mitra AP, Skinner EC, Miranda G, et al. A precystectomy decision model to predict pathological upstaging and oncological outcomes in clinical stage T2 bladder cancer. BJU Int 2013;11:240-248.
37. Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB, et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. J Urol 2014;191:40-47.