

Bölüm 14

METASTATİK VE NÜKS HASTALIKTA SİSTEMİK TEDAVİ

Nazım Can DEMİRCAN¹

GİRİŞ

Mesane kanseri genel olarak en sık görülen sekizinci malignite türü olup erkeklerde ikinci en sık ürolojik kanser olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Ürotelyal (transizyonel hücreli) karsinom, mesane kanseri olgularının yaklaşık %90'unda saptanan histolojik alt tiptir. Hastaların yaklaşık %30'u kasa invazif hastalık ile prezente olmaktadır. Tanı anında uzak metastaz oranı %10-15 olup radikal sistektomi sonrasında da hastaların yaklaşık yarısında lokal nüks ve/veya uzak metastaz gelişmektedir (2, 3). Rekürrenslerin çoğu uzak metastaz olarak meydana gelmektedir.

Sistemik kemoterapi, inoperabl lokal ileri ve metastatik mesane kanserinde standart yaklaşımı oluşturmaktadır. Metastatik mesane kanserinde genel sağkalım tedavisiz 3-6 ay civarında iken kemoterapi rejimleri ile bu süre 12 ay civarına çıkmıştır (4). Kombine kemoterapi ile elde edilen sağkalım hastanın performans durumu, viseral metastaz varlığı, serum alkalin fosfataz ve laktat dehidrojenaz gibi bazı parametrelere de bağlı olmaktadır. Son yıllarda başta immünoterapi olmak üzere hedefe yönelik tedavideki bazı gelişmeler, başlangıçtaki sistemik tedavi ile progrese olmuş hastalara ek seçenekler sağlamıştır. Bu bölümde metastatik ve nüks mesane kanserinde sistemik kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler üzerinde durulacaktır.

BİRİNCİ HAT KEMOTERAPİ REJİMLERİ

Sisplatin Bazlı Kombinasyonlar

Metastatik ve nüks mesane kanserinin birinci basamak tedavisinde, kontrendikasyon bulunmaması durumunda sisplatin içeren kombine rejimler önerilmek-

¹ Uzman Dr.; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul/Türkiye E-mail adresi: ncdemircan@gmail.com

Gen Hedefli Tedaviler

Moleküler analizler, yüksek dereceli ürotelyal kanserde birçok genetik ve epi-genetik değişiklik ortaya çıkarmıştır. Bunlar RAS/RAF, PI3K, AKT ve mTOR yollarında mutasyonlar; hücre siklusunda G1-S geçişindeki değişiklikler (TP53, RB1), Nectin-4 (hücre adezyon molekülü) ve Trop-2 (transmembran glikoproteini) ekspresyonu, PTEN delesyonu, FGFR genindeki değişiklikler ve kromatin remodeling genlerindeki aberasyonlar olarak sayılabilir. Fibroblast büyüme faktörü reseptörünü kodlayan FGFR2 ve FGFR3 genlerinde değişiklikler metastatik ürotelyal karsinomda %10-20 oranında saptanabilmektedir. Bir FGFR inhibitörü olan erdafitinib, mesane kanseri tedavisinde onay almış ilk gen hedefli tedavi olup NCCN rehberi tarafından FGFR2 veya FGFR3 geninde değişikliklerin saptandığı, platin bazlı rejimler ile progrese olmuş ileri evredeki hastalarda kullanılabilir. Erdafitinib ile ilgili etkinlik verileri tek kollu faz 2 BLC2001 çalışmasının yayımlanan ön sonuçlarından gelmiştir (35). Daha önce tedavi almamış ve sispaltine uygun olmayan veya daha önce en az bir seri kemoterapi sonrası progrese olmuş metastatik ürotelyal karsinom tanılı 96 hastanın dahil edildiği bu çalışmada yanıt oranı tüm hastalar için %42 ve immünoterapi almış hastalarda %70 olarak bildirilmiştir. Ciddi advers olay oranı %7 olarak raporlanmış, genel olarak en sık cilt ve tırnak değişiklikleri ile stomatit görülmüştür. Bu çalışmanın sağkalım ve yanıt süresi ile ilgili verileri ise halen beklenmektedir.

SONUÇ

Metastatik ve nüks mesane kanserinin sistemik tedavisinde birinci basamakta hastanın sispaltine uygun olması durumunda sispaltin içeren bir kombinasyon (GC veya doz-yoğun MVAC) tercih edilmelidir. Hasta sispaltine uygun olmayıp diğer türlü kombine tedaviye elverişli ise karboplatin+gemsitabin veya taksan+gemsitabin rejimlerinden biri, kombine tedaviye de uygun değilse tek ajanlı protokoller önerilebilir. Platin bazlı bir rejim alan ve progresyon gelişen olgularda ise standardı olmamak ile birlikte yine tek ajanlı kemoterapiler seçenekler arasında yer almaktadır. Son yıllarda immünoterapi de ileri evre mesane kanseri tanılı, özellikle sispaltine uygun olmayan hastalarda birinci hatta ve platin içeren rejimler ile progrese olmuş hastalarda ikinci hatta kullanıma girmiştir. İleri evre mesane kanserinin sistemik tedavisinde gelecek vaadeden bir diğer yöntem ise başlıca FGFR inhibitörü erdafitinib olmak üzere gen hedefli ilaçlardır.

KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.
2. 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(6 Pt 1):2414-22.

3. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol.* 2005;174(1):14–20.
4. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068-77.
5. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):211.
6. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1066.
7. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2638.
8. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42(1):50.
9. NCCN (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer. Version 4.2019 – July 10, 2019. (14/07/2019 tarihinde https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
10. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602.
11. Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule?. *Acta Oncol.* 2008;47(1):110.
12. Bamias A, Dafni U, Karadimou A, et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):1011-7.
13. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1107.
14. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191.
15. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol.* 2001;19(12):3018.
16. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1185.
17. Calabrò F, Lorusso V, Rosati G, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer.* 2009;115(12):2652.
18. Gitlitz BJ, Baker C, Chapman Y, et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer.* 2003;98(9):1863.
19. Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Alexopoulos A, et al. Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer.* 2005;92(4):645.

20. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(11):3394-8.
21. Sonpavde G, Pond GR, Choueiri TK, et al. Single-agent taxane versus taxane-containing combination chemotherapy as salvage therapy for advanced urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2016;69(4):634.
22. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1853-7.
23. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3451-7.
24. Ko YJ, Canil CM, Mukherjee SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):769-76.
25. Witte RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:589-93.
26. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4454-61.
27. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483.
28. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015.
29. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(6): 970-976.
30. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67.
31. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):748.
32. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312.
33. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):51-64.
34. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):e172411.
35. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt). *J Clin Oncol.* 2018;36:4503.