

## **Streszczenie pracy doktorskiej lek. Katarzyny Gronostaj**

**Promotor: prof. dr hab. Wojciech Szczeklik**

**Temat pracy doktorskiej: „*The impact of neoadjuvant chemotherapy on treatment outcomes of muscle invasive bladder cancer patients who underwent radical cystectomy*” – cykl publikacji**

**(„*Wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na wyniki leczenia pacjentów z naciekającym mięśniówką rakiem pęcherza moczowego poddanych radykalnej cystektomii*”)**

### **Wstęp:**

Naciekający mięśniówkę rak pęcherza moczowego (ang. muscle invasive bladder cancer, MIBC) to jedna z najczęstszych przyczyn zgonu z powodu nowotworów urologicznych. Nawet pomimo agresywnego leczenia operacyjnego, jakim jest radykalna cystektomia (RC) z limfadenektomią miedniczą, 5-letnie przeżycia chorych nie przekraczają 60% [2,3]. Korzystny wpływ na przeżycie opartej na cisplatynie wielolekowej NAC z następową RC został udowodniony ponad dekadę temu, z poprawą przeżyć 5-letnich o 5–8% [4]. W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. European Association of Urology, EAU) zaleca się wdrożenie takiego leczenia u pacjentów z MIBC. Brak jest danych dotyczących stosowania NAC w leczeniu MIBC w Polsce.

Odpowiedź histopatologiczna pacjenta na NAC ma znaczenie prognostyczne [9]. W 2014 r. Fleischmann i współautorzy w pracy retrospektywnej wprowadzili stopień regresji guza (ang. tumor regression grade, TRG) do oceny histopatologicznej materiału operacyjnego z cystektomii, pokazując wartość prognostyczną TRG [10]. Jest to prosta i powtarzalna ilościowa ocena odpowiedzi na NAC. Seiler i współautorzy [11] podczas kongresu EAU w 2017 r. przedstawili pracę, w której wykazali wartość prognostyczną TRG zintegrowanego z klasyfikacją TNM [12]. Choć TRG wydaje się prostym i łatwym do wprowadzenia do standardowej oceny histopatologicznej materiału operacyjnego z RC narzędziem, dotychczas nie ma badań potwierdzających wyniki Fleischmanna i Seilera.

### **Materiał i metody:**

Niniejsze badanie miało charakter retrospektywny i przeprowadzono je w Katedrze i Klinice Urologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

Do pierwszego etapu badań włączono pacjentów (n = 155), którzy zostali poddani planowej RC z powodu urotelialnego MIBC w Oddziale Klinicznym Urologii i Urologii Onkologicznej w Krakowie pomiędzy grudniem 2012 r. a grudniem 2017 r. Dane medyczne dotyczące pacjentów, przebiegu zabiegu oraz przebiegu pooperacyjnego pozyskano z dokumentacji medycznej oraz od chorych lub ich opiekunów w czasie wizyt kontrolnych albo rozmów telefonicznych. Obserwację pacjentów prowadzono do sierpnia 2018 r. lub do zgonu chorego. Do oceny prawdopodobieństwa przeżyć całkowitych (ang. overall survival, OS) i przeżyć wolnych od wznowy (ang. recurrence free survival, RFS) dla całej grupy oraz porównania prawdopodobieństwa OS i RFS dla chorych poddanych NAC z następową RC oraz wyłącznie RC użyto krzywych Kaplana-Meiera.

Do drugiego etapu badań włączono pacjentów (n = 70), którzy zostali poddani pełnodawkowej NAC z następową planową RC z powodu urotelialnego MIBC w Oddziale Klinicznym Urologii i Urologii Onkologicznej w Krakowie pomiędzy grudniem 2012 r. a grudniem 2017 r. Dane medyczne pozyskano jak w poprzednim etapie. Dodatkowo TRG zostały ocenione osobno w preparacie operacyjnym z RC przez dedykowanego uropatologa (K.O.) według opisanej metody [10]. Po zintegrowaniu TRG

z klasyfikacją TNM [12] jak w pracy Seilera [11] podzielono chorych na 3 grupy w zależności od odpowiedzi na NAC. W grupie silnej odpowiedzi na NAC (ang. major responders) znaleźli się pacjenci bez naciekania mięśniówki w ostatecznym preparacie histopatologicznym pęcherza moczowego i brakiem przerzutów do węzłów chłonnych niezależnie od TRG. Grupa częściowej odpowiedzi na NAC (ang. partial responders) to chorzy z TRG2 i MIBC lub przerzutami do węzłów chłonnych. Do grupy braku odpowiedzi na NAC (ang. non-responders) zakwalifikowano pacjentów z TRG3 i MIBC lub przerzutami do węzłów chłonnych. Do oceny prawdopodobieństwa OS i RFS dla całej grupy oraz porównania prawdopodobieństwa przeżyć OS i RFS dla chorych poddanych NAC z następową RC oraz wyłącznie RC użyto krzywych Kaplana-Meiera.

Do trzeciego etapu badań, gdy analizowano stopień wdrożenia NAC wśród pacjentów z MIBC poddanych RC, włączono chorych (n = 183), którzy zostali poddani planowej RC z powodu urotelialnego MIBC w Oddziale Klinicznym Urologii i Urologii Onkologicznej w Krakowie pomiędzy styczniem 2013 r. a grudniem 2018 r. Dane medyczne oraz TRG oceniono jak we wcześniejszych etapach.

### **Wyniki:**

W pierwszym etapie przedstawiono odległe wyniki leczenia pacjentów z MIBC po RC (n = 155). W tej grupie 79 chorych (51%) otrzymało NAC przed leczeniem operacyjnym. Chory poddani NAC z następową RC byli młodszy, częściej deklarowali palenie wyrobów tytoniowych aktualnie lub w przeszłości, mieli niższe przedoperacyjne stężenie hemoglobiny, leukocytów oraz białka C-reaktywnego. Odsetki powikłań i zgonów do 90 dni po operacji były podobne w grupie z NAC i RC oraz tylko RC i dla całej kohorty wynosiły odpowiednio 64,5% i 5,2%. Całkowite przeżycie (OS) i przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) okazały się odpowiednio średnio o 150 dni i 189 dni dłuższe w grupie z NAC i RC w porównaniu z grupą poddaną wyłącznie RC w ciągu 3-letniej obserwacji (95% CI: 34–267; p = 0,011), (95% CI: 8–370; p = 0,040).

W drugim etapie badania wśród 70 pacjentów poddanych pełnodawkowej NAC z następową RC u 20 chorych stwierdzono całkowitą odpowiedź na chemioterapię (TRG1), u 37 pacjentów zaobserwowano silną odpowiedź na NAC (TRG2), a u 13 pozostałych – słabą odpowiedź lub brak odpowiedzi (TRG3). Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) zgonu dla TRG2 wyniósł 2,40 (95% CI, 0,28–20,70), a dla TRG3 8,85 (95% CI, 1,07–72,94) w porównaniu z TRG1. Współczynnik ryzyka (HR) nawrotu dla TRG2 wyniósł 3,88 (95% CI, 0,48–31,60), a dla TRG3 9,93 (95% CI, 1,19–83,15) w porównaniu z TRG1. Po zintegrowaniu TRG z klasyfikacją TNM [12] w grupie silnej odpowiedzi znalazło się 36 chorych (brak naciekania mięśniówki w ostatecznym preparacie histopatologicznym pęcherza moczowego i brak przerzutów do węzłów chłonnych niezależnie od TRG), w grupie częściowej odpowiedzi było 21 chorych (TRG2 i MIBC lub przerzuty do węzłów chłonnych), a do grupy braku odpowiedzi zaliczono 13 chorych (TRG3 i MIBC lub przerzuty do węzłów chłonnych). Współczynnik ryzyka (HR) zgonu dla grupy częściowej odpowiedzi wyniósł 9,44 (95% CI, 1,10–80,89; p = 0,04), a dla grupy braku odpowiedzi 17,85 (95% CI, 2,18–145,85; p = 0,007) w porównaniu z grupą silnej odpowiedzi. Współczynnik ryzyka (HR) nawrotu choroby dla grupy częściowej odpowiedzi wyniósł 6,41 (95% CI, 1,29–31,80; p = 0,02), a dla grupy braku odpowiedzi 9,41 (95% CI, 1,89–46,88; p = 0,006) w porównaniu z grupą silnej odpowiedzi.

W trzecim etapie badań wśród 183 pacjentów włączonych do badania 105 (57,4%) otrzymało NAC przed RC. Odsetki pacjentów, którym podano NAC w kolejnych latach, wyniosły odpowiednio 4% (1/25) w 2013 r., 36% (9/25) w 2014 r., 55,3% (21/38) w 2015 r., 62,9% (21/35) w 2016 r., 83,9% (26/31) w 2017 r. i 89,7% (26/29) w 2018 r. ( $p$  dla trendu  $< 0,001$ ). Trzydziestu chorych (28,6%) miało całkowitą patologiczną odpowiedź na NAC (TRG1), u 50 pacjentów (47,6%) stwierdzono częściową patologiczną odpowiedź na NAC (TRG2), a 25 pozostałych (23,7%) – słabą odpowiedź na NAC lub jej brak (TRG3).

**Wnioski:**

1. Zastosowanie NAC przed RC wiąże się z poprawą rokowania – wydłuża zarówno OS, jak i RFS u pacjentów poddanych NAC z następową RC w porównaniu z pacjentami poddanymi wyłącznie RC.
2. Zastosowanie NAC przed RC nie skutkuje wzrostem odsetka powikłań i zgonów do 90 dni po RC.
3. Tak ocena TRG, jak i ocena grup odpowiedzi na chemioterapię po zintegrowaniu TRG z klasyfikacją TNM [12] posiadają wartość prognostyczną dla pacjentów z MIBC poddanych NAC z następową RC.
4. W latach 2013–2018 zaobserwowano wzrastający trend zastosowania NAC wśród chorych z MIBC poddanych RC w Katedrze i Klinice Urologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

## **Summary**

### **Introduction:**

Muscle invasive bladder cancer (MIBC) is one of the most common causes of death among urological malignancies. Despite aggressive surgical treatment such as radical cystectomy (RC) with pelvic lymph node dissection the 5-year overall survival (OS) does not exceed 60% [2,3]. The survival benefit of cisplatin-based multidrug neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by RC was shown more than a decade ago, with the 5-year OS improvement of 5–8% [4]. Current European Association of Urology (EAU) guidelines recommend this type of treatment to every eligible MIBC patient. Up to date there is no data concerning utilization of NAC in MIBC treatment in Poland. The pathological response to NAC is associated with patient's prognosis [9]. In 2014 Fleischmann et al. [10] introduced the concept of tumor regression grade (TRG) in the RC specimen based on the retrospective cohort and showed important prognostic value of TRGs. It is a simple and reproducible method, which quantifies the pathologic tumor response to NAC. Seiler et al. [11] at the EAU congress in 2017 presented a paper that showed the prognostic value of integrated TRG with TNM classification [12]. Even though determination of TRGs is straightforward, and could be easily included in the standard pathologic examination of RC surgical specimen there are no data supporting Fleischmann's and Seiler's findings.

### **Material and methods:**

It was a retrospective study carried out at the Department of Urology Jagiellonian University Medical College.

To the first stage of the study patients with urothelial MIBC who underwent planned curative RC between December 2012 and December 2017 were enrolled. Medical data were collected from hospital records and medical history was obtained from patients and/or their relatives until August 2018 or reported patient's death. Kaplan-Meier curves were used to estimate the probability of overall survival (OS) and recurrence free survival (RFS) of patients who underwent NAC followed by RC and RC alone.

To the second stage of the study patients with urothelial MIBC who underwent full-dose NAC followed by RC between December 2012 and December 2017 were enrolled. Data were collected as described in the previous stage. TRGs were assessed in the surgical specimen of RC by dedicated uropathologist (K.O.) as previously described [10]. Following Seiler [11], after integrating TRG with TNM classification [12] patients were divided into 3 groups according to the NAC response. Major responders group was defined as patients with no MIBC and no lymph node metastasis in final pathological examination of RC specimen irrespective of TRG. To partial responders group patients with TRG2 and either MIBC or metastatic lymph node(s) were included. The non-responders group was defined as patients with TRG3 and either MIBC or metastatic lymph node(s). Kaplan-Meier curves and the Cox proportional hazards model were used to compare OS and RFS between different TRG groups and different response to chemotherapy groups.

To the third stage of the study patients with urothelial MIBC who underwent planned curative RC between January 2013 and December 2018 were enrolled. Medical data were collected and TRGs were assessed as described above.

**Results:**

In the first stage of the study the results of treatment of MIBC patients after RC were presented. In this cohort 79 patients (51%) underwent NAC followed by RC. NAC patients were younger, more often had a positive smoking history (current or former), had lower preoperative hemoglobin, white blood cells and C-reactive protein levels. A 90-days complication rate and mortality were 64.5% and 5.2%, respectively, with no statistically significant differences between NAC and RC group and only RC group. The OS and RFS were on average 150 days and 189 days longer in the NAC and RC group compared to the RC-only group when patients were followed-up for 3 years (95% CI: 34–267;  $p = 0.011$ ), (95% CI: 8–370;  $p = 0.04$ ).

In the second stage of the study, among 70 patients who underwent full-dose NAC followed by RC 20 patients had complete response to chemotherapy (TRG1), 37 patients had strong response to NAC (TRG2) and in 13 patients there was weak or no response (TRG3). The hazard ratio (HR) for death was 2.40 (95% CI, 0.28–20.70) for TRG 2 and 8.85 (95% CI, 1.07–72.94) for TRG3 when compared with TRG1. The HR for recurrence was 3.88 (95% CI, 0.48–31.60) and 9.93 (95% CI, 1.19–83.15), respectively, for TRG2 and TRG3 when compared with TRG1. After integrating TRG with TNM classification [12] there were 36 patients in major responders group (no MIBC and no lymph node metastasis), 21 patients in partial responders group (TRG2 and MIBC or metastatic lymph node(s)) and 13 patients in non-responders group (TRG3 and MIBC or metastatic lymph node(s)). The HR for death was 9.44 (95% CI, 1.10–80.89;  $p = 0.04$ ) for partial responders group, and 17.85 (95% CI, 2.18–145.85;  $p = 0.007$ ) for non-responders group when compared with major responders group. The HR for recurrence was 6.41 (95% CI, 1.29–31.80;  $p = 0.02$ ) for partial responders group, and 9.41 (95% CI, 1.89–46.88;  $p = 0.006$ ) for non-responders group when compared with major responders group.

In the third stage of the study among 183 patients enrolled into the study 105 (57.4%) underwent NAC followed by RC. The percentage of patients who received NAC in subsequent years were: 4% (1/25) in 2013, 36% (9/25) in 2014, 55.3% (21/38) in 2015, 62.9% (21/35) in 2016, 83.9% (26/31) in 2017 and 89.7% (26/29) in 2018 ( $p$ -value for trend  $< 0.001$ ). Thirty patients (28.6%) had complete pathological response to NAC (TRG1), 50 patients (47.6%) showed strong response (TRG2) and 25 patients (23.7%) had weak or no response (TRG3).

**Conclusions:**

1. The use of NAC followed by RC was associated with a better prognosis in MIBC patients than RC alone, increasing both OS and RFS.
2. The use of NAC was not associated with an increased 90-days postoperative morbidity or mortality.
3. Both TRG and chemotherapy response groups after integrating TRG with TNM classification [12] have prognostic value in patients with MIBC who underwent NAC followed by RC.
4. There was an increasing utilization of NAC between years 2013 and 2018 the amongst MIBC patients who underwent RC in the Department of Urology Jagiellonian University Medical College.