

İNVAZİF MESANE KANSERLERİNDE ADJUVAN MVEC (METOTREKSAT, VİNBİBLASTİN, EPİRUBİSİN, SİSPLATİN) TEDAVİSİ

ADJUVANT MVEC (METHOTREXATE, VINBLASTINE, EPIRUBICIN AND CISPLATIN) CHEMOTHERAPY FOR INVASIVE BLADDER CANCER

YAMAN, İ., UYGUR, M.C., ALTUĞ, U., EROL, D.

ÖZET

Bu çalışmada kliniğimizde sistektomi sonrası patolojik incelemede lokal ilerlemiş ya da lenf noduna metastatik olduğu satanan ve bu nedenle adjuvan kemoterapi uygulanan olguları ve bu amaçla kullandığımız kombinasyonun (MVEC; methotrexate, vinblastine, epirubicin, cisplatin) etkinliğini irdeledik.

Klinik evre T2 veya T3a mesane tümörü tanısıyla sistektomi yapılan 41 olgu arasından toplam 12 (%29) olguya patolojik inceleme sonucunda MVEC kemoterapisi uygulanması planlandı. Bu 12 olgunun 9'unda LN+, 3'ünde hem cerrahi sınır pozitif hem LN+ idi. Kemoterapiyi tamamlayan ve izlemi olan 10 olgunun operasyon sonrası ortalama izlem süresi 21 (3 - 60 ay) aydır. On olgudan biri 10. ayda progresif hastalık nedeniyle kaybedilirken birinde de 18. ayda multipl kemik metastazları ortaya çıktı. İki olgu 10. ve 60. aylarda hastaliksız olarak tümör dışı nedenlerle kaybedildiler. Kalan 6 olgu hastaliksız olarak izlenmektedir. Bir olgudaki böbrek fonksiyonları yetersizliği dışında kemoterapi uygulamasında herhangi bir güçlük ya da kemoterapi komplikasyonu ile karşılaşmadık.

Sistektominin tek başına kür sağlamakta yetersiz kaldığı cerrahi sınır ya da LN+ mesane kanserlerinde, adjuvan kemoterapi hastaliksız sağkalım süresinin uzatılmasında ve kür oranlarının artırılmasında önemli katkı sağlamaktadır. Bu amaçla MVEC kombinasyonu etkin ve güvenilir bulunmuştur.

ABSTRACT

In this study, we evaluated the patients who were proven to have regionally advanced or lymph node metastatic bladder cancer following cystectomy and the effectivity of adjuvant chemotherapeutic combination (MVEC; methotrexate, vinblastine, epirubicin and cisplatin) administered to them.

Of 41 patients who underwent cystectomy for clinical stage T2 or T3a bladder cancer, a total of 12 (29%) were offered to receive MVEC chemotherapy. Of those 12 patients, lymph nodes were positive in 9 and both lymph nodes and surgical margins were positive in the remaining 3. The mean follow-up of 10 patients died with progressive disease at postoperative tenth month, multiple bone metastases developed in another patient at the 18 th. month, 2 patients died with no evidence of disease and of causes unrelated to the tumor. The remaining 6 patients are still on follow-up with no evidence of disease. Except for development of insufficiency in kidney functions in 1 patient there was no difficulty or complication related to chemotherapy.

Adjuvant chemotherapy improves the progression free survival and cure rates in cases with positive surgical margin or tumor-involved lymph nodes after cystectomy. The MVEC combination found to be effective and safe for this purpose.

ANAHTAR KELİMELEER: Mesane kanseri, MVEC.

KEY WORDS: Bladder Cancer, Cystectomy, TCC, Adjuvant Chemotherapy

GİRİŞ

Sistektomi, son 20 yıldır kasa invazif mesane kanserli hastaların standart tedavi yöntemi haline gelmiştir. Dikkatli evreleme, gelişmiş cerrahi teknik ve özenli postoperatif bakımla kasa invaziv mesane tümörlü olguların 5 yıllık sağkalım oranı %50'nin çok az üzerine çıkarılabilmektedir.¹ Bununla beraber lokal invaziv mesane tümörü olan olguların prognozu halen kötü seyretmektedir. Bildirilen en iyi 5 yıllık hastalıklı yaşam oranları, mesane duvarını aşmış tümörü olan (pT3b) olgular için %50, komşu organ tutulumu olan (pT4) olgular için %30'dur.² Bölgesel lenf nodu metastazı olan (N+) olgular için ise bu oran %7 - 36'dır.²⁻⁷ Bu bilgiler ışığında sistektominin lenf nodu ve/veya cerrahi sınırı pozitif olgularda tek başına yeterli olduğu söylenemez. Kliniğimizde bu durumdaki olgulara ek tedavi olarak adjuvan kombinasyon kemoterapisi (M-VEC; methotrexate, vinblastine, epirubicin, cisplatin) uygulanmaktadır. Bu çalışmada, bu kemoterapi kombinasyonunu verdiğimiz olguları ve bu kombinasyonun etkinliğini gözden geçirmeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

1992 ile 1997 yılları arasında kliniğimizde intravenöz piyelografi, sistoskopi, transüretal tümör rezeksiyonu, genel anestezi altında bimanuel pelvik muayene ve patolojik inceleme ile kasa invazif mesane değişici epitel karsinom (TCC) tanısı alan ve abdominopelvik ve torakal bilgisayarlı tomografi (BT) ile klinik evresi T2 - T3b olarak değerlendirilen 41 olguya radikal sistektomi yapıldı. Olguların median yaşı 66 (aralı 42-80) ve kadın/erkek oranı 5/36'dır. Diversiyon olarak 3 olguya üreterokutanestomi, 1 olguya üreterosigmoidostomi, 16 olguya Stanford poş, 2 olguya Stanford poş ve Mitrofanoff prensibi ile appendisiyel stoma, 19 olguya da ileal konduit uygulandı.⁸⁻⁹

Sistektomi metaryallerinin patolojik incelemeleri sonucunda toplam 12 (%29) olguda tümörün mesaneye sınırlı olmadığı, 9 olguda LN+, 3 olguda da hem cerrahi sınır pozitif hem de LN+ olduğu saptandı. Oniki olgunun median yaşı 60 (45-77), kadın/erkek oranı 3/9 idi. Bu hastaların tümüne 4 kür adjuvan M-VEC kombinasyonu şeklinde kemoterapi uygulanması planlandı (Tablo I). Kemoterapiyi tamamlayan ve izlemi olan 10 olgunun sistektomi sonrası ortalama izlem süresi 16 (3-60

Tablo I: M-VEC kemoterapi protokolü*

	Günler			
	1	2	15	22
Metotreksat	30	-	30	30
Vinblastin	-	3	3	3
Epirubisin	-	30	-	-
Sisplatin	-	70	-	-

*Dozlar mg/m² olarak verilmiştir

ay) aydır.

Tedaviye başlamadan önce tüm hastaların kreatinin klirensinin 60 ml/dakikanın, beyaz küre sayısının 4000/mm³ ün, trombosit sayısının da 150.000/mm³ ün üstünde, serum bilirubin düzeyinin ise 1.5 mg/dl den az olmasına dikkat edildi. Hastalar her kürden 2 gün önce yatırılarak gerekli laboratuvar testleri yapıldı. Cisplatin birinci günden başlayan ve iki gün sürdürülen hidrasyon ve mannitol ile desteklenen yeterli diürez (en az 100 ml/dk) eşliğinde verildi. Her hastaya antiemetik olarak ondansetron veya metoklopramid, difenhidramid, deksametazon kullanıldı. Onbeş ve 22. günlerdeki metotreksat ve vinblastin yalnızca beyaz küre kontrolü ile ayaktan verildi. Siklus 28'inci günde tekrarlandı. Bir hastanın ikinci kürden sonra böbrek fonksiyonlarının bozulması (kreatinin klirensi 45 ml/dk.) nedeni ile son iki kürdeki Cisplatin, yarı dozda (35 mg/m²) verildi.

Kemoterapi sonrası hastalar üç ayda bir fizik muayene, idrar ve serum analizi, altı ayda bir ultrasonografi, akciğer grafisi ve yıllık BT ile izlendi. Gerekli görülen olgularda bu incelemelere kemik sintigrafisi eklendi.

BULGULAR

Radikal sistektomi sonrası patolojik evrelendirmede 2 olgu T2N1, 7 olgu T3aN2, ve 3 olgu T4N2 olarak değerlendirildi. Evre pT3a olan olgulardan biri ikinci kürden sonra izlemiden çıktı. Bir diğeri ise henüz kemoterapisi devam etmektedir. Kemoterapiyi tamamlayan ve izlemleri olan diğer 10 olgudaki bulgular ise şöyledir: Evre pT2N1 oldukları saptanan 2 olgunun biri postoperatif 49, diğeri 17. ayında olup halen hastalıklı yaşamaktadırlar. Patolojik evre T3aN2 olan ve kemoterapiyi tamamlayan 5 olgudan ikisi 10. ve 60. aylarda tümör dışı nedenlerle ve hastalıklı olarak kaybedilirken diğer üçü sırasıyla 12, 15 ve 16. ay-

Tablo II: Kemoterapiyi tamamlayan 10 olgu ve izlem bulguları.

pEvre	n	hasta-yaşı	tümörsüz yaşayan	tümörsüz ölen	rekürrens gelişen	tümörlü ölen
T2N1	2	SO 60	49. ay			
		OF 61	17. ay			
T3aN2	5	RO 52	16. ay			
		AA 77	15. ay			
		MA 45	12. ay			
		MŞ 65		60. ay		
		FA 60		10. ay		
T4N2	3	HG 65	6. ay			
		MY 58			18. ay	
		İD 72				10. ay
Toplam	10	6	2	1	1	

larında ve hastalısız olarak izlemedirler. Evre pT4N2 olan 3 olgunun biri 6. ayında ve tümörsüz yaşarken bir olguda 18. ayda multipl kemik metastazı gelişti ve bu olgu halen postoperatif 20. ayında olup 2. kez MVEC kemoterapi almaktadır. Son olgu 10. ayda metastatik hastalıkla kaybedildi. Bu sonuncu hasta kemoterapisi sırasında böbrek fonksiyonlarının bozulması nedeniyle sispaltin dozu düşürülmek zorunda kalınan hasta idi.

Altı ay ile altmış ay aralığında, ortalama 21 aylık izlemleri olan bu 10 olgunun bulguları beraber değerlendirildiğinde 8 olgunun (%80) ortalama 23 aylık (6-60 ay) izlemede hastalısız kaldıkları ve 6'sının halen hastalısız yaşadıkları görülmektedir. Kaybedilen bir olgu ise operasyondan 60 ay sonra hastalısız olarak ve kardiyovasküler nedenlerden ötürü 70 yaşında kaybedilmiştir. Tedaviye yanıtızsız kaldığı kabul edilen 2 (%20) olgunun ikisinin de evre pT4 olduğu ve bunlardan birinin de kemoterapisi tam doz verilemeyen hasta olduğu dikkat çekicidir. Bu ikisinden tedaviyi tamamlayan olguda 18. ayda multipl kemik metastazı gelişti.

İkinci kürden sonra böbrek fonksiyonları bozulan 72 yaşındaki olgunun dışında hastaların tümü tedaviyi iyi tolere etti ve herhangi bir güçlük ya da kemoterapi komplikasyonu ile karşılaşılma-

balar sürerken bunun yanında tümörlerin biyolojik özelliklerini, metastaz ve rekürrens potansiyellerini önceden belirleyebilmek amacıyla yapılan çalışmalar da özellikle son yıllarda hız kazanmıştır. Bu amaçla özellikle tümör genetiği üzerinde yoğunlaştırılan çalışmalar ümit vericidir¹⁰. Tümör evresi, grade'i, konfigürasyonu ve boyutu, vasküler invazyon bulunması, klinik prognostik faktörler olarak kullanılmaktadır. Ancak Logothetis ve arkadaşları¹¹, invazif hastalığın seyri ile ilgili inandırıcı belirleyicilerin sadece cerrahide çıkarılan patolojik spesimen üzerinde saptanan invazyon derinliği ve bölgesel yayılım olduğunu bildirmişlerdir. Raghavan ile Fung ve arkadaşları da rekürrens riskine göre planlanan gelişmiş tedavi stratejilerinin, olguların ilk değerlendirilmelerinde ortaya konabilecek, hastalıklarının prognozu ile ilgili daha inandırıcı belirleyicilere ihtiyaç doğurduğunun üzerinde durmuşlardır¹²⁻¹³. Bilinen bu prognostik faktörler ve evreleme yöntemleri ışığında günümüzde yüzeysel veya invazif hiç bir tümör için planlanacak hiç bir tedavinin mutlak etkinlik şansı %100 değildir. Bu nedenle, cerrahi ile kür sağlanacağı umulan olguların bazılarında ek tedavi veya tedavilere gereksinim duyulması bir süre daha sorun olmaya devam edecektir.

Sternberg ve arkadaşları ilk defa, 1985'te metastatik TCC'lu hastaların MVAC kemoterapiye (epirubisin yerine adriyaminin) iyi cevap verdiklerini yayınlamışlardır. Daha sonra karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda da MVAC kombinasyonunun etkinlik açısından hem tek ajan olarak cisplatinden hem de CISCA (cisplatin, doksorubisin ve siklofosfamid) kombinasyonundan daha üs-

TARTIŞMA

Sistektomi yaptığımız 41 olgunun 12'sinde (%29) patolojik evrenin daha ileri çıkması öteden beri mevcut olan klinik evrelendirme sorunlarının bir yansımasıdır. Daha iyi evrelemeye yönelik ça-

tün olduğu gösterilmiştir^{14,15,16,17}. Bu protokülün bir çok merkezde kullanımına başlanmasından sonra da, sonuçlarıyla ilgili bir çok rapor yayınlanmıştır¹⁸⁻²⁴. Bu raporlarda sisplatin temel alınarak değişik kombinasyonlar (MVAC, MVEC, MVC) uygulanmış olmakla beraber tümünde, bu tür multiajan adjuvan kemoterapinin invazif mesane tümörlü hastalarda, sağkalım ve rekürrens gelişmesine kadar geçen süre üzerine anlamlı pozitif etkisinden bahsedilmektedir. Bu çalışmalara alınan hasta grupları, izlem süreleri ve verilen tedavi siklus sayıları birbirlerinden çok farklı olduğundan, alınan sonuçları birbirleriyle karşılaştırmak olanaksızdır. Stöckle ve arkadaşları 1987'de 100 olgu için planladıkları randomize prospektif kontrollü çalışmayı, adjuvan MVAC veya MVEC kemoterapi için randomize ettikleri 26 olguyu 23 kontrol olgusu ile karşılaştırdıkları 1990'daki ara analizden sonra kapatmışlardır²². Zira adjuvan kemoterapiyi tamamlayan 18 olgudan sadece 3'ünde tümör progresyonu görülürken, cerrahiden sonra kemoterapisiz olarak izlenen 23 olgunun 18'inde tümör progresyonu saptamışlardır. Bu sonuçlar, bizim çalışmada neden randomizasyona gitmediğimiz sorusuna açıkça cevap olur kanısındayız. Aynı araştırmacılar bu olguları da katarak 166 olgunun izlem bulgularını 1996'da tekrar yayınladıklarında da adjuvan polikemoterapi için randomize edilen olguların, kontrol olgulara göre çok daha iyi ($P=0.004$) hastaliksız sağkalım oranları gösterdiklerini belirtmişlerdir²³. Ayrıca bu son raporda tutulmuş lenf nodu sayısının tedaviden alınacak cevabı etkilediği ve en iyi cevabın lenf nodları negatif veya 1 lenf nodu pozitif (N1) olgularda alınabileceği bildirilmiştir. Yine bu noktadan hareketle ilerlemiş sistemik progresyon saptandıktan sonra verilecek kurtarıcı kemoterapinin de etkinlik şansının az olacağına dikkat çekilmiştir. Son yayınlanan çalışmalardan birinde Freiha ve arkadaşları, lokal ilerlemiş ve/veya LN+, 50 olguyu prospektif olarak izlediklerini bildirmektedirler²⁴. Bu çalışmada adjuvan CMV kemoterapi verilen 15 olgunun %48'i progresyonsuz iken, sadece sistektomi yapıp izlenen 25 olguda bu oran %20'de kalmıştır.

SONUÇ

Sistektominin tek başına kür sağlamakta yetersiz kaldığı cerrahi sınır ve/veya LN+ mesane kan-

serlerinde adjuvan kemoterapi hastaliksız sağkalım süresinin uzamasında ve kür oranlarının artırılmasında önemli oranda katkı sağlamaktadır. Bu amaçla MVEC kombinasyonu etkin ve güvenilir bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Wishnow, K. I., Levinson, A.K., Johnson, D.E., Tenney, D.M. Grignon, D.J.Y., Ayala, A.J., et al.: Stage B (P2/3A/N0) transitional cell carcinoma of bladder highly curable by radical cystectomy. *Urology*, 39: 12, 1992.
2. Stöckle, M., Alken, P., Engelmann, U., Jacobi, G. H., Riedmiller, H. and Hohenfellner, R.: Radikale Zystektomie-oft zu spät? *Akt. Urol.*, 17: 234, 1986.
3. Lerner, S.P., Skinner, D.G., Lieskovsky, G., Boyd, S.D., Groshen, S.L., Ziogas, A., et al: The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J. Urol.*, 149: 758, 1993.
4. LaPlante, M. and Brice, M., III: The upper limits of hopeful application of radical cystectomy for vesical carcinoma: does nodal metastasis always indicate incurability? *J. Urol.*, 109: 261, 1973.
5. Dretler, S.P., Ragsdale, B. D. and Leadbetter, W.F.: The value of pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of bladder cancer. *J. Urol.*, 109: 414, 1973.
6. Smith, J. A., Jr. and Whitmore, W. F., Jr.: Regional lymph node metastasis from bladder cancer. *J. Urol.*, 126: 591, 1981.
7. Skinner, D.G., Tift, J.P. and Kaufman, J.J.: High dose short course preoperative radiation therapy and immediate single stage radical cystectomy with pelvic node dissection in the management of bladder cancer. *J. Urol.*, 127: 671, 1982.
8. Ivakiri, J., Gill, H., Anderson, R., Freiha, F.: Functional and urodynamic characteristics of an ileal neobladder. *J. Urol.*, 149: 1772, 1993.
9. Cendron, M., Gearhart, J. P.: The Mitrofanoff principle: Technique and application in continent urinary diversion. *Urol. Clin. North Am.* 4: 615, 1991.
10. Michael, J. Droller: Editorial: New efforts to stage bladder cancer. *J. Urol.*, 154: 385, 1995.
11. Logothetis, C., Swanson, D., Amato, R., Banks, M., Finn, L., Ayala, A., et al.: Optimal delivery of perioperative chemotherapy: preliminary results of a randomized, prospective, comparative trial of preoperative and postoperative chemotherapy for invasive bladder carcinoma. *J. Urol.*, 155: 1241, 1996.
12. Raghavan, D.: Chemotherapy for advanced bladder: "Mid-summer Night's Dream" or "Much Ado About Nothing"? *Brit. J. Cancer*, 62: 337-1990.
13. Fung, C.Y., Shipley, W.U., Young, R.H., Griffin, P.P., Convery, K.M., Kaufman, D.S., et al: Prognostic factors in invasive bladder carcinoma in a prospective trial of preoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 9:1533, 1991.
14. Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol.*, 133:403, 1985.

15. Lochter, P.J. Sr., Einhorn, L. H., Elson, P.J., 142: 289, 1989.
20. Skinner, D.G., Daniels, J.R., R., Russel, C.A., Lieskovsky, G., Boyd, S. D., Nichols, P., et al.: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J. Urol.*, 145: 149, 1991.
21. Boutan-Laroze A., Mahjoubi, M., Droz, J. P., Charrot, P., Fargeot, P., Kerbrat, P., et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced carcinoma of the bladder: the French Federation of Cancer Centers Experience. *Eur. J. Cancer*, 27, 12: 1690, 1991.
22. Stöckle, M., Meyenburg, W., Wellek, S., Voges, G., Gertenbach, U., Thüroff, J. W., et al.: Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, PN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J. Urol.*, 148: 301, 1992.
23. Stöckle, M., Wellwk, S., Meyenburg, W., Voges, G., Fischer, U., Gertenbach, U., et al.: Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for nonorgan-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urol.*, 48, 6: 868, 1996.
24. Freiha, F., Reese, J., Torti, F.M.: A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J. Urol.*, 155:495, 1996.