

İLERİ EVRE MESANE TÜMÖRLERİNDE GEMCİTABİNE+CİSPLATİNE VE MVAC KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF GEMCITABINE PLUS CISPLATIN AND MVAC IN ADVANCED BLADDER CANCER

YAVAŞÇAOĞLU İ., VURUŞKAN H., ÇALIŞKAN Z., OKTAY B., ŞİMŞEK Ü.
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, BURSA

ABSTRACT

Objectives: MVAC (methotrexate/vinblastin/doxorubicin/cisplatin) regimen has been considered standard therapy for advanced bladder cancer. However, the toxicity of this regimen motivated the development of safer and effective therapy. Gemcitabine plus cisplatin (GC) is a promising new regimen in last years.

Patients and Methods: We evaluated the outcomes of 36 patients with metastatic transitional cell carcinoma of the bladder who were given systemic chemotherapy between 1997 and 2002. 12 patients were treated with GC (gemcitabine 1000mg/m² on days 1, 8, 15; and cisplatin 70mg/m² on day 2) and 24 patients were treated with standard MVAC every 28 days for a maximum of six cycles. One patient in GC group and 2 patients in MVAC group were underwent salvage cystectomy after chemotherapy. The mean follow-up time was 3±0.9 years (range 3 months-5 years).

Results: Overall response rate was similar on both arms (GC 8.2%, MVAC 12.7%). We observed partial response in 4 patients (33%) on the GC arm and in 8 patients (33%) on the MVAC arm. 4 patients (33%) had stable disease and 3 patients (25%) had progression on the GC arm. 6 patients (25%) had stable disease and 7 patients (29%) had progression on the MVAC arm. Side effects such as nausea, vomiting, weight loss, alopecia were similar in both arms (GC 23.1%, MVAC 29.1%). More MVAC patients, compared with GC arm had grade 3-4 neutropenia (73.9% v 33% respectively), neutropenic fever (12.5% v 0% respectively), thrombocytopenia (30% v 25% respectively) and anemia (50% v 33% respectively).

Conclusions: GC provides a similar survival advantage to MVAC with a better safety profile and tolerability. We prefer this regimen for the management of patients with metastatic TCC of the bladder.

Key Words: Bladder tumor, systemic chemotherapy, MVAC, gemcitabine

ÖZET

MVAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin ve cisplatin) kemoterapi protokolü ileri evre mesane tümörlerinin tedavisinde standart tedavi olarak kabul görmektedir. Bu protokolün belirgin toksisitesi aynı etkiye sahip ve daha güvenli protokollerin arayışına yol açmıştır ve bu amaçla gemcitabine + cisplatin (GC) son yıllarda öne çıkmıştır.

1997-2001 yılları arasında kliniğimizde metastatik transizyonel hücreli mesane tümörü saptanan ve sistemik kemoterapi uygulanan 36 olgunun sonuçlarını değerlendirdik. 12 olguya GC (gemcitabine 1000mg/m² 1,8,15. günlerde, cisplatin 70mg/m² 2. gün IV) ve 24 olguya standart MVAC 28 günde bir, en fazla 6 kür şeklinde uygulandı. GC grubundan 1 olguya, MVAC grubundan 2 olguya kemoterapi sonrası salvaje sistektomi yapıldı. Olgular ortalama 3±0.9 yıl (3 ay-5 yıl arası) takip edildi.

Her iki grupta alınan tam remisyon yanıtı benzerdi (GC %8.2, MVAC %12.7). GC grubunda 4 olguda (%33) parsiyel regresyon görülürken, MVAC grubunda 8 olguda (%33) saptandı. GC grubunda 4 olguda (%33) hastalık stabil kalırken, 3 olguda (%25) tedaviye yanıt alınmadı. MVAC grubunda stabil hastalık 6 olguda (%25), tedaviye yanıtsızlık 7 olguda (%29) görüldü. İştahsızlık, bulantı kusma kilo kaybı ve alopesi gibi tedaviye bağlı yan etkiler her iki grupta da benzer oranlarda ortaya çıktı (GC %23.1, MVAC %29.1). MVAC olgularında GC grubuna göre daha fazla grade 3-4 nötropeni (sırasıyla %73.9 ve %33), febril nötropeni (sırasıyla %12.5 ve %0), trombositopeni (sırasıyla %30 ve %25) ve anemi (sırasıyla %50 ve %33) görüldü. GC grubunda tüm olgular planlanan kür programını tamamlarken, MVAC grubundan 3 olgu yan etkilere ve genel durum bozukluğuna bağlı olarak planlanan tedaviyi tamamlayamadı.

Sonuç: GC protokolü MVAC kadar sağ kalıma katkı sağlayan, daha güvenli ve tolere edilebilen bir uygulamadır. Kliniğimizde ileri evre mesane tümörlerinin tedavisinde sistemik kemoterapi seçeneği olarak tercih edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, sistemik kemoterapi, MVAC, gemcitabine

Dergiye Geliş Tarihi: 28.10.2002

Yayına Kabul Tarihi: 15.03.2003

GİRİŞ

Mesane tümörlerinin büyük bölümü erken ve tedavi edilebilir evrede karşımıza çıkarken % 20 olguda klinik olarak ilerlemiş tümörlerle karşılaşmaktayız. Metastatik mesane tümörleri tedavi edilmediğinde hızlı ilerler. Ortalama yaşam beklentisi 3-6 aydır. Metastatik transizyonel hücreli kanserin (TCC) kabul edilen tedavisi sistemik kemoterapidir. Tek ajanlı kemoterapilerde %10-15 olan yanıt, kombine ajanlarla uygulanan kemoterapilerde %45-75 olarak bildirilmektedir. Hastaların beklenen yaşam süresi 18-20 aya ulaşmaktadır^{1,2}.

Methotrexate, vinblastin, doxorubicin ve cisplatin (MVAC) kemoterapi protokolü uzun yıllardan bu yana mesanenin metastatik transizyonel hücreli kanserlerinde öncelikle kullanılmaktadır³⁻⁶. Yaşam beklentisine belirgin katkı sağlamakla birlikte belirgin tedaviye bağlı toksisite oluşturmaktadır. %24-58 miyelosüpresyon, %10-25 febril nötropeni, %13-17 mukozit, %7 nefrotoksisite, %5 periferik nöropati ve %3-4 toksisiteye bağlı ölüm görülebilmektedir^{3,7}. MVAC beklenen ortalama yaşam süresini belirgin arttırmasına rağmen hastaların %80'inden fazlası kan-sere bağlı kaybedilmektedir. Bu daha etkili ve toksik etkileri az kemoterapi ajanlarının veya kombinasyonların geliştirilmesi arayışını yaratmaktadır.

Bir cytosine arabinoside analogu olan Gemcitabine (2'2'-difluoro deoxy cytidine; dFdC) bu amaçla son yıllarda ön plana çıkmıştır. Tek ajan olarak kullanıldığı olgularda %23-28 yanıt alınırken, cisplatin ile kombinasyonunda %42-66 yanıt bildirilmektedir⁸⁻¹².

Grade 2/3 nötropeni ve trombositopeni, ateş, bulantı, hepatik enzim yüksekliği hafif şiddette görülebilen toksik etkileridir¹⁻³.

Bu çalışmada, cerrahi veya radyoterapi ile tedavi için uygun olmayan ve sistemik kemoterapi uygulanan metastatik mesane kanserli hastalarda Gemcitabine+Cisplatin (GC) ve MVAC protokollerinin etkinlik ve toksisitelerini araştırdık

GEREÇ ve YÖNTEM

1997-2001 yılları arasında kliniğimizde histolojik olarak tanı almış rezeke edilemeyecek

veya metastatik transizyonel hücreli mesane tümörü saptanan ve sistemik kemoterapi uygulanan 36 olgunun sonuçlarını değerlendirmeye aldık. Tüm olgularda, çalışma başlangıcında lökosit 3500/µl, trombosit 100.000/µl ve hemoglobin 9 gm/dl üzerinde, kreatinin 1.5 mg/dl ve bilirubin 1.5 mg/dl altında, transaminazların 3 kattan fazla artmamış ve kreatinin klirensinin 50 ml/dk üzerinde olması çalışmaya dahil olma kriterleriydi. Kemoterapi sırasında ve sonrasında olgular 3 ayda bir PA akciğer grafisi, gerektiğinde toraks CT, abdominopelvik CT veya MRI ve kemik sintigrafisi ile takip edildiler. Toksisitenin takibi için her siklusün 1., 8. ve 15. günü rutin biyokimya ve tam kan sayımı yapıldı.

12 olguya GC (gemcitabine 1000 mg/m² 1., 8. ve 15. günlerde, cisplatin 70 mg/m² 2. gün IV) ve 24 olguya MVAC (methotrexate 30 mg/m² 1., 15. ve 22. günlerde, vinblastine 3 mg/m² 15. ve 22. günlerde, adriamycine 30mg/m² ve cisplatin 70 mg/m² 2. günde) 28 günlük sikluslarla, en fazla 6 siklus uygulandı. Olgular ortalama 3±0.9 yıl (3 ay-5 yıl arası) takip edildi.

Yanıt ve toksisite WHO kriterlerine göre değerlendirildi¹². Aktif tümör varlığını gösteren klinik bulgu olmaması, tam yanıt, yeni lezyon olmaksızın var olan lezyonların %50 veya üstünde küçülmesi, parsiyel yanıt, tümörün %25'den az küçülmesi veya büyümesi, stabil hastalık ve minimal yanıt veya hastalıkta ilerleme olması yanıtsızlık olarak yorumlandı. GC grubundan 1 olguya, MVAC grubundan 2 olguya kemoterapi sonrası salvage sistektomi uygulandı. Her iki grup arasındaki yanıt ve toksisite sonuçları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen olguların ortalama yaşı 61 (48-76 arası), erkek/kadın oranı 8/1 idi. Olguların 12 tanesine (%33) GC, 24 tanesine (%66) MVAC uygulandı. GC grubundan 1 olguya, MVAC grubundan 2 olguya kemoterapi sonrası salvage sistektomi uygulandı. Her iki grupta alınan tam yanıt sonuçları benzerdi. GC grubunda 4 olguda parsiyel yanıt izlenirken, MVAC grubunda 8 olguda saptandı. GC grubunda 4 olguda hastalık stabil kalırken 3 olguda tedaviye yanıt alınmadı. MVAC grubunda stabil hastalık

6 olguda, tedaviye yanıtızsızlık 7 olguda görüldü (tablo1).

Tedaviye yanıt	GC grubu	MVAC grubu	
Tam yanıt	1 (%8)	3 (%12)	P>0.05
Parsiyel yanıt	4 (%33)	8 (%34)	p>0.05
Stabil hastalık	4 (%33)	6 (%25)	p>0.05
Cevapsız	3 (%25)	7 (%29)	p>0.05

Tablo 1. Olguların Tedaviye yanıtları

GC uygulanan 6 olguda (%50) halsizlik, 5 olguda (%41) bulantı-kusma, 2'şer olguda (%16) alopesi ile kilo kaybı, 1 olguda (%8) depresyon, mukozit-aft ve nöropati şeklinde semptomatik komplikasyonlar gelişti. MVAC alan olguların 15'inde (%62) bulantı-kusma, 14'ünde (%58) halsizlik, 13'ünde (%54) alopesi, 6 olguda (%25) kilo kaybı, 5 olguda (%20) miyalji, 4 olguda (%16) mukozit-aft ve depresyon görüldü (tablo 2). MVAC olgularında GC grubuna göre daha fazla grade 3-4 nötropeni (sırasıyla % 71 ve %33), febril nötropeni (sırasıyla %8 ve %0), trombositopeni (sırasıyla % 29 ve %25) ve anemi (sırasıyla %50 ve %33) görüldü (tablo 3). GC grubunda tüm olgular planlanan kür programını tamamlarken, MVAC grubunda 3 olgu yan etkilere ve genel durum bozukluğuna bağlı olarak planlanan tedaviyi tamamlayamadı.

Toksiste	GC grubu	MVAC grubu	
Bulantı-kusma	6 (%50)	15 (%62)	p>0.05
Halsizlik	5 (%41)	14 (%58)	p>0.05
İştahsızlık	5 (%41)	13 (%54)	p>0.05
Mukozit-aft	1 (%8)	4 (%16)	P<0.01
Myalji	-	5 (%20)	
Depresyon	1 (%8)	4 (%16)	p<0.01
Kilo kaybı	2 (%16)	6 (%25)	p<0.01
Alopesi	2 (%16)	13 (%54)	p<0.01

Tablo 2. Semptomatik yan etkiler

Toksiste	GC grubu	MVAC grubu	
Nötropeni	4 (%33)	17 (%71)	p<0.01
Trombositopeni	3 (%25)	7 (%29)	p>0.05
Anemi	4 (%33)	12 (%50)	p<0.01
Febril nötropeni	-	2 (%8)	

Tablo 3. Hematolojik yan etkiler

TARTIŞMA

Metastatik transizyonel hücreli mesane kanserinin tedavisinde cisplatinin kullanımından sonra yanıt oranları ve beklenen yaşam süreleri

artmıştır^{5,6}. MVAC bugünde kabul gören en etkin kemoterapi kombinasyonudur. Tek başına cisplatinle karşılaştırıldığında^{7,14}, cisplatin, doxorubicin ve cyclophosphamide (CAP) kombinasyonuna göre¹⁵ veya cisplatin, adriamycin ve cyclophosphamide (CISCA) kombinasyonuna göre¹⁶ hem yanıt hem de beklenen yaşam süresi olarak daha etkilidir. MVAC uygulanan hastalarla ilgili pek çok çalışmada %40-70 yanıt oranı ve beklenen yaşam süresinde %50 artış bildirilmektedir^{6,7,16,17}. Ancak ilaca bağlı toksisite belirgindir¹⁸. Buda aynı etkinliğe sahip ve toksik etkileri daha kolay tolere edilebilen yeni kemoterapi kombinasyonlarının arayışına yol açmıştır.

Meme ve over kanserlerinde etkisi bilinen, antimikrotübüler bir ajan olan Paclitaxel ilerlemiş mesane tümörlerinde kullanıldı ve %60'ı tam yanıt olmak üzere %42 yanıt bildirildi¹⁹. Vinblastin, ifosfamid ve gallium nitrat ciddi toksik etkileri olmasına rağmen %56 yanıt sağlanan bir kombinasyon oldu²⁰. Tek ajan olarak kullanıldığı olgularda %23-28 yanıt alınan ve toksik etkileri son derece az olan gemcitabine üzerinde çalışıldı^{8,9}. Akciğer kanserinde cisplatin ile sinerjistik etkisi bilinen gemcitabin²¹ ürothelial tümörlerde de aynı kombinasyonla kullanıldı ve %42-66 yanıt oranları bildirildi^{3,11,13,22}. Bu çalışmalarda ortalama yaşam beklentisi 12.5 ay olarak izlendi. Nötropeni (%39-58) ve trombositopeni (%45-78) en önemli toksisite bulgularıydı. Febril nötropeni ve toksik etkilere bağlı ölüm görülmediği bildirildi. Biz uygulamamızda GC kombinasyonuna %41 toplam yanıt aldık. %33 nötropeni ve %25 trombositopeni gördüğümüz önemli toksik etkilerdi.

MVAC protokolü uygulanan olgularda 1 kür başına ortalama 115.2 milyon ünite granülosit stimule edici faktör ihtiyacı olurken, GC grubunda 20,64 milyon ünite kullanılması gerekmiştir. Antiemetik kullanımı MVAC grubunda kür başına ortalama 5.7 mg (granisetron HCl), GC grubunda 3.3 mg (granisetron HCl) olarak gerçekleşmiştir. GC protokolü maliyet profili açısından değerlendirildiğinde MVAC protokolüne göre 10 kat daha pahalıdır. Ancak ortaya çıkan yan etkilerin tedavi maliyetleri de göz önüne alındığında GC protokolünün maliyetinin MVAC protokolünün maliyetine göre sadece 2 kat fazla olduğu dikkati çekmektedir.

Bu çalışmalar GC kombinasyonunun metastatik mesane tümörlerinin tedavisinde etkili ve toksisitesinin MVAC kombinasyonuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu göstermektedir. Gemcitabinin, karboplatin, ifosfamid, paclitaxel ile olan kombinasyonları da araştırılması gereken seçeneklerdir.

KAYNAKLAR

1. **Von der Maase H:** Gemcitabine in locally advanced and/or metastatic bladder cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 34: 175-184, 2000.
2. **Raghavan D:** Advanced bladder cancer and urothelial cancers. *European Journal of Cancer*. 36: 1-6, 2000.
3. **Larusso V, Manzione L, De Vita F, et al:** Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: A phase II multicenter trial. *J Urol* 164: 53-56, 2000.
4. **Lehman J, Retz M, Stöckle M:** Chemotherapy in the post-MVAC era: The case for adjuvant chemotherapy. *World J Urol* 20: 144-50, 2002.
5. **Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al:** Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin ve cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*, 133: 403, 1985.
6. **Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al:** Methotrexate, vinblastine, doxorubicin ve cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer*, 64: 2448, 1989.
7. **Loehrer P, Einhorn LH, Elson PJ, et al:** A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in metastatic urothelial carcinoma: A Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 10: 1066-73, 1992.
8. **Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al:** Gemcitabine: A promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 15: 3441, 1997.
9. **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*, 15: 3394, 1997.
10. **Von der Maase H, Andersen L, Crino L, et al:** Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: A phase II clinical trial. *Ann Oncol*, 10: 1461-5, 1999.
11. **Kaufman D, Stadler W, Carducci M, et al:** Gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CPPD) in metastatic transitional cell carcinoma (TCC): Final results of a phaseII study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 17 (abstr 1235): 320a, 1998.
12. **WHO:** Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization, 1979.
13. **Moore MJ, Winkquist EW, Murray N, et al:** Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: A phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 17: 2876-81, 1999.
14. **Saxman SB, Propert K, Einhorn LH, et al:** Long-term follow up of phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A Cooperative group study. *J Clin Oncol*, 15: 2564-69, 1997.
15. **Khandekar JD, Elson PJ, DeWys WD, et al:** Comparative activity and toxicity of DDP and a combination of doxorubicin, cyclophosphamide and DDP in disseminated transitional cell carcinomas of the urinary tract. *J Clin Oncol*, 3:539-45, 1985.
16. **Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al:** A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol*, 8: 1050-55, 1990.
17. **McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al:** Phase II randomized trial of gallium nitrate plus fluorouracil versus methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin in patients with advanced transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 15: 2449-55, 1997.
18. **Tannock I, Gospodarowich M, Connolly J, et al:** M-VAC chemotherapy for transitional cell carcinoma: The Princess Margaret Hospital experience. *J Urol* 142: 289, 1989.
19. **Roth BJ, Dreicer R, Einhorn L, et al:** Significant activity of paclitaxel in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 12: 2264, 1994.
20. **Einhorn LH, Roth BJ, Ansari R, et al:** Phase II trial of vinblastine, ifosfamide and gallium combination chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 12: 2271, 1999.
21. **Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, et al:** Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol*, 17: 2876, 1999.
22. **Von der Maase H:** Gemcitabine in locally advanced and/or metastatic bladder cancer. *Critical reviews in Oncology/Hematology*, 34: 175-184, 2000.