

Lokal İleri Mesane Kanserinde Adjuvan Kemoterapi: 32 Olgunun Retrospektif Analizi*

Erdem ÇUBUKÇU¹, Mustafa CANHOROZ¹, Ömer Fatih ÖLMEZ¹, Nilüfer AVCI¹,
Sinem ÇUBUKÇU², Ünsal AKÇALI², Mustafa SAKALLI², Muharrem BAYRAK²,
Özkan KANAT¹, Ender KURT¹, Türkkkan EVRENSEL¹, Osman MANAVOĞLU¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada, lokal ileri mesane kanseri nedeniyle adjuvan kemoterapi alan hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Toplam 32 hasta gemcitabin (%18.8), cisplatin+gemcitabin (%50), carboplatin+gemcitabin (%15.6) veya MVAC (Metotreksat, vinblastin, dokсорubisin ve cisplatin) (%15.6) tedavisi aldı. Tedaviler sırasında en sık görülen yan etki kemik iliği toksisitesi idi. Tedaviye bağlı ölüm gözlenmedi. Medyan genel ve hastalısız sağkalım süreleri sırasıyla 23 ay (18.7-27.4) ve 17.8 ay (12.7-22.9) idi. Verilerimizin literatür ile uyumlu olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, lokal ileri, Adjuvan Kemoterapi.

Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Bladder Cancer: Retrospective Analysis of 32 Cases

ABSTRACT

In this study, patients who received adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer were retrospectively analyzed. A total of 32 patients received gemcitabine (%18.8), cisplatin plus gemcitabine (%50), carboplatin plus gemcitabine (%15.6) or MVAC (Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin). The most common adverse effect was myelosuppression during chemotherapy administration. Treatment-related died was not observed. The median overall and disease-free survival was 23 months (range, 18.7-27.4) and 17.8 months (range, 12.7-22.9), respectively. We concluded that our results were comparable to those in the literature.

Key Words: Bladder cancer, Locally advanced, Adjuvant Chemotherapy

Mesane kanseri üriner sistemde ikinci en sık görülen kanserdir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Tüm kanserler içinde erkeklerde 4., kadınlarda ise 9. sıklıktadır¹. Lokal ileri mesane kanserli hastaların standart tedavisi radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonudur. Bununla birlikte T3 veya T4 tümörü olan veya lenf nodu metastazı bulunan hastalarda cerrahi sonrası nüks oranı yüksektir. Beş yıllık genel

sağkalım oranları T3a, T3b, T4 ve lenf nodu pozitif hastalar için sırasıyla %78, %62, %50 ve %35'tir. Bu grup hastalarda tek başına cerrahinin yeterli olmayışı mikrometastazların varlığı ile açıklanmaktadır^{2,3}. Dolayısıyla bu hastalarda neoadjuvan ve/veya adjuvan sistemik kemoterapinin uygulanması söz konusudur.

Advanced Bladder Cancer (ABC) Birliği, lokal ileri mesane kanserinde adjuvan kemoterapinin rolünü araştıran altı randomize çalışmanın metaanalizini⁴ yapmış ve adjuvan kemoterapinin mortaliteyi %25 azalttığını (P=0.019), operasyon sonrası üçüncü yılda adjuvan kemoterapi alan hastalardaki mortalite oranının almanlara göre %9 daha az olduğunu tespit etmiştir. Ancak bu metaanalize dahil edilen çalışmaların az sayıda hasta içeriyor olması, bazı çalışmaların erken sonlandırılmış olması ve bazı hastaların nüks sonrası kemoterapi almamış olması gibi faktörler bu meta-analizin gücünü sınırlandırmıştır.

Geliş Tarihi: 08.02.2011

Kabul Tarihi: 03.08.2011

*Bu çalışma 13-14 Mart 2011, Uludağ Kış Günleri Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Dr. Erdem ÇUBUKÇU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 2951357
e-posta: erdemcubukcu@uludag.edu.tr

Diğer bir önemli konu standart bir adjuvan kemoterapi protokolünün olmayışıdır⁵. İleri evre hastalıkta etkinliği gösterilmiş, gemsitabin bazlı veya MVAC (Metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin) gibi rejimler adjuvan tedavide yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu çalışmada lokal ileri mesane kanseri nedeniyle adjuvan kemoterapi uyguladığımız hastaların tedavi toleransının ve uzun dönem sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2000 ve Ocak 2010 tarihleri arasında mesane kanseri nedeniyle opere edilmiş ve adjuvan kemoterapi için bölümümüze başvurmuş, patolojik tümör evresi T3 veya T4 olan, lenf nodu tutulumu olan, uzak metastazı olmayan, operasyon öncesinde kemoterapi almamış (neoadjuvan) olan ve en az iki siklus adjuvan kemoterapi uygulanmış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalara ait dosyalardan uygulanan kemoterapi rejiminin tipi, kaç siklus uygulandığı, tedavinin kesilmesi gerektiren bir yan etkinin olup olmadığı, hastalık nüks etmişse nüks tarihi ve sağkalım sürelerine dair bilgiler elde edildi. Genel sağkalım süresinin belirlenmesinde, kemoterapinin başladığı tarih ile ölüm veya son kontrol tarihi arasındaki süre; hastaliksız sağkalım süresinin belirlenmesinde kemoterapinin başladığı tarih ile ilk nüksün görüldüğü tarih arasındaki süre dikkate alındı. Genel ve hastaliksız sağkalım süresinin hesaplanmasında Kaplan-Meier analizi kullanıldı.⁶

Bulgular

Toplam 32 hasta (29 erkek, 3 kadın) değerlendirildi (Tablo I). Hastaların ortalama yaşı 62 (34-79) idi. Hastaların 18'i (%56.3) T3 veya T4 hastalığa sahipken, 14 hastada (%43.7) lenf nodu tutulumu mevcuttu.

Tablo I-Hastaların cinsiyet özellikleri ve patolojik durumları

Cinsiyet	s	%
Erkek	29	90.6
Kadın	3	9.4
Patolojik T ve nod Durumu		
pT3 veya pT4	18	56.3
Nod pozitif	14	43.7

Adjuvan kemoterapi olarak 16 (%50) hastada sisplatin ve gemsitabin, 6 (%18.8) hastada gemsitabin, 5 (%15.6) hastada gemsitabin ve karboplatin ve diğer 5 (%15.6) hastada MVAC (%15.6) verilmişti (Tablo II). Hastaların 11'i (%34.4) altı, 4(%12.5) hasta beş, 7(%21.8) hasta dört, 4(%12.5) hasta üç, 6(%18.8) hasta iki kür tedavi aldı. Uygulanan ortalama siklus

sayısı 4 (2-6) idi. On hastaya radyoterapi uygulanmıştı. İki hastada 4. siklus sonrası grade 3 ve bir hastada da 5. kür sonrası grade 4 nefrotoksisite gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Bu olgulardan iki tanesi MVAC tedavisi alırken bir olguda sisplatin+gemsitabin tedavisi alıyordu. Kemoterapiye bağlı gelişen toksisiteler Tablo III'te özetlenmiştir.

Tablo II-Hastalara uygulanan adjuvan kemoterapi rejimleri

Kemoterapi rejimi	s	%
MVAC	5	15.6
GEM-SIS	16	50.0
GEM-KARBO	5	15.6
GEM	6	18.8

GEM: Gemsitabine 1000 mg/m² 1 ve 8. gün*

GEM-SIS: Gemsitabine 1000 mg/m² 1 ve 8. gün + sisplatin 75 mg/m² 1. gün*

GEM-KARBO: Gemsitabine 1000 mg/m² 1 ve 8 gün + Karboplatin AUC=6*

MVAC: Metotreksat 30 mg/m² 1, 15 ve 22. gün + vinblastin 3 mg/m² 2, 15 ve 22. gün doksorubisin 30mg/m² 2. gün + sisplatin 70 mg/m² 2. gün

* 3 veya 4 haftada bir

Tablo III-Tedaviye bağlı toksisite (Toplam hasta sayısı 32)

Toksosite	Grade1 n (%)	Grade2 n (%)	Grade3 n (%)	Grade4 n (%)
Anemi	14(%43.8)	11(%34.4)	3(%9.4)	0
Nötropeni	6(%18.8)	11(%34.4)	7(%21.9)	5(%15.6)
Trombositopeni	14(%43.8)	9(%28.1)	3(%9.4)	2(%6.3)
Nefropati	13(%40.6)	5(%15.6)	2(%6.3)	1(%3.1)
Emezis	11(%34.4)	9(%28.1)	5(%15.6)	0

Hastaların ortalama takip süresi 15.8 ± 7 ay idi. 13 hastada (%40.6) lokal (n=2) veya uzak (n=11) nüks tesbit edildi. Ortalama hastaliksız sağkalım 17.84 ± 2.59 ay (%95 CI, 12.7-22.9 ay), ortalama genel sağkalım süresi 23.09 ± 2.23 ay (%95 CI, 8.7-27.4 ay) ve 1 yıllık sağ kalım oranı % 75 olarak bulundu.

Tartışma

Lokal ileri mesane kanserinin güncel standart tedavisi radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonudur.^{7,8} Ancak kas invazyonu veya lenf nodu metastazı olan hastalarda sadece cerrahi tedavi ile uzun dönem sonuçlarının tatmin edici olmadığı ortadadır. Bu nedenle, bu özelliklere sahip hastalarda adjuvan tedavilere gereksinim duyulmaktadır.^{9,10}

Mesane kanserinin kemoterapiye duyarlı bir hastalık olması nedeniyle adjuvan sistemik kemoterapinin nüks oranlarını azaltabileceği ve sağkalımı arttırabileceği düşünülmüştür^{11,12}. Yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavinin yararını gösteren ilk veri Skinner ve ark¹³ tarafından yayınlanmıştır. Araştırmacılar, pT3-T4 ve/veya Nod (+) olan 91 hastayı kemoterapi (Sis-

Lokal İleri Mesane Kanserinde Adjuvan Kemoterapi

latin, adriamisin ve siklofosfamid) veya gözlem koluna randomize etmiştir. Kemoterapi kolundaki hastalara toplam 4 kür uygulanmıştır. Beş yıllık sağ kalım oranının kemoterapi kolunda daha yüksek olduğu (%44 vs %35, p=0.099) tespit edilmiştir.

Stockle ve ark^{14,15} adjuvan MVAC veya MVEC (Methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin) uygulamaları, pT3-T4 ve/veya Nod (+) 26 hastada medyan genel sağkalım süresinin 35.1 ay, medyan hastaliksız sağ kalım süresinin 20.4 ay ve 1-yıllık sağkalım oranının %84.6 olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmanın alt grup analizlerinde tedavinin özellikle nod (+) olan hastalarda daha etkili olduğu ve hastaların ortalama 3 kür alabildikleri gösterilmiştir.

Bruins ve ark¹⁶ retrospektif olarak yaptıkları çalışmada 1 veya 2 lenf nodu pozitif 181 hastanın analizinde adjuvan kemoterapinin daha uzun süreli hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir retrospektif seride¹⁷ de lenf nodu pozitif olan 83 hastanın analizinde çok değişkenli analizde adjuvan kemoterapi daha uzun genel sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmada kliniğimizde adjuvan kemoterapi ile tedavi edilen lokal ileri mesane kanserli olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarımız için tercih ettiğimiz MVAC, sisplatin+gemsitabin, karboplatin+gemsitabin ve tek ajan gemsitabin mesane kanserinin adjuvan tedavisinde yaygın kullanılan rejimlerdir. Benzer rejimlerin kullanıldığı çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmamızda 1 yıllık sağkalım oranları (%75) benzer bulunmuştur. Çalışmamızda vaka sayısının azlığı ve dört farklı rejimin kullanılması nedeniyle tedaviler arasında etkinlik açısından istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Mesane kanseri sıklıkla 60-80'li yaşlarda görülür. Bu durum özellikle tedavi komplikasyonlarının daha sık görülmesine zemin hazırlar çünkü yaşlı hastalar kemoterapiye bağlı toksisiteye daha fazla açıktırlar. Çalışmamızda ortalama yaş 62 yıl olup literatürle benzer bulunmuştur. Toksikitelemeler incelendiğinde, kullanılan tüm tedaviler iyi tolere edilmiştir ve tedavi ilişkili ölüm görülmemiştir. Sisplatin bazlı kombinasyon içeren rejimlerde gerek hematolojik gerekse non hematolojik toksisitelemeler daha sık gözlenmiştir. Majör toksisite olan grade 3-4 nötroponi %37.5 saptanmış olup bu sonuçlar literatür ile uyumludur. Üç hasta da grade 4 nefrotoksosite saptanmış olup bu hastaların sisplatin içeren kombinasyon rejimleri aldığı saptanmıştır. Çalışmalar incelendiğinde özellikle siklus sayısı konusunda tam bir uzlaşma görülmemektedir ancak yapılan çalışmalar çoğunlukla 3-4 siklus olarak planlanmaktadır. Çalışmamızda hastaların ortalama 4 kür ve maksimum 6 aldığı gözlenmiştir. Hastalarda toksisitelemelerin çoğunlukla kürler ilerledikçe arttığı saptanmıştır.

Mevcut çalışmalar ışığında lokal ileri mesane kanserli olgularda adjuvan kemoterapinin faydası gösterilmiş-

tir. Ancak yapılan çalışmalarda ve çalışmamızda da görüldüğü üzere dört farklı rejimin halen kullanılıyor olması tedavi de optimal rejim ve kür sayısı konusunda tam bir fikir birliği sağlanamadığını göstermektedir. Çalışmamızda da görüldüğü üzere tedavi kombinasyonlarında sisplatinin sıklıkla kullanılması toksisite riskini arttırmakla birlikte, tedavinin bireyselleştirilmesi ve sisplatinin dikkatli uygulanmasıyla nefrotoksosite sıklığının azaltılabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote, R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001;19:666-75.
3. Boccardo F, Palmeri L, et al. Adjuvant chemotherapy of bladder cancer. Ann Oncol 2006;17:129-32.
4. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and metaanalysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta analysis Collaboration. Eur Urol. 2005;48:189-99.
5. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Miller AB, et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-14.
6. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958;53:457-81.
7. Berkan R, Kadir T, Gül E, et al. The role of adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced (pT3,pT4) and/or lymph node-positive bladder cancer. In Urol Nephrol 2010;10:9736-5.
8. Michael M, Tannock IF, Czaykowski PM, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk urothelial transitional cell carcinoma: the Princess Margaret Hospital experience. Br J Urol 1998;82:366-72.
9. Logothetis, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update J Clin Oncol 1998;6:1590-6.
10. Bono AV, Benvenuti C, Reali L, et al. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. Italian Uro-Oncologic Cooperative Group. Prog Clin Biol Res 1989;303:533-40.
11. Studer UE, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol 1994;152:81-4.
12. Rosenberg JE, Carrol PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol 2005;174:14-20.
13. Skinner DG, et al. The role adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol 1991;145:459-64.
14. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, Pt4a, pN1 and p N2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. J Urol 1995;148:302-6.
15. Stockle M, Wellek S, Meyenburg W, 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. Urology 1996;48:868-75.
16. Bruins HM, et al. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. J Urol 2009;182:2182-7
17. Osawa T, et al. Role of lymph node density in predicting survival of patients with lymph node metastases after radical cystectomy: a multi-institutional study. Int J Urol 2009;16:274-8.

