

Quimioterapia primária com M-VAC no câncer localizado da bexiga: análise de sobrevida após cinco anos

MIGUEL SROUGI¹, SÉRGIO D. SIMON²

Trabalho da Divisão de Urologia, Hospital Beneficência Portuguesa e Departamento de Oncologia, Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP.

Resumo

Quimioterapia neo-adjuvante com M-VAC tem sido empregada em câncer localizado de bexiga com o objetivo de eliminar micrometástases inaparentes e melhorar a sobrevida destes pacientes. Baseados em resultados preliminares favoráveis, os autores estabeleceram um protocolo de fase II onde quimioterapia (QT) primária com M-VAC foi administrada por três ou quatro ciclos a 36 pacientes com carcinoma de células transitórias (CCT) infiltrativo de bexiga. Nos casos com resposta completa (RC) à QT preservou-se a bexiga e naqueles com resposta parcial ou ausente (RP/RN) ou com recorrência posterior da neoplasia, procedeu-se à cistectomia de resgate. Trinta dos 36 pacientes completaram o protocolo e foram seguidos por pelo menos cinco anos (mediana = 78 meses). Globalmente, 15 deles ou 50% (intervalo de confiança de 95%, 32% a 68%) estavam vivos e livres de doença após cinco anos. Quando os pacientes foram estratificados de acordo com a resposta à QT, respectivamente 79% e 25% dos casos com RC e com RP/RN apresentavam-se vivos e livres de doença ($p = 0,0002$). De acordo com estes resultados, QT primária com M-VAC em CCT localizado de bexiga não parece aumentar a sobrevida global dos pacientes, quando comparada com as outras modalidades clássicas de tratamento. Esta estratégia terapêutica parece segregar casos de bom e mau prognóstico, com altos índices de sobrevida nos pacientes com RC à QT e evolução desfavorável naqueles com RP/RN, independente da remoção precoce da bexiga.

Unitermos: câncer de bexiga; quimioterapia com M-VAC

Introdução

Ainda que um número significativo de pacientes com câncer infiltrativo localizado de bexiga possa ser tratado eficientemente com cirurgia radical e/ou radioterapia, estes métodos apresentam importantes limitações. A agressão física e psicológica imposta pela remoção da bexiga, a necessidade de se efetuar a derivação do trato urinário após a realização de cistectomia radical e a morbidade pela radioterapia constituem alguns exemplos relacionados [1, 2]. Mais importante do que isto, cerca da metade dos casos tratados através de cistectomia ou radioterapia vão a óbito em decorrência da disseminação da doença, devido à presença de micrometástases não detectadas no diagnóstico [1, 2, 3]. Nestes casos, é provável que lesões metastáticas

microscópicas já estejam presentes desde o início e não são identificadas pelos métodos propedêuticos disponíveis [5, 6]. Com o decorrer do tempo, estas lesões se desenvolvem e levam os pacientes ao óbito.

Desta forma, tentativas de melhorar a sobrevida dos casos de câncer localizado de bexiga devem contemplar o uso de alguma forma de terapêutica sistêmica. Neste sentido, quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante foi utilizada em combinação com cistectomia ou radioterapia [7, 8]. Infelizmente, os resultados iniciais observados com esta estratégia não foram alentadores, com pouca ou nenhuma vantagem terapêutica no grupo tratado de forma combinada. Isto ocorreu, provavelmente, pela ausência de agentes ou combinações quimioterápicas eficientes em carcinomas de células transitórias (CCT) de bexiga.

¹Pós-Graduado em Urologia, Harvard Medical School, Boston, EUA, e Chefe da Divisão de Urologia, Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo; ²Pós-Graduado em Oncologia, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nova York, EUA, e Titular Departamento de Oncologia, Hospital Albert Einstein, São Paulo. Endereço para correspondência: Dr. Miguel Srougi, Rua Ministro Rocha Azevedo, 1388, 6º andar - 01410-002 - São Paulo - SP.

No início da década de 80, uma associação de quimioterapia que incluía methotrexate, vimblastina, adriamicina e cisplatinum (M-VAC) foi testada em pacientes com CCT avançado de bexiga e revelou altos índices de resposta, isto é, cerca de 70% de respostas objetivas, com um terço destas sob forma de remissão completa [9]. Estes resultados foram posteriormente confirmados por outros grupos [10-13].

Baseados nestes relatos preliminares, onde a utilização de M-VAC acompanhou-se de regressão completa, não apenas de metástases, mas também da lesão vesical primária, decidimos instituir em 1984 um estudo de fase II que consistiu no emprego de quimioterapia primária com M-VAC seguida de preservação vesical e vigilância clínica, em casos de câncer invasivo localizado de bexiga. Este estudo teve como objetivos explorar a possibilidade de se preservar a bexiga e avaliar o papel da quimioterapia sistêmica inicial com M-VAC no sentido de melhorar os índices de respostas e, talvez, a sobrevida destes pacientes. No presente trabalho apresentamos uma análise da sobrevida dos casos tratados, após cinco anos de seguimento mínimo.

Material e Método

Trinta e seis pacientes com CCT de bexiga, estádios T_2 - T-4a N_xM_0 foram incluídos no estudo entre 1984 e 1987. Trinta deles completaram o protocolo e foram seguidos por pelo menos cinco anos. Seis pacientes foram excluídos por terem recebido menos de três ciclos de quimioterapia (dois casos), por interrupção freqüente do tratamento devido à toxicidade do mesmo (três casos) e por seguimento clínico inadequado (um caso). A idade dos pacientes variou entre 32 e 75 anos (mediana de 59 anos) e a proporção homem: mulher foi de 26:4. Três pacientes tinham sido tratados com radioterapia local prévia e nenhum deles havia recebido quimioterapia sistêmica. Recidiva tumoral foi observada em um destes casos, 14 meses após resposta completa inicial e os dois outros evidenciaram persistência tumoral após a radioterapia. Todos os casos tinham função hepática e cardíaca normais, *clearance* de creatinina > 50 ml/min e estado de *performance* entre 80 e 100 (mediana de 90).

Após diagnóstico inicial, os pacientes foram estadiados através de cistoscopia com biópsia profunda da parede vesical, citologia urinária, exame pélvico bimanual, urografia excretora, ultra-som (25 casos) e/ou tomografia computadorizada (28 casos) abdominal e pélvica, e radiografia do tórax. Em seguida, foram tratados com três ou quatro ciclos de M-VAC, administrados de acordo com o esquema proposto por Stemberg e col. [9]: methotrexate 30 mg/m² EV no dia 1; vimblastina 3 mg/m² EV, adriamicina 30 mg/m² EV e cisplatinum 70 mg/m² EV no dia 2; vimblastina e methotrexate, nas mesmas doses, foram repetidas nos dias 15 e 22. Os

ciclos eram fornecidos a cada 28 dias quando o paciente não evidenciava efeitos sistêmicos ou comprometimento do estado geral pela quimioterapia e quando as contagens de leucócitos e plaquetas eram, respectivamente, superiores a 4.000 e 100.000/mm³. Cerca de 30 dias após o término da quimioterapia, a lesão vesical era reavaliada através de cistoscopia, de biópsias da área tumoral realizadas por cirurgia aberta (11 pacientes) ou ressecção transuretral (19 pacientes), de citologia urinária e de ultra-som ou tomografia computadorizada pélvica. Os casos de resposta completa à quimioterapia foram mantidos com a bexiga intacta e aqueles com persistência tumoral foram submetidos à cistectomia de resgate radical (12 pacientes) ou parcial (quatro pacientes).

Todos os casos incluídos no protocolo foram acompanhados periodicamente através de exames hematólogicos, ultra-som ou tomografia computadorizada de abdômen e radiografia de tórax. Ademais, nos casos de preservação vesical, realizou-se adicionalmente avaliação da bexiga através de exame citológico de urina e cistoscopia com biópsia local quando necessário. Estes exames, sempre que possível, foram repetidos a cada quatro meses nos dois primeiros anos e a cada seis meses depois disto. Durante o período de vigilância, recorrências vesicais superficiais da neoplasia foram tratadas através de ressecção transuretral e pacientes com recidivas infiltrativas foram submetidos à cistectomia radical de resgate.

A resposta inicial à quimioterapia foi definida como completa (RC) quando a citologia urinária era negativa e as biópsias indicavam ausência de neoplasia local. Respostas parciais (RP) ou negativas (RN), com persistência tumoral nas biópsias foram agrupadas (RP/RN) de modo a se comparar a evolução destes casos com aqueles que evidenciaram RC.

Os pacientes foram seguidos até o óbito ou por pelo menos cinco anos após o término da quimioterapia. O tempo de seguimento dos pacientes sobreviventes variou entre 66 e 92 meses, com mediana de 78 meses.

Resultados

Como mostra a Tabela 1, dos 30 casos que completaram o protocolo, 14 ou 47% apresentaram RC inicial à quimioterapia (Figuras 1 e 2). O seguimento a longo prazo dos mesmos mostrou que dois deles foram a óbito por doença metastática e 12 (86%) estavam vivos, incluindo um paciente com carcinoma *in situ* vesical recidivante. A sobrevida livre de doença após cinco anos nos casos de RC foi de 11/14 ou 79%. Dezesseis dos 30 pacientes (53%) apresentaram RP/RN à quimioterapia. Neste grupo, quatro (25%) permanecem vivos, 11 foram a óbito por doença metastática e um foi a óbito por doença não relacionada (câncer de pâncreas). A sobrevida livre de doença após cinco anos foi de 4/16 ou 25%.

Tabela 1. Sobrevida após cinco anos em função da resposta inicial à quimioterapia primária com M-VAC

Tipo de resposta	Nº casos	Causa do óbito		Sobrevida 5 anos global	Sobrevida de 5 anos livre de doença
		Câncer	Não-relacionada		
Resposta completa	14	2	0	12 (86%)#	11 (79%)*
Resposta parcial/negativa	16	11	1	4 (25%)	4 (25%)*
Total	30	13	1	16 (53%)	15 (50%)

* Estatisticamente significativa (p = 0,002, teste exato de Fisher)

1 paciente vivo com carcinoma *in situ* de bexiga.

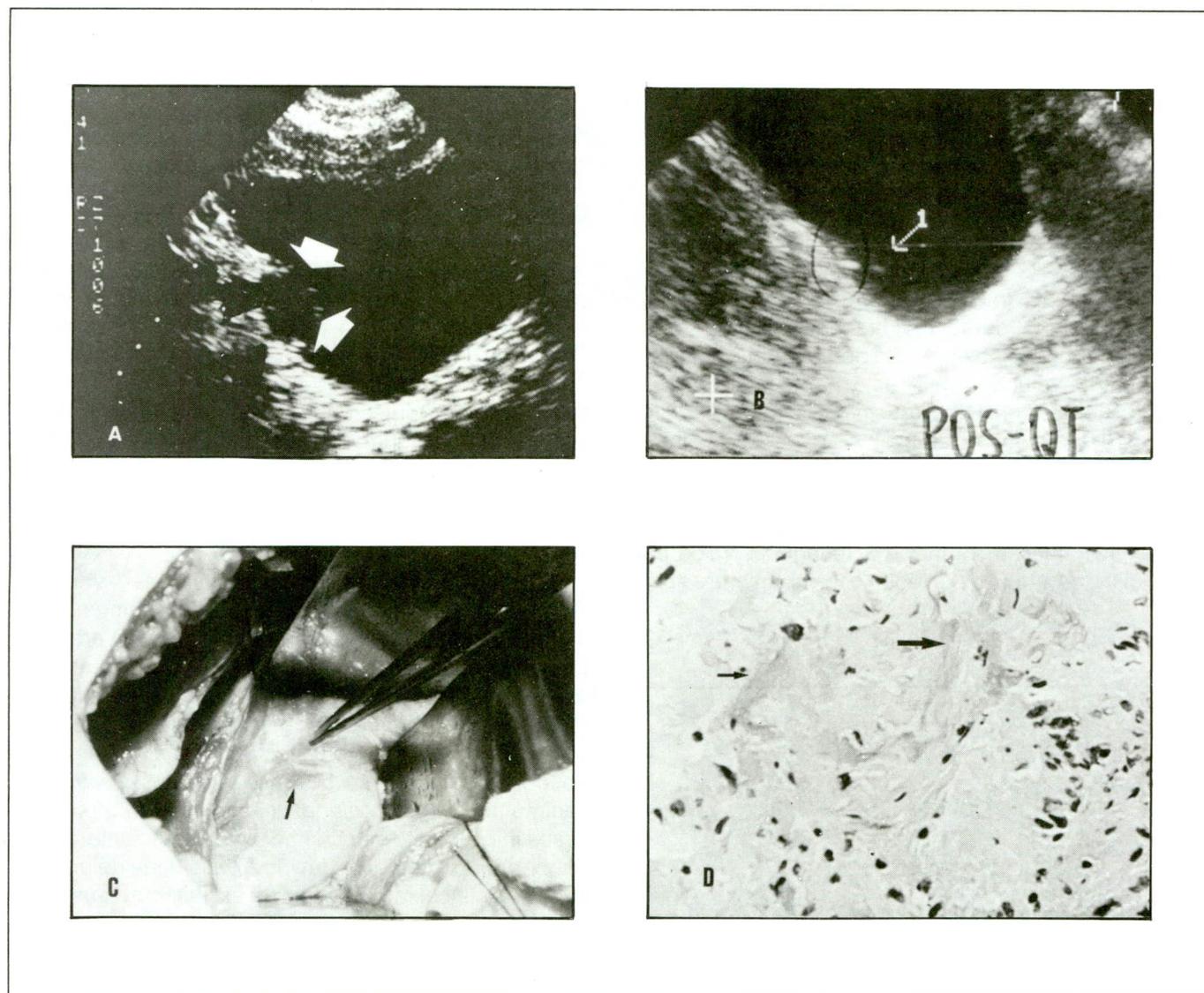


Figura 1 - Paciente com tumor infiltrativo de parede lateral direita da bexiga. A) Ultra-som inicial com lesão séssil. B) Ultra-som após a quimioterapia, evidenciando desaparecimento da neoplasia. C) Exploração cirúrgica pós-quimioterapia, notando-se área cicatrizada na região do tumor (seta). D) Aspecto histológico local, com feixes de fibrose (seta) substituindo prováveis zonas de necrose tumoral.

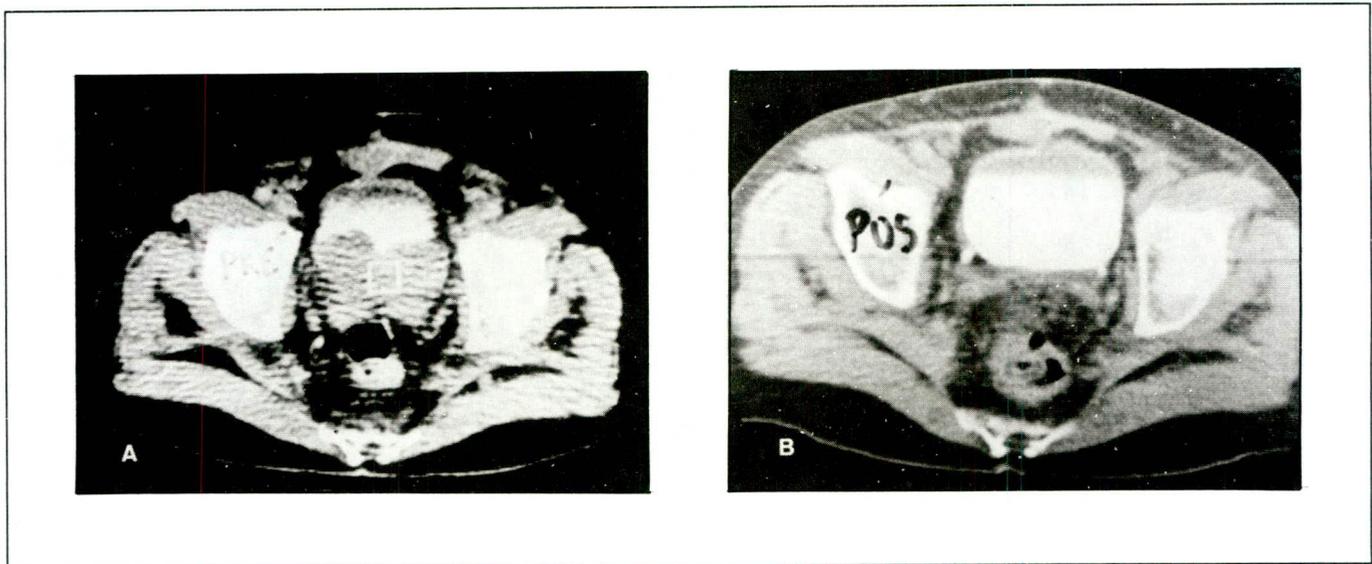


Figura 2 - Paciente com tumor sésil extenso comprometendo a parede posterior da bexiga. **A)** Tomografia antes da quimioterapia. **B)** Tomografia após 3 ciclos de M-VAC.

Quinze dos 30 pacientes ou 50% (intervalo de confiança de 95%, 32% a 68%) estavam vivos e livres de doença após cinco anos de seguimento. Comparando-se a evolução dos grupos com RC e RP/RN, a sobrevida livre de doença em cinco anos foi significativamente maior nos casos com RC à quimioterapia, respectivamente, 79% e 25% ($p = 0,002$, teste exato de Fisher).

A curva atuarial de sobrevida, considerando-se os óbitos por câncer de bexiga, está apresentada na Figura 3 e mostra evolução significativamente mais favorável nos pacientes com RC do que naqueles com RP/RN ($p = 0,0013$, teste do *log rank*).

Considerando-se o tempo de sobrevida dos pacientes que foram a óbito por câncer de bexiga, no grupo com RC, os dois óbitos ocorreram aos 36 e 60 meses (média = 48 meses, mediana = não atingida). No grupo com RP/RN, os 11 casos de óbito ocorreram entre sete

e 22 meses (média = 15 meses, mediana = 16 meses).

Discussão

Quimioterapia neo-adjuvante tem sido utilizada em câncer de bexiga com os objetivos de facilitar o tratamento da lesão primária, permitir a preservação vesical nos casos de RC à quimioterapia e aumentar a sobrevida dos pacientes através da destruição de micrometástases já existentes no momento inicial [5]. Diversos estudos empregando os esquemas M-VAC ou CMV (cisplatino, methotrexate e vimblastina) foram testados em diferentes centros, mas a eficiência e importância clínica desta estratégia ainda é desconhecida [5, 6, 14-17].

Em função dos resultados preliminares favoráveis com o emprego do esquema M-VAC, iniciamos o presente estudo no qual a quimioterapia primária era instituída logo após o diagnóstico e nenhum tratamento adicional era realizado nos casos de RC. Com isto, além de tentar melhorar a sobrevida destes pacientes, o presente protocolo visava evitar a cistectomia ou a radioterapia, poupando os pacientes dos inconvenientes destes procedimentos. O protocolo foi completado em 30 dos 36 casos inicialmente selecionados. Três pacientes interromperam o tratamento devido à toxicidade da quimioterapia. Esta baixa incidência de exclusão e a ausência de óbitos relacionados com o tratamento devem-se provavelmente à inclusão, no presente estudo, de casos cuidadosamente selecionados, com média de idade inferior aos referidos na literatura e melhor performance clínica [11, 12, 16, 18].

Os índices de sobrevida representam um dos principais problemas em câncer invasivo de bexiga, já que a

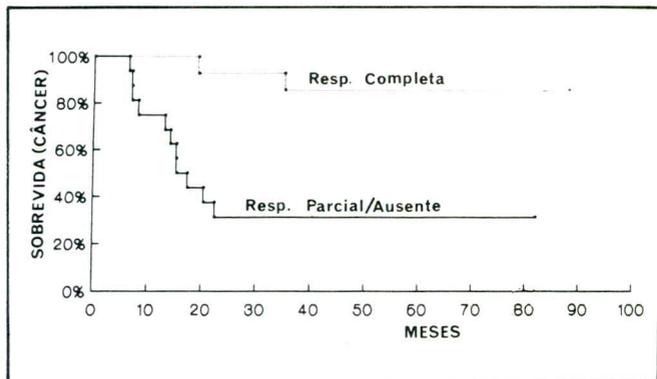


Figura 3 - Curva atuarial de sobrevida câncer-específica em pacientes estratificados de acordo com a resposta inicial à quimioterapia (análise estatística segundo o teste do *log rank*).

utilização dos esquemas tradicionais de tratamento, como a cistectomia ou radioterapia, acompanham-se de cura em cerca da metade dos pacientes [1-4]. Utilizando quimioterapia primária com M-VAC no presente estudo, observamos que a sobrevida câncer-específica e a sobrevida livre de doença após cinco anos foi, respectivamente, de 53% e 50%. Estes números são semelhantes aos observados em outras séries de casos tratados com M-VAC ou CMV neo-adjuvante, onde a sobrevida livre de doença oscilou entre 30% e 65% [12-14, 16, 18]. Convém notar que estes mesmos índices de sobrevida são observados após cistectomia radical ou radioterapia exclusiva [1-4], sugerindo que a quimioterapia primária ou neo-adjuvante tem valor limitado no sentido de aumentar a sobrevida de pacientes com CCT infiltrativo de bexiga. Esta possibilidade tem sido cogitada por outros autores [6, 14-17] e, portanto, somente com a realização de trabalhos prospectivos e randomizados, incluído número significativo de pacientes, poder-se-á esclarecer esta questão.

Embora a sobrevida global após quimioterapia primária ou neo-adjuvante não pareça ser superior àquela observada após cistectomia radical ou radioterapia, existe uma aparente diferença de comportamento quando os pacientes são estratificados de acordo com a resposta inicial à quimioterapia (Tabela 1 e Figura 3). Em nosso estudo, os resultados foram significativamente superiores nos casos de RC, comparativamente àqueles com RP/RN. Este achado provavelmente decorre da seleção de pacientes, com RC ocorrendo nos casos com neoplasias de comportamento biológico menos agressivo, já propensas a evoluir de forma mais favorável [17, 19]. Por outro lado, pacientes com RP/RN à quimioterapia seriam portadores de tumores mais agressivos e de pior prognóstico, com maiores chances de evoluir para óbito, mesmo após cistectomia radical imediata [6, 12, 17, 19, 20]. A diferença no tempo de sobrevida até o óbito em nossos pacientes (mediana não atingida nos casos de RC e igual a 16 meses naqueles com RP/RN) parece justificar esta hipótese.

Em resumo, o presente estudo sugere que a quimioterapia primária com M-VAC, seguida ou não de cistectomia de regaste, não melhora a sobrevida global de pacientes com câncer infiltrativo localizado da bexiga. Esta abordagem, contudo, parece separar os casos de melhor e pior prognóstico. Pacientes com RC à quimioterapia apresentam maiores chances de sobrevida prolongada e aqueles com RP/RN tendem a evoluir de forma precária, independente da remoção precoce da bexiga. Portanto, parece crítico que drogas ativas em câncer da bexiga sejam identificadas. Desta forma, novos esquemas quimioterápicos capazes de induzirem altos índices de respostas completas nesta doença poderão ser explorados em estudos randomizados, definindo de forma mais clara o papel da quimioterapia primária ou neo-adjuvante nesta população de pacientes.

Summary

Neo-adjuvant M-VAC chemotherapy has been utilized in locally invasive bladder cancer with the hope of destroying inapparent occult micrometastasis and improving patient survival. The authors set a phase II protocol where 3 or 4 cycles of primary M-VAC chemotherapy (QT) was given to 36 patients with invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. Patients with complete response (CR) to QT had their bladder preserved and those with partial or no response (PR/NR) or late tumor recurrence were subjected to salvage cystectomy. Thirty of 36 patients completed the protocol and were followed for at least 5 years (median = 78 months). Overall, 15 of them or 50% (95% confidence interval, 32% to 68%) were alive and disease-free after 5 years. When the group was stratified according to QT response, 79% of CR and 25% of PR/NR cases were alive and disease-free ($p = 0,0002$). Considering this data, primary M-VAC in locally invasive TCC of the bladder does not seem to improve overall survival compared to standard therapeutic modalities. However, this approach seems to stratify cases with better and worse prognosis. Most of patients in the former group are alive and disease-free after 5 years and those in the late group usually have a poor outcome, even with earlier bladder removal.

Key words: bladder cancer; M-VAC chemotherapy

Referências bibliográficas

1. SOLOWAY M. Invasive bladder cancer: selection of primary treatment. *Sem Oncol* 1990; 17: 551-554.
2. PARSONS JT, MILLION RR. The role of radiation therapy alone or as an adjunct to surgery in bladder carcinoma. *Sem Oncol* 1990; 17: 566-572.
3. WHITMORE WF JR., BATATA MA, GHONEIM MA, GRABSTALD H, UNAL A. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977; 118: 184-189.
4. MAMEGHAN H, FISCHER RJ, WATT WH. The management of invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1992; 60: 2771-2778.
5. SCHER H, KANTOFF PW. Chemotherapy for muscle-infiltrating bladder cancer. *Hemat Oncol Clin North Am* 1992; 6: 169-178.
6. FAIR WR, CHER H, HERR HW. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. The MSKCC experience. *Sem Urol* 1990; 8: 190-196.
7. SKINNER DG, LIESKOWSKY G, DANIELS JR. Adjuvant chemotherapy following cystectomy for deeply invasive bladder cancer: current status. *Urology* 1984; 24: 46-52.
8. RAGHAVAN D, SHIPLEY WU, GARNIK MB, RUSSEL PJ, RICHIE JP. Biology and management of bladder cancer. *New Engl J Med* 1990; 332: 1129-1138.
9. STERNBERG CN, YAGODA A, SCHER HI, WATSON RC, AHMED T, WEISELBERG L et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of urothelium. *J Urol* 1985; 133: 403-407.
10. MEYERS FJ, PALMER JM, FREIHAF, HARKER EG, SHORTLIFE LD, HANNIGAN J et al. The fate of the bladder in patients with metastatic bladder cancer treated with cisplatin, methotrexate and vinblastine: A Northern California Oncology Group Study. *J Urol* 1985; 134: 1118-1121.
11. IGAWA M, OHKUCHI T, UEKI T, UEDA M, OKADA K, USUI T. Usefulness and limitations of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for the treatment of advanced urothelial cancer. *J Urol* 1990; 144: 662-665.

12. PROUT GR, SHIPLEY WV, KAUFMAN DS, GRIFFIN PP, HENEY NM. Interval report of a phase I-II study utilizing multiple modalities in treatment of invasive bladder cancer. A bladder-sparing trial. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 547-554.
13. WAJSMAN Z, MARINO R, PARSONS J, OBLON D, McCARLEY D. Bladder cancer. *Sem Urol* 1990; 8: 210-215.
14. DeKERNION JB, ABI-AAD A, FIGLIN R, STENZL A. Long term results of preoperative M-VAC regimen in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1992; 147: 447-A.
15. RAGHAVAN D, PEARSON B, TYNAN A, WATT WH, WINS RD, ROCHFORD M et al. Pre-emptive (neoadjuvant) chemotherapy for invasive bladder cancer: a decade of experience. *Sem Urol* 1990; 8: 285-290.
16. SEIDMAN AD, SCHER HI, HERR H, VLAMIS V, SHER D, FAIR WR et al. Survival analysis: neoadjuvant methotrexate, vinblastine, adriamycin & cisplatin (M-VAC) chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 444-A.
17. SPLINTER T, DENIS L. Restaging procedures, criteria of response, and relationship between pathological response and survival. *Sem Oncol* 1990; 17: 606-612.
18. SCHER HI, HERR H, STERNBERG C, FAIR WR, BOSL G, MORESE M et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Experience with M-VAC regimen. *Br J Urol* 1989; 64: 250-256.
19. TANNOCK IF. End points of clinical trials in invasive bladder cancer. *Sem Urol* 1990; 8: 619-627.
20. HERR HW, WHITMORE WF Jr., MORSE MJ, SOGANI PC, RUSO P, FAIR WR. Neo-adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: the evolving role of surgery. *J Urol* 1990; 144: 1083-1088.