

요로계의 전이성 이행상피세포암 환자의 M-VAC(methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) 병용요법

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이경섭 · 박철희 · 이성준

=Abstract=

M-VAC(Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for Advanced Urothelial Tumors

Kyung Seop Lee, Choal Hee Park and Sung Choon Lee

From the Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Patients with advanced urothelial tumors that relapse or persist following conventional therapy have poor prognosis.

Management of the patients with recurrent local or disseminated urothelial tumors presents a difficult clinical problems.

In 1985 Sternberg et al reported 71% of significant tumor regression and 50% of complete clinical remission with M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) combination chemotherapy for treatment of advanced urothelial transitional cell carcinomas.

Herein, we have experienced 13 cases of M-VAC combination chemotherapy in advanced urothelial tumors.

Complete and partial remission was achieved 46.2 per cent of the patients clinically, while 15.4 percent had a minor response and 38.4 per cent had progression with median survivals of 11.5, 8.5 and 7.4 months.

Toxicity was significant. 15.4 per cent of the patients having experienced nadir sepsis, 30.8 per cent mucositis and 7.6 per cent cardiac toxicity.

Median cycle length varied from 31.6 to 41.7 days for the first and 5th cycle respectively. This regimen has been efficacious in selected patients with advanced urothelial tumors.

서 론

요로계의 전이성 이행상피세포암 환자의 치료로서 수술요법이나 방사선요법으로는 그 치료효과를 기대하기 어려웠고 항암제 단독요법으로도 완전판해는 희귀해서 항암제 병용요법이 대두되었다.

본 논문은 1988년도 계명대학교 동산의료원 조사연구비 일부 보조에 의하여 작성되었음. 본 논문의 요지는 1988년 추계학술대회에서 구연 발표하였음.

접수일자 1988년 9월 10일

1985년 Sternberg 등¹⁾은 M-VAC(Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) 병용요법으로 50%의 완전 판해를 포함한 71%의 반응율을 보고하였다.

이에 저자는 1986년 1월부터 1988년 5월까지 29개월간 요로계의 전이성 이행상피세포암 환자 13명에서 M-VAC 병용요법으로 치료한 결과를 문헌고찰과 함께 보고 하는 바이다.

대상 및 방법

계명의대 비뇨기과학 교실에서 M-VAC 병용요법을 시행한 대상으로 첫째, 이행상피세포암

즉 신우, 요관, 방광 및 전립선의 종양 환자중 치료효과를 판정할 수 있는 축정 가능한 전이가 있고, 둘째, 혈중 백혈구수가 $\geq 3500/\text{mm}^3$, 혈소판 카 $\geq 150,000/\text{mm}^3$, 혈청 BUN < 30mg/dl, Creatinine < 1.6mg/dl, 24시간 간뇨 CCr(Creatinine Clearance) $\geq 50\text{mg}/\text{분}$ 이며, 셋째, 울혈성 심부전등의 동반 짐증 전환이 없는 환자였다. 특히 13명의 환자중 11명은 근치적 방광 혹은 신우 요관 절제술을 시행한 후 추적판찰중 타장기로 전이 한 환자였다.

기본 검사로는 혈액검사, 혈소판수, 혈액화학 검사, 혈청 BUN, Creatinine, 24시간뇨 CCr. 흉부 방사선과 심전도를 시행하였고 그외 배설성 요로 조영술, 초음파 검사, 골 및 간주사와 전산화 단층 활영을 시행하였다.

투여 방법은 Table 1과 같으며 입원 1일째

Table 1. M-VAC regimen

Drug	Day (mg/m^2)			
	1	2	15	22
Methotrexate	30	—	30	30
Vinblastine	—	3	3	3
Doxorubicin	—	30	—	—
Cisplatin	—	70	—	—

The regimen was recycled on day 29.

Table 2. Categories of responses

Category	Response
Complete	Disappearance of all evidence of disease by physical examination, as well as biochemically, radiographically and cytologically for 1 or more months.
Partial	Greater than 50 per cent decrease on physical examination or radiography of the perpendicular diameters of all measured lesions. No simultaneous increase in size of any lesion or the appearance of any new lesions may occur.
Minor response	25-49% decrease in all parameters as defined in the partial remission category.
Stabilization of disease	25% or less change for 3 or more months.
Progression of disease	25% or more increase in tumor measurements or a mixed response.

methotrexate $30\text{mg}/\text{m}^2$ 을 정주하였고 투여 24시간후 Vinblastine $3\text{mg}/\text{m}^2$, Doxorubicin $30\text{mg}/\text{m}^2$, Cisplatin $70\text{mg}/\text{m}^2$ 를 각각 정맥 주사하였다. Cisplatin 투여 전에는 12.5gm의 Mannitol 을 투여하였으며 Cisplatin 투여 30분전에 Metoclopramide $2\text{mg}/\text{kg}$ 와 Dexamethason 20mg 을 투여하였다. 1시간후에도 Metoclopramide를 투여하였다. 투여 15, 22일에 외래에서 Methotrexate와 Vinblastine을 투여하였으며 이는 28일을 1주기로 반복 하였다.

치료 효과의 판정은 Table 2에 근거하여 판정하였다.

결 과

13례 모두 이행상피세포암이었으며, 종양위치는 신우-요관 종양이 5례, 방광종양이 7례였으며, 전립선의 이행상피세포암이 1례였다. 항암요법 전에 5례의 신우-요관종양 환자는 신우-요관적 출술을 시행하였으며, 7례의 방광종양 환자중 6례는 근치적 방광적출술을 1례는 경요도적 방광종양 조직생검술을, 1례는 경요도적 전립선 조직생검술을 시행하였다.

전이된 장기는 입파선으로 전이된 경우가 5례로 가장 많았고 골 및 주위조직으로 각각 3례, 그외 폐, 간으로 각각 1례씩 전이되었다.

Table 3. Median response duration of M-VAC

Response category	No. Pts.	Median response duration(mos.)
CR and PR	6	11.5
Minor	2	8.5
Progression	5	7.4
All pts	13	9.5

Table 4. M-VAC toxicity

Toxicity	No. Pts.(%)
Alopecia	13(100)
Nausea/Vomiting	13(100)
Mucositis	4(30.8)
Myclosuppression	13(100)
Nadir sepsis	2(15.4)
Liver abnormality	0(0)
Peripheral neuropathy	0(0)
Cardiac toxicity	1(7.6)

전 환자의 임상적 반응율은 46.2%에서 완전 및 부분관해를 나타내었고, 15.4%에서 Minor response를 38.4%에서 progression 되었다.

이들의 평균 생존기간은 완전 및 부분반응을 나타낸 군이 11.5개월 이상을 나타내었다 (Table 3).

M-VAC 병용요법의 특성은 Table 4와 같으며 특히 심한 풀수억제작용으로 치료를 지연하

는 경우가 많았다(Table 5).

화학요법 1주기에 필요한 일수가 심한 풀수억제 작용으로 인해 31.6일에서 41.7일로 점차 길어짐을 알 수 있었고 13례의 특성은 Table 6과 같다.

고 칠

Table 5. M-VAC toxicity

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
No. Pts. evaluable for toxicity	13	11	7	3	2	2
W.B.C.($\times 10^3$ cells/mm 3)	8.2	7.9	4.7	6.9	5.8	
Platelets($\times 10^3$ cells/mm 3)	384	316	239	153	271	195
Median days cycle interval	31.6(28-41)	34.9(28-48)	38.4-(30-55)	41.7(28-50)	35.5(35-36)	

Table 6. Responses to M-VAC in urothelial cancer

Sex. Age	Disease sites	Surgical procedure	No. cycles	Survival after CTx(mos.)
1. M, 66	Lungs by chest x-ray & CT	Radical cystectomy	6	12(dead)
2. M, 66	Fixed, hard mass in ant. rectal wall by rectal exam. Pelvic mass by CT	"	4	8(dead)
3. M, 52	Nodes by CT	"	6	14(alive, finished)
4. M, 80	Nodes by CT	"	3	22(alive, finished)
5. M, 55	Seminal vesicle	Ureterectomy & partial cystectomy (ureter tumor & renal tuberculosis)	3	7(alive, finished)
6. M, 58	Nodes by CT bone by bone scan	Stump ureterectomy & partial cystectomy (ureter tumor, previous nephrectomy due to stone)	3	6(alive, finished)
7. M, 75	T4 by radical nephroureterectomy & bladder cuff excision	Radical nephroureterectomy & bladder cuff excision (renal pelvis tumor)	2	9(dead)
8. M, 42	Nodes by CT	Radical cystectomy	6	14(dead)
9. M, 62	Bone by bone scan	TURP(TCC in prostate)	3	5(alive, finished)
10. M, 44	Nodes by CT Bone by bone scan	Radical cystectomy Kock continent ileal reservoir	1	4(dead)
11. M, 56	Invading to rectal wall by CT	Transurethral resection of the bladder	1	12(dead)
12. M, 55	Nodes by CT	Radical nephroureterectomy & bladder cuff excision (renal pelvis tumor)	3	11(alive, finished)
13. F, 58	Nodes by CT Bone by bone scan	Stump ureterectomy & partial cystectomy (ureter tumor, previous nephrectomy due to stone)	3	6(alive, finished)

요로계의 전이성 이행상피세포암 환자의 항암화학요법의 효과에 대해서 논란이 많았으나, 주위 조직에 침윤되거나 원격전이가 있는 이행상피암의 경우 전이된 모든 종양병소의 제거는 전신적 항암화학요법에 의해서만 가능하다. 그 반응율은 보고자에 따라 다양하나 M-VAC병용요법약제 각각의 부분 혹은 완전 반응율은 methotrexate $29 \pm 6\%$ ²⁾, Vinblastine $16 \pm 2\%$ ³⁾, doxorubicin $17 \pm 16\%$ ^{4,5)}였으며, Cisplatin $30 \pm 10\%$ ^{4,6)}의 반응율을 나타내었다. 그러나 이들 약제의 완전관해는 회귀해서 10~23%에 불과했다.

Yagoda⁷⁾와 Sternberg⁸⁾등은 Cisplatin과 methotrexate병용요법으로 46±8%의 반응율을 보고 하였으며 또한 methotrexate와 vinblastine 병용요법으로 6%의 완전관해와 43%의 부분관해를 보고하였다⁷⁾. Chello 등⁹⁾은 antifol과 vincaalkaloid는 상승작용이 있음을 생체내 실험에서 확인하였으며, cisplatin 투여 24시간전에 methotrexate를 투여하는 것이 강한 신독성을 감소시킨다고 보고하였다.

또한 Schwarz 등¹⁰⁾에 의하면 cisplatin과 doxorubicin병용요법으로 46%의 완전 및 부분 반응율을 보고하였으며 Vogl 등¹¹⁾은 이들 두 약제는 상승작용이 있다고 보고하였다.

1985년 HarKer 등¹²⁾에 의해 CMV(Cisplatin, Methotrexate, Vinblastine)병용요법으로 63%의 반응율을 보고하였으나 이 병용요법 역시 완전 관해는 21%에 불과하였다.

그후 1985년 Sternberg 등¹³⁾이 처음 M-VAC 병용요법을 시도하여 25명의 환자중 18명(71%)에서 완전 혹은 부분관해를 특히 12명(50%)에서 완전 임상적 관해를 보고한 이래 Simon 등¹³⁾도 33%의 높은 완전관해율을 보고하였다. 최근 Sternberg 등¹⁴⁾의 보고에 의하면 CMV병용요법과 M-VAC병용요법을 비교하여 완전 및 부분 반응의 전체적 반응율은 비슷하나 M-VAC병용요법이 완전관해군에서 평균 생존기간이 CMV보다 3배 길다고 보고하였다. 이에 본 저자도 치료가 끝난 전이성 이행상피세포암 환자 13례 중 2례의 완전관해를 포함한 6례(46.2%)에서 임상적 완전 혹은 부분적 반응을 경험하였다. 그러나 폐로 전이되었던 래에서 6회의 M-VAC 병용요법후 흉부 및 전산화단층촬영결과 전이가 완전소실 되었으나, 추적 3개월만에 재발되어 다시 M-VAC병용요법을 시행하였다.

M-VAC병용요법의 독성반응으로는 모든 환

자에서 탈모, 오심, 구토, 식욕부진등이 나타났으며, 41%에서 구내염, 4%에서 말초신경염, 31%에서 신독성, 11%에서 일시적 간독성, 6%에서 설사, 그외 소수에서 변비, 청각장애 등의 이독성이 보고되었다. 또한 대부분의 환자에서 볼 수 억제현상이 나타났고 특히 19%에서 심한 폐혈증, 4%에서 항암화학요법으로 인한 사망을 보고하였다.

저자의 경우 특히 횟수를 더할수록 볼수록 제현상 즉 백혈구 및 혈소판수 감소가 심해졌으며 이로 인해 치료를 연기한 경우가 많았다. 이런 경우 주기적인 혈액검사로 백혈구수 $2500/\text{mm}^3$, 혈소판수가 $150,000/\text{mm}^3$ 이상으로 회복된 경우에 치료를 재개하였다.

저자는 M-VAC병용요법으로 과거 어떤 항암요법보다 높은 관해율을 확인할수 있었으나 그 대상 환자수가 적고 추적기간이 짧으므로 향후 더 많은 환자에서 더 오랜기간동안 추적검사가 필요하다 하겠다.

결 롬

1985년 1월부터 1988년 5월까지 29개월간 계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실에 입원하여 M-VAC병용요법을 마친 13명의 요도계의 전이성 이행상피세포암환자에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 13명의 환자중 6명에서 부분및 완전반응을 얻어 46.2%의 반응율을 나타내었다.

2. 항암화학요법후 평균 생존기간은 5개월에서 22개월까지 평균 9.5개월 이었다.

3. 1회의 항암치료요법에 걸리는 기간은 평균 31.6일에서 41.7일로 횟수를 더할수록 길어짐을 알았다.

이상의 결과로 보아 M-VAC병용요법이 요로계의 전이성 이행상피세포암 환자의 치료에 있어서 우수한 약제로 기대된다.

REFERENCES

- Sternberg, C., Yagoda, A., Scher, H., et al.: Preliminary result of methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin(M-VAC) in advanced urothelial tumors. J. Urol., 133 : 403-407, 1985.
- Natale, R.B., Yagoda, A., Watson, R.C.,

- Whitmore, W.F., Blumenreich, M. and Braun, E.W., Jr. : Methorexate : an active drug in bladder cancer. *Cancer*, 47 : 1246-1250, 1981.
- 3) Blumenreich, M.S., Yagoda, A., Natale, R.B. and Watson, R.C. : Phase II trial of vinblastine sulfate for metastatic urothelial tract tumor. *Cancer*, 50 : 435-438, 1982.
 - 4) Scher, H. and Sternberg, C. : Chemotherapy of urologic malignancies. *Semin. Urol.*, 3 : 239-280, 1985.
 - 5) Yagoda, A., Watson, R.C., Whitmore, W.F., Grabstald, H., Middleman, M.P. and Krakoff, I.H. : Adriamycin in advanced urinary tract cancer : experience in 42 patients and review of the literature. *Cancer*, 39 : 279-285, 1977.
 - 6) Yagoda, A. : Chemotherapy for advanced urothelial cancer. *Semin. Urol.*, 1 : 60, 1983.
 - 7) Yagoda, A. : Chemotherapy of urothelial tract tumors. *Cancer*, 60 : 574585, 1987.
 - 8) Sternberg, C. and Scher, H. : Advances in the treatment of urothelial tract tumors. *Urol. Clin. N. Amer.*, 14 : 373-387, 1981.
 - 9) Chello, P.L. and Sirotnak, F.M. : Increased schedule-dependent synergism of vindesin versus vincristine in combination with methotrexate against L1210 Leukemia. *Cancer Treat. Rep.*, 65 : 1049, 1981.
 - 10) Schwarz, S., Yagoda, A., Natale, R.B. and Watson, R.C., Whitmore, W.F. and Lesser, M. : Phase II trial of sequentially administered cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin for urothelial tract tumor. *J. Urol.*, 130 : 681-684, 1983.
 - 11) Vogl, S., Ohnuma, T. and Perloff, M. : Combination chemotherapy with adriamycin and Cis-diamminedichloroplatinum in patients with neoplastic disease. *Cancer*, 38 : 21-26, 1976.
 - 12) Harker, W., Meyers, F., Freiha, F., Palmer, J., Shortliffe, L., Hannigan, J., Mc Whirter, K. and Torti, F. : Cisplatin, methotrexate, and vinblastine(CMV) : an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract : Northern California Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 3 : 1463-1473, 1985.
 - 13) Simon, S.D. and Srougi, M. : Systemic M-VAC chemotherapy for primary treatment of locally invasive transitional cell carcinoma of the bladder(TCCB) : a pilot study. *Proc. Am. Soc. Oncol.*, 5 : 111, 1986.
 - 14) Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., et al. : M-VAC(methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of urothelium. *J. Urol.*, 139 : 461-469, 1988.