

İleri evre mesane tümörlerinde neoadjuvan M-VAC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin, sisplatin) tedavisi sonuçlarımız

Ali ACAR, Kadir KARABACAK, Giray KARALEZLİ

S.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Kliniğimizde 1996-1999 tarihleri arasında radyolojik ve patolojik olarak değerlendirilerek ileri evre mesane tümörü tanısı konmuş 27 hastaya neoadjuvan MVAC kemoterapisi uygulandı. % 15.4 klinik tam yanıt, % 34.6 klinik kısmi yanıt, % 34.8 klinik yanıtızlık ve % 19.7 progresyon gözlemlendi. Hastalardan bir tanesi tedavi sırasında yaygın tümör metastazı ve nötropenik sepsise bağlı olarak yaşamını yitirdi. En sık görülen yan etkiler bulantı-kusma, geçici böbrek yetmezliği, lökopeni ve trombositopeni idi. M-VAC tedavisi klinik yanıt oranının çok yüksek olmamasına karşın düşük yan etki profiliyle ileri evre mesane tümörü olan uygun hastalarda stage düşürmek suretiyle TUR ve diğer alternatif cerrahi seçeneklerine imkan sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mesane, tümör, kemoterapi.

SUMMARY

Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) treatment results in high grade bladder tumors.

During 1996 and 1999, we applied MVAC in 27 patients whose final stage bladder tumor depends on pathological and radiological bases at urological department. 15.4 % had complete response, 34.6 % had partial clinical response, 34.8 % hadn't any clinical response and 19.7% had progression. One of the patient died due to a wide spread tumor metastasis and neutropenic sepsis during the treatment. The most common side-effects were nausea- vomiting, transient renal failure, leucopenia, and thrombocytopenia. M-VAC therapy showed it's beneficial effect by decreasing the stage so providing TUR possibility and other alternative surgical procedurs.

Key Words: Bladder, cancer, chemotherapy.

Mesane tümörleri içerisinde en çok üzerinde tartışılan invaziv mesane tümörleridir(1). Neoadjuvan kemoterapi primer lezyonun tedavisinde cerrahi yada radyoterapi öncesinde kullanılan kemoterapiyi ifade etmektedir(2). Metastatik transizyonel hücreli mesane tümürlü hastalarda Stenberg ve Scher 1984 te sistemik kemoterapi ile % 23 cevap oranı bildirmişlerdir(3). Lokal invaziv mesane tümürlü olguların yarısında radikal cerrahiye rağmen iki yıl içerisinde metastaz görülmektedir(4). Neoadjuvan kemoterapide uygulanacak cerrahi tedaviden önce, mikrometastazları ortadan kaldırmak, operasyon

esnasında canlı tümör hücrelerinin yayılmasını minimize indirmek ve cerrahi sınırını aşmış tümörleri cerrahi sınırına çekmek hedeflenmektedir(5).

GEREÇ VE YÖNTEM

1996-1999 tarihleri arasında evre T3 ve ilerisi transizyonel hücreli mesane tümörü tanısı konmuş 27 hastaya sistemik MVAC tedavisi uygulandı. 24 erkek ve 3 kadın hastadan oluşan çalışma grubu 41-72 (ortalama 60.1) yaşındaydı. Neoadjuvan kemoterapi için hasta seçimi kriterleri, Patolojik olarak mesane tümörünün kas invazyonu yaptığının gösterilmesi, mesane kanseri için önceden rad-

yoterapi yada kemoterapi uygulanmamış olması, serum kreatinin düzeyinin 2.0 mg/dL'den az olması ve/veya kreatinin klirensinin 60 ml/dakika veya üzerinde olması, serum bilirubin düzeyinin 1.5 mg/dL'den az olması, kontrol dışı herhangi bir infeksiyon hastalığının bulunmaması, anamnezde konjestif kalp hastalığının bulunmaması olarak belirlendi. Hastalarımızın hematolojik ve biyokimyasal kan analizlerinde anemi dışında herhangi bir bozukluk yoktu. Tedavi öncesi bütün hastalarımıza klinik evrelendirme için akciğer grafisi, abdomino-pelvik ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT), metastaz açısından kemik sintigrafisi, genel anestezi altında sistoskopi, mesane biopsisi ve bimanuel muayene yapıldı.

Tedavinin 1,14 ve 21. günlerinde 30 mg/m² metotreksat; 2,14 ve 21. günlerinde 4 mg /m² vinblastin; 2. gününde 30 mg/m² doksorubisin ve 70 mg/m² sisplatin uygulandı. Tedavi protokolunda 28 günlük sikluslar halinde 9 hastaya tek , 7 hastaya iki, 8 hastaya üç, 3 hastaya da dört kür uygulandı. Hastalar her tedavi gününden bir gün önce hospitalize edilerek kan analizleri tekrarlandı ve yeterli hidrasyon sağlandı.

Hastaların kemoterapiye yanıtlarını belirlemede, sistoskopi ve mesane biopsisi, akciğer grafisi, abdomino-pelvik USG, BT ve kemik sintigrafisi yapıldı.

Neoadjuvan MVAC kemoterapisine yanıtın klinik değerlendirme ölçütleri tablo 1. de gösterilmiştir.

Neoadjuvan MVAC tedavisinden sonra yapılan evrelendirme sonucu 5 hastaya radikal sistektomi ve üriner diversiyon , radikal cerrahiyi kabul etmeyen 5 hastaya ve transüretral rezeksiyon ile takip edilmesi düşünülen 12 hastaya TUR uygulandı. 4 hasta da tam yanıt alındığı için tümörsüz olarak izlenmektedir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 27 hastadan 26' sı değerlendirildi. Bir hasta yaygın tümör metastazları ve nötropenik sepsise bağlı olarak ilk kürden sonra yaşamını yitirdi. MVAC tedavisi ile ortalama 18 aylık (4 ile 25 ay arasında) izlemde klinik tam yanıt 4 (%15.4), klinik kısmi yanıt 9 (%34.6), klinik olarak yanıtızlık 8 (%30.8) ve progresyon 5 (%19.2) hastada gözlemlendi (Tablo 2). Belirgin evre düşmesi saptanan ve kontinuar üriner diversiyon uygulanan 5 hastanın histopatolojik evrelendirmesinde hastalardan ikisinde tam , üçünde de kısmi yanıt mevcuttu. En sık görülen yan etkiler, bulantı-kusma (%69.1), geçici böbrek yetmezliği (%43.4), lökopeni (%41.3), trombositopeni (%16.1), nötropenik sepsis (% 14.9) olarak belirlendi.

Progresyon gösteren ve başka tedavi yöntemini kabul etmeyen ve palyatif TUR uygulanan has-

Tablo 1. Neoadjuvan MVAC tedavisine yanıtın klinik değerlendirme ölçütleri.

Tedaviye yanıt	Tanım
Tam	Fizik bakı, sistoskopi, biyopsi, idrar sitolojisi, BT ve akciğer grafisinde tümör görülmemesi
Kısmi	Tümör boyutunda % 50 azalma ile birlikte T evrelendirmesinde iki yada daha fazla basamak düşme veya BT deki anormalliklerin sürmesi, hastanın T0 olmasına rağmen idrar sitolojisinin pozitif olması
Yok	Kısmi yanıtından daha az herhangi bir yanıt
Progresyon	Primer tümörün boyutlarında % 50'nin üzerinde büyüme veya yeni metastatik sahaların ortaya çıkması

Tablo 2. Neoadjuvan MVAC tedavisiyle alınan cevaplar.

Klinik Evre	Hasta Sayısı	Komplet yanıt	Kısmi yanıt	Yanıtsız	Progresyon
T ₃ aN ₀	13	3	5	1	-
T ₃ bN ₀	9	1	3	2	1
T ₃ N ₂	3	-	1	3	2
T ₄ N ₂	2	-	-	2	2
Toplam n (%)	27	4(15.4)	9(34.6)	8 (30.8)	5(19.2)

talardan biri 4 ay biriside 6 ay sonra yaşamını yitirdi. Diğer hastalar düzenli olarak izlenmektedirler.

TARTIŞMA

Günümüzde ileri evre transizyonel hücreli mesane tümöründe radikal sistektomi ve/veya radyoterapi standart tedavidir. Çoğu hastalarda bu agresif tedaviye rağmen 5 yıl içerisinde rekürrens gelişmektedir(6,7). Ancak klinik evrelendirmelerde yapılan yanlış pozitif yada yanlış negatif sonuçlar ve saptanamayan mikrometastazlar sonucu tedavi yöntemi yada yöntemlerinden sonra rekürrensler ortaya çıkmaktadır. Bu rekürrenslerin daha çok uzak metastazlara bağlı ortaya çıkması sonucu lokal tedavi yöntemleri ideal olmaktan uzaktır(8,9).

Klinik olarak tesbit edilemeyen invazyon ve metastazları ortadan kaldırmak, tümör hacmini küçülterek opere olabilir hale getirmek, kalıcı küratif tedaviyi gerçekleştirmek, radyoterapinin etkinliğini artırmak için sistemik neoadjuvan kemoterapi gündeme gelmiştir. Neoadjuvan kemoterapi protokolleri çoğunlukla sisplatin temelinde dayanmaktadır ve %23-74 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir(10-14). Çalışmamızda %15.4 klinik tam yanıt, % 34.6 klinik kısmi yanıt oranı elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda neoadjuvan tedavinin ileri evre mesane tümöründe olumlu etkileri izlenememiştir (15,16). Neoadjuvan tedaviye rağmen radikal cerrahi sınırına çekilemeyen ve progresyon gösteren tümörlerde hangi tedavi yönteminin seçileceği kesinlik kazanmamıştır.

Klinik evreleme gerçek tümör evresini saptamada yetersizdir. Klinik olarak yüksek evrelendirme hatası % 30, düşük evrelendirme hatası ise % 15-25'tir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan evrelendirmede de yine hatalı sonuçlar çıkmaktadır. Ayrıca kötü prognozlu hastalar neoadjuvan tedaviye cevap vermeme durumu ile belirlenebilir(5). Malign hastalıklarda neoadjuvan tedavinin optimal sayısında kesin bir görüş yoktur (17,18). Ancak kemoterapi sayısının azaltılmamasının gerekliliği bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda neoadjuvan kemoterapiye rağmen radikal cerrahi sınırına çekilemeyen, tedaviye cevapsız kalan ve progresyon gösteren tümörlerde hangi tedavi yönteminin tercih edileceği soruları cevap beklemektedir. Uygulanan MVAC tedavisinin yan etkileri hastaların çoğu tarafından tolere edilebilir(11). Çalışmamızda da en sık görülen yan etkiler; bulantı-kusma, geçici böbrek yetmezliğidir.

Mesane fonksiyonel durumda kalması, kas invaziv mesane tümürlü hastalar için iyi bir düşünce olmasına karşın, bu amaca yönelik konservatif tedavi protokollerinin bu hasta grubuna primer önerilecek tedavi yöntemi olması için kesin bir görüş yoktur. İleri evre mesane tümöründe izlem süremizin kısa olmasına ve klinik yanıt oranının çok yüksek olmasına rağmen, nisbeten düşük yan etki profiliyle evrelendirmedeki hatalarında göz önüne alırsak neoadjuvan MVAC kemoterapisinin uygulanabilirliği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Catalona W. Urethelial Tumors of Urinary Tract. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, editors. Campbell's Urology. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders;1992:p.1094-144.
2. Scher HI, Kantoff PW. Chemotherapy for muscle-infiltrating bladder cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6:169-78.
3. Yogado A. Overview of Systemic Treatment of Bladder Cancer and Results With M-VAC Therapy. In:Urooncology. Current status and Future Trends. Philadelphia:Willey Liss; 1990:p.236-79.
4. Soloway MS. Selecting initial therapy for bladder cancer. Cancer 1987;60:502.
5. Özyurt C, Çal Ç, Dündar M, Cüreklibatır İ, Günaydın G, Nazlı O ve ark. İnvaziv mesane kanserinde neoadjuvan MVAC tedavisi. Üroloji Bülteni 1996;7:76-80.
6. Richie JP. Radical Cystectomy: Innovations and Results. In: Raghavan D editor. The management of Bladder Cancer Baltimore, Edward Arnold; 1988;p.140-153.
7. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, Cannonly JG, Jewett MA, Thomas GA et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of bladder: failure analysis. J Urol 1989;142:1448-53.
8. Volgelzang NJ, moormeier JA, Awan AM, Weichselbaum PR, Faresh R, Straus FH. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin followed by radiotherapy or surgery for muscle invasive bladder cancer. The Universty of Chicago Experience. J Urol 1993; 149: 753-7.
9. Scher HI, Yagoda A, Her HW, Stenberg CN, Barl G, Morse MJ et al. Neoadjuvant MVAC (Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on primary bladder lesion. J Urol 1988;139:470-4.
10. Stenberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, et al. M-VAC for advanced transitional cell carcinoma of urethelium. J Urol 1988; 139:461-9.
11. Witjes JA, Wullink M, Oosterhof GO, de Mulder P. Toxicity and results of MVAC (Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) chemotherapy in advanced urethelial carcinoma. Eur Urol 1997;31(4):414-9.
12. Sagaster P, Flamm J, Flamm M, Mayer A, Donner G,. Neoadjuvant chemotherapy (MVAC) in locally invasive bladder cancer. Eur J Cancer 1996 Jul;32A(8):1320-4.
13. Splinter TAW, Pavone-Macalus M, Jacqmin D, Roberts JT, Carpentier p, De Pauw M et al. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-Genitourinary Group Phase 2 study of chemotherapy in stage T3-4N0-XM0 transtional cell cancer of bladder: Evaluation of clinical responce. J Urol 1992;148:1793-6.
14. Herr HW,Bajorin DF,Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparingsurgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. J Clin Oncol 1998;16(4):1298-301.
15. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, Russel PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. N Engl J Med 1990;322:1129-38.
16. Raghavan D. A critical assesment of trials of neoadjuvant (preemptive) chemotherapy for bladder cancer: lesson for future studies of combined modality treatment. Int J Radiol Oncol Biol Phys 1991;20:233-7.
17. Dodd PM, Maccafrey JA, Herr H, Mazumdar M, Bacik J, Higgins G et al.Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2546-52.
18. Scher HI. Chemotherapy for invasive bladder cancer. Neoadjuvant versus adjuvant. Semin Oncol 1990;17:555-65.