

İLERİ EVRE DEĞİŞİCİ EPİTEL KARSİNOMLARINDA MVAC KEMOTERAPİ SONUÇLARIMIZ VE TOKSİSİTE TOXICITY AND RESULT OF MVAC CHEMOTHERAPY IN ADVANCED TRANSITIONAL CELL URETHELIAL CARCINOMA

Tansu DEĞİRMENCİ, Bülent GÜNLÜSOY, Süleyman MİNARECİ, Sedat ÇİÇEK, Abidin TUNA,
A. Rıza AYDER
SSK İzmir Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İZMİR

ABSTRACT

Introduction: MVAC (methotrexate, vinblastin, adriamycin and cisplatin) is a standard treatment in advanced transitional cell carcinoma of the urethelium. The experience with MVAC chemotherapy in advanced transitional cell urothelial carcinoma is reviewed with emphasis on toxicity and efficacy.

Materials and Methods: Between January 1998 and April 2003, 39 patients (37 men, 2 women) who had histologically proven, progressive disseminated TCC of bladder (37) and ureter (2) were treated with MVAC. The chemotherapy scheme was: Methotrexat 30 mg/m², days 1, 15, and 22; vinblastine 3 mg/m², days 2, 15, and 22; doxorubicine (adriamycine) 30 mg/m², day 2; cisplatin 70 mg/m², day 2. Median age value was 65 years (range between 50 and 76). Patients had a bidimensional measurable lesion of at least 2.5 cm. Patients with only bone lesions were not included. Prior systemic chemotherapy or immunotherapy was not allowed. Dose modifications depended on toxicity according to WHO (World Health Organization) criteria. Respond evaluations (WHO criteria) were performed after every 2 cycles, and further therapy depended on the response. The maximum number of cycles was 6. Median follow-up period was 24.1 months (range 0- 58). We reported on toxicity and result during the MVAC treatment.

Results: The average number of cycles was 4.4. Complete response was seen in 8 patients (20.5%), partial response in 7 (17.9%), stable disease in 10(25.6%), progression in 10(25.6%) and 4 patients were not evaluated for response. Relapses were frequent (9 of 14 remaining responders, 64.3%). Leucopenia was the most frequent and severe side effect (G1 leucopenia %24, G2 %32, G3 %15, G4 %9). One patient (progressive) died of urosepsis during the third course, a second patient (partial responder) died of urosepsis during fourth course. Thrombocytopenia grade 1 was seen in 12% (7-14%), grade 2 in 14%(4-18%), grade 3 in 5%(2-7%), grade 4 in 3%(0-7%). In 4 patients MVAC therapy was stopped because of a nephrotoxicity. 3 patients left the treatment due to malasia. In total, 18 patients (46%) were hospitalized due to toxicity, and there were 2 toxic deaths. Other side effects were acceptable and could be treated successfully. Median survival of the whole group was 14(0-58) months, without a significant difference for responders and nonresponders (p=0.07).

Conclusion: Response rate of MVAC chemotherapy between 40 and 70 % was reported in the literature. The patient selection is different in the numerous clinical studies, so it is difficult to compare the result of these studies. Response rate was 38.4% in our study. Although MVAC chemotherapy remains a toxic and potentially lethal therapy, it is effective with tolerable side effects.

Key Words: Transitional cell carcinoma, treatment, chemotherapy, toxicity

ÖZET

MVAC (Metotreksat, Vinblastin, Adriamisin, Sisplatin) ileri evre değişici epitel karsinomlarının standart tedavisidir. İleri evre değişici epitel karsinomlarında MVAC toksisite ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

1998 Ocak- 2001 Nisan tarihleri arasında, mesane (37) ve üreter (2) ileri evre değişici epitel karsinomu olan 39 hastaya MVAC kemoterapisi verildi. Metotreksat 1, 15 ve 22. günlerde 30 mg/m²; vinblastin 2, 15 ve 22. günlerde 3 mg/m²; doksorubisin (adriamisin) 2. günde 30 mg/m²; sisplatin 70 mg/m² 2. günde verildi. Hastaların ortalama yaşı 65 (50-76) idi. Hastalarda iki boyutta ölçülebilen en az 2,5 cm uzunluğunda lezyon vardı. Sadece kemik tutulumu olan, immunoterapi alan, kemoterapi alan hastalar çalışmaya alınmadı. WHO kriterine uygun toksisiteye göre doz modifikasyonu yapıldı. Her iki kürden sonra WHO kriterlerine göre yanıt değerlendirildi. Yanıta göre tedavi planlandı. En fazla 6 kür verildi. Hastalar ortalama 24.1 (0-58) ay izlendi. Tedavi sırasında izlenen toksisite ve tedavi sonuçları bildirildi.

Ortalama kür sayısı 4.4 idi. Tam yanıt 8(%20.5) hastada, kısmi yanıt 7(%17.9) hastada, yanıtızlık 10(%25.6) hasta, ilerleme 10(%25.7) hastada görüldü, 4(%10.2) hasta değerlendirilemedi. Nüks sıklıkla izlendi (14 yanıt veren hastanın 9'unda, %64.3). Lökopeni en sık ve en ciddi yan etki olarak görüldü (G1 lökopeni %24,G2 %32, G3 %15,

Dergiye Geliş Tarihi: 22.10.2003

Yayına Kabul Tarihi: 10.02.2004 (Düzeltilmiş hali ile)

G4 %9). İlerleme gösteren bir hasta ürosepsis nedeniyle üçüncü kürde, kısmi yanıtı bir hasta dördüncü kürde ürosepsis nedeniyle kaybedildi. %12 hastada grade 1 (%7-14), %14 hastada grade 2 (%4-18), %5 hastada grade 3 (%2-7), %3 hastada grade 4 (%0-7) trombositopeni görüldü. Nefrotoksisite nedeniyle 4 hastada tedavi durduruldu. Genel halsizlik nedeniyle 3 hasta tedaviyi sürdüremedi. Toplamda 18 (%46) hasta toksisite nedeniyle hospitalize edildi. Diğer yan etkiler kabul edilebilir ve başarılı bir şekilde tedavi edilebilen yan etkilerdi. Tüm gruplarda median yaşam süresi 14 (0-58) ay idi, yanıt veren ve yanıt vermeyen gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.07).

MVAC ile %40-70 yanıt oranları bildirilmektedir. Çalışmalarda hasta seçimindeki farklılıklardan dolayı elde edilen verileri kıyaslamakta güçlükler yaşanmaktadır. Çalışmamızda %38.4 yanıt oranı başarılmıştır. Toksikite MVAC kemoterapisinde sık izlenmekte ve en önemli toksisite lökopeni kabul edilmektedir. MVAC tedavisi toksik ve ölümcül olabilmesine rağmen, tolere edilebilen yan etkileri ile etkili bir tedavidir.

Anahtar Kelimeler: Değişici Epitel Karsinomu, tedavi, kemoterapi, toksisite

GİRİŞ

Kas tutulumu mevcut mesane kanserlerinde radikal sistektomi standart tedavidir. Ancak bu hastaların %50 kadarı yaygın hastalık nedeniyle kaybedilmektedir. Radikal sistektomiye alternatif düşünülen radikal radyoterapi, evre T2-T3 grup hastalarda %20-40 oranında sağkalım sağlarken bu oran ileri evre T4 tümörlerde %10-15 civarındadır¹. Özellikle rezeksiyon yapılamayan, yaygın ölçülebilir hastalıklı metastatik mesane tümörleri, sistemik kemoterapi ile tedavi edilmektedir². Aynı tedavi protokolleri üriner sistemin mesane dışında yerleşen (üreter, böbrek) ileri evre değişici epitel karsinomlarında da kullanılmaktadır. Etkili bir kemoterapi sonucunda mikro metastazlar ortadan kaybolurken, tümör sınırı azaltılmakta ve mesane korunabilmektedir. Bu hastalar için, 1985'te Sternberg ve ark. tarafından bildirilen MVAC protokolü (Metotreksat, Vinblastin, Adriamisin, Sisplatin), standart tedavi olarak 15 yıldan daha fazla kullanılmıştır. Literatürde bildirilen ilk cevap oranı %71 (%95 güvenlik aralığı: %53-89) ile beraber, %50 tam, %21 kısmi cevap idi². Daha sonraki makalelerde bu oranlar sırası ile %36, %36 bildirildi⁴. Günümüzde tam yanıt %20 olarak kabul edilmektedir². Sınırlı veya ılımlı sağ kalım faydası ve ciddi toksisitesi (kemik iliği, mukozit, renal toksisite) tedaviyi sınırlayıcı faktörler olarak kalmış, sonuçta yeni ilaç ve protokol arayışları kaçınılmaz olmuştur. Gemcitabin, paklitaksel, ifosfamid, karboplatin, trimetrexate ve piritrexim gibi metotreksat analogları yeni ajanlar olarak kullanılmaktadır^{2,10}. Biz bu çalışmada MVAC protokolünün etkisi ve toksik sonuçları hakkında kendi deneyimlerimizi gözden geçirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

1998 Ocak- 2001 Nisan tarihleri arasında; mesane veya üst idrar yolları ilerlemiş değişici

epitel karsinomu tanısı alan 39 hastaya (37 erkek, 2 kadın) MVAC kemoterapi verilmesi planlandı. Ortalama yaş 65 (50-76) idi. 14 hastaya radikal sistektomi, 2 hastaya nefroureterektomi (üreter tm.) yapılmıştı. Kemoterapi öncesi 7 hasta mesane üzerine eksternal radyoterapi görmüştü. Hastaların özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

| | | |
|--|------------|-----------|
| Hasta Sayısı | 39 | |
| Erkek (%) | 37 | |
| Kadın (%) | 2 | |
| Ortalama yaş, yıl (dağılım) | 65 (50-76) | |
| WHO performans sınıflandırması, sayı (%) | '0 | 14 (35,9) |
| | '1 | 21 (53,9) |
| | '2 | 4 (10,2) |
| Grade, hasta sayısı (%) | II | 5 (12,8) |
| | III | 34 (87,2) |
| Stage, hasta sayısı (%) | pT1/T2 | 11 (28,2) |
| | pT3/T4 | 28 (71,8) |
| | N0 | 10 (25,6) |
| | N1-3 | 29 (74,4) |
| | M0 | 25 (64,1) |
| | M1/M2 | 14 (35,9) |
| Metastaz bölgesi hasta sayısı | | |
| Lenf düğümü | 18 | |
| Karaciğer | 1 | |
| Akciğer | 4 | |
| Lenf düğümü+kemik | 4 | |
| Lenf düğümü+kemik+Karaciğer | 3 | |
| Lenf düğümü+Karaciğer | 2 | |
| Lenf düğümü+Karaciğer+Akciğer | 2 | |
| Lokal nüks | 3 | |

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Histopatolojik olarak mesane veya üreterde ilerlemiş değişici epitel kanserli, bilgisayarlı tomografi ile ölçülebilir tümör veya metastaz boyutu en az 2,5 cm olan hastalar seçildi. Sadece kemik lezyonu olan, takip edilecek lezyona radyoterapi uygulanan, eş zamanlı ve öncesinde kanseri olan, öncesinde sistemik kemoterapi alan, beyin metastazı olan, ileri derece konjestif

kalp hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Performans durumunun (WHO Kriteri) 0,1 veya 2 olması arandı. Serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'den az olması ve/veya kreatinin klirensinin 60 ml/dakika veya üzerinde olması, serum bilirübin düzeyinin 1.5 mg/dl'den az olması, lökosit sayısı ($\geq 4000/\text{mm}^3$) ve trombosit sayısı (≥ 100.000) olarak tanımlandı. Tedavi öncesinde öykü, fizik muayene, performans durumu, tam kan sayımı, biyokimyasal inceleme, EKG, akciğer grafisi ve ölçülebilir lezyonun detaylı tanımlanması bilgisayarlı tomografi ile yapıldı.

Olgulara 1. gün metotreksat (30 mg/m²); 2. gün ise vinblastin (3 mg/m²); doksorubisin (30 mg/m²) ve sisplatin (70 mg/m²) verildi. Vinblastin ve metotreksat 15 ve 22. günlerde, 28 günlük sikluslar halinde uygulandı. Sisplatin öncesi 2 gün süre ile hastalar hidrate edildi. Tedavi süresince 1, 2, 8, 15 ve 22. günlerde laboratuvar incelemesi yapıldı. Her siklusun 1'inci gününde ağırlık, kreatinin klirensi, akciğer grafisi ve EKG incelemesi hasta hospitalize edilerek yapıldı. Metotreksat ve sisplatin dozu renal fonksiyondaki değişime göre ayarlandı. Serum kreatinin değeri 2 mg/dl üzerinde ise verilmedi. Metotreksat ve vinblastin 15 ve 22. gün tedavilerinde, lökosit sayısı 3000/mm³ üzerinde, trombosit sayısı 100.000/mm³ üzerinde ise tam doz verildi. Lökosit sayısı 2500-3000/mm³ veya trombosit sayısı 75.000-100.000/mm³ olduğu durumda % 50, lökosit sayısı 2000-2500/mm³ olduğu durumda %25 doz azaltımı yapıldı. Eğer 1. gün lökosit sayısı 4000/mm³, trombosit sayısı 100.000/mm³ altında ise tedavi 2 haftaya kadar ertelendi. Yine ciddi lökopeni ve trombositopeni (WHO-Grade 3 ve 4) gelişen hastalara lökopeni için granülosit stimüle edici faktörler (Filgrastim 0.5 MU/kg/gün-Molgramostim 5 µg/kg/gün) subkutan uygulandı ve trombositopenisi olan hastaya trombosit süspansiyonu verildi. Kalsiyum folinat mukozit gelişen olgularda metotreksat verilmesinden 24

saat sonra 15mg dozunda 6 saat aralıklarla 2 gün verildi.

Hastaların kemoterapiye yanıtları WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kriterlerine göre her 2 siklus sonrasında yapıldı. Kemoterapiden 4 hafta sonra sistoskopi, biyopsi, idrar sitolojisi, toraks, abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografisinde tümör görülmemesi tam yanıt; tümör boyutunda %50 azalma ile beraber T evrelendirmesinde iki yada daha fazla basamak düşme veya bilgisayarlı tomografideki anormalliklerin sürmesi, hastanın T0 olmasına rağmen idrar sitolojisinin pozitif olması kısmi yanıt olarak alındı. Kısmi yanıtta daha az herhangi bir yanıt ise yanıtsız olarak sınıflandırıldı. Primer tümörün boyutlarında %50 üzerinde artış veya yeni metastazların ortaya çıkması ilerleme olarak kabul edildi. Yanıtla göre tedavinin yönlendirilmesi tablo 2'de gösterilmiştir. En fazla 6 kür MVAC uygulandı. Kemoterapi sonrası hastaların takibi ilk 2 yıl 3 da bir, sonrasında 6 ayda bir yapıldı. Hastalar 2003 Mart ayına kadar izlendi.

İstatistiksel analiz yöntemi olarak Mann Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

İki kür tedavi alan 4, üç kür tedavi alan 7, dört kür tedavi alan 14, beş kür tedavi alan 1, altı kür tedavi alan 13 hastamız vardı. Ortalama kür sayısı 4.4 idi. Kemoterapi takvimi 1.günde 37, 15. günde 56, 22. günde 19 hastada bir haftalık gecikme ile uygulandı. Yine 1. günde 6, 15. günde 11, 22. günde 5 hastada 2 haftalık gecikme vardı. Tedavi gecikmesi genellikle lökopeniye (118/134) bağlı idi. Toplam doz dağılımı tablo 3'te gösterilmiştir. 9 hasta doz modifikasyonu veya gecikme olmadan tedaviyi tamamlamıştır. 7 hastada önceden verilen radyoterapi nedeniyle adriamisin dozu %50 azaltılarak verilmiştir. Doz azaltımı renal fonksiyonun değişimi ve lökopeniye bağlı yapılmıştır.

| 2. kür MVAC sonrası | | |
|---------------------|-------------------|--|
| Tam yanıt | → 2 kür MVAC ekle | → Dur |
| Kısmi yanıt | → 2 kür MVAC ekle | → Tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtsız → 2 kür MVAC ilerleme → Tedaviyi durdur |
| Yanıtsız | → 2 kür MVAC ekle | → Tam yanıt, kısmi yanıt → Son 2 kür MVAC Yanıtsız, ilerleme → Tedaviyi durdur |
| İlerleme | → Tedaviyi durdur | |

Tablo 2. Tümörün klinik değerlendirilmesinde ölçüler ve ileri tedavi

| | Hasta Sayısı | Tam doz alan hasta sayısı |
|----------|--------------|---------------------------|
| Siklus 1 | 39 | 28 |
| Siklus 2 | 39 | 28 |
| Siklus 3 | 35 | 21 |
| Siklus 4 | 28 | 17 |
| Siklus 5 | 14 | 8 |
| Siklus 6 | 13 | 5 |

Tablo 3. Sikluslara ve tam doz alınmasına göre sınıflama

Lökopeni en sık ve ciddi yan etki olarak görülmüştür. %24 hastada WHO grade 1 toksisite (kür başına sınır %0-32), %38 grade 2 toksisite (24-49), %15 grade 3 toksisite (%4-27), %5 grade 4 toksisite (%0-13) görüldü. İki hasta 3. ve 4. siklusta olmak üzere ürosepsis nedeniyle ölüm oldu. %12 hastada grade 1 trombositopeni (%7-14), %14 hastada grade 2 (%4-18), %5 grade 3 (%2-7), %3 grade 4 (%0-7) görüldü.

Böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle iki hastada 3. kürde, bir hasta 4. kürde, bir hasta 5. kürde olmak üzere; toplam 4 hastada MVAC tedavisi durduruldu. Bu hastalardan 3'ü tedavi öncesinde sınırdaki böbrek fonksiyonuna sahipti.

Bulantı kusma tedavinin ilk haftasında yaklaşık olarak tüm hastalarda görüldü. Bu semptomu alan hastalara sınıflama (WHO) yapılmadan 5HT3 reseptör antagonisti ilaçlar uygulandı. 3 hasta tedaviye bulantı, kusma ve baş ağrısı nedeniyle bıraktı. Toplam verilen 168 siklusun 34'ünde (%20.5) hasta ayakta tedavi sırasında hospitalize edildi. Yan etki olarak değişik derecede geçici alopesi her hastada izlendi. Mukozit olan hastalara kalsiyum folinat ve destek tedavisi verildi. Diğer hastanede yatmayı gerektiren yan etkiler ise; ürosepsis 4, derin ven trombozu 4, nöropati 3, burun kanaması 3, konjonktivit 2, fungal ve egzama reaksiyonları 2 hasta görüldü. Kan ve trombosit süspansiyonu 15 (%38.4) hastaya; ilk 3 kürde %25.8, 4. kürde %31.7, 5. kürde %25.3, 6. kürde %17.2 oranında verildi. Lökopeni

için granülosit stimüle edici faktör 1 ve 2. kürlerde %17.9 (14/78), 3 ve 4. kürlerde %26.9 (17/63), 5 ve 6. kürlerde %37.0 (10/27) oranında kullanılmıştır.

4 hastanın takip dışı kalmasından sonra, 35 hastanın tedaviye yanıtı tablo 4'de gösterilmiştir. Kemoterapi sonrası ortalama takip 24,1(0-58) aydır. Beş hastaya komplikasyon ve ilerlemenin olması nedeniyle 3 kür kemoterapi verilebilmiştir. İkinci kür sonrasında ilerleme izlenen bir hasta üçüncü kür sırasında, kısmi yanıt bir hasta dördüncü kür sırasında ürosepsis nedeniyle ölüm görülmüştür. Beşinci kürde ilerleme izlenen bir hastanın tedavisi durdurulmuştur. Tüm hastalarımızda tam yanıt 8 (%20.5), kısmi yanıt 7 (%17.9), yanıtız 10 (%25.6), ilerleme 10 (%25.7) hastada izlendi, 4 (%10.2) hasta değerlendirilemedi.

Kemoterapi sonrası 3 hastaya adjuvan radyoterapi, 6 hastaya palyatif radyoterapi verildi. Nefroureterektomi yapılan 2 olgu kemoterapi sonrasında 12 ve 18. aylarda radikal sistektomi (pT2G2 ve PT2G3) yapıldı. 24 hastaya ek tedavi verilmemiştir.

Tam yanıt 8 hastanın 5'inde 9.6 (6-15) ayda ilerleme, 19 (10-37) ay sonra ölüm oldu. Tam yanıt olarak 3 hasta ortalama 35.7 (26-54) ay takip edilmiştir. Kısmi yanıt 7 hastanın 4'ü ilerleme gösterip 6 (3-12) ay sonra ölümle sonuçlandı. 1 hasta 4. kürde ürosepsis nedeniyle kaybedilmiştir. 2 hasta kısmi yanıt olarak ortalama 19.5 (15-24) ay izlendi. Yanıtız 10 hasta 4.4 (3-10) ay sonra ilerleme, 10.5 (5-17) ay sonra ölüm gerçekleşti. İlerleme gösteren 10 hasta 8.5 (3-32) ay sonra kaybedildi. Bir hasta 3. kür sırasında ürosepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

Tüm gruplarda medyan yaşam süresi 14 ay (0-58), ortalama yaşam süresi 17.5 aydır. Yanıt veren (tam ve kısmi) gruplarda medyan yaşam süresi 21 ay (0-58), yanıt vermeyen grupta 11 (3-

| | Tam | Kısmi | Yanıtız | İlerleme |
|-------------------|-----|-------|---------|----------|
| 2. siklus sonrası | 1 | 1 | | 3 |
| 3. siklus sonrası | | 2 | 2 | 2 |
| 4. siklus sonrası | 4 | 1 | 5 | 2 |
| 5. siklus sonrası | | | 1 | 1 |
| 6. siklus sonrası | 3 | 3 | 2 | 2 |
| Toplam (n=35) | 8 | 7 | 10 | 10 |

Tablo 4. Siklus sayısına göre tedavi yanıtını gösteren tablo

32) ay bulundu. Her iki medyan yaşam süresi karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (P=0.07, Mann-Whitney U testi).

TARTIŞMA

MVAC protokolü, 1985 yılında Sternber ve arkadaşlarını (Memorial Sloan-Kettering grup) ilgili bildirisini takiben, üriner sistem kanserlerinde yaygın olarak kullanılmıştır. Başlangıçta tam %50, kısmı %21 yanıt oranları çok ümit vericiydi³. Ancak bunu izleyen yıllarda yayınlanan çalışmalarında; 121 değişici epitel karsinomlu hastada tam ve kısmi yanıt %36 ve hastalığın ilerlemesi tam yanıtlı hastada %68 olarak bildirilmiştir⁴. Tam yanıtlı hastalarda elde edilen 38 ay ve üzeri ortalama yaşam süresi kısmi yanıtlı gruptaki 11 ay ile karşılaştırıldığında, tam yanıtlı grubun yaşam süresine olumlu etkisi görülmüştür. En sık metastaz alanları sırasıyla akciğer, pelvik ve abdominal lenf düğümleri ve kemiklerdir. Bu seri dışındaki diğer araştırmacılar tam yanıtlı hastalarda düşük yanıt oranları bildirmiştir. Logothetis ve arkadaşları tam yanıt %35 (22-49), kısmi yanıt %30 (18-43) olarak bulmuş ve CISCA (sisplatin, siklofosamid, doxorubicin) tedavi protokolünden daha üstün olduğunu göstermiştir⁵. Loehrer ve arkadaşları randomize yürüttüğü bir çalışmada, ileri evre cerrahi ve radyoterapi ile kür imkanı olmayan 146 hastayı değerlendirmiş ve %38 yanıt (tam %13, kısmi %25) bildirmiştir⁶. Tam yanıtlı 17 hastanın 5'i hastaliksiz kalmış (8.5-39.5 ay), çoğunda nüks gelişimi vardı. Performans durumunun iyi olması; akciğer, karaciğer ve kemik lezyonlarının olmaması iyi prognostik faktör olarak bulunmuştur. Tannock ve arkadaşları 30 hastalık çalışmasında toplam yanıt oranını %40 (tam yanıtlı 4, kısmi yanıtlı 8 hasta), 2 hasta nüksüz kalmıştır⁷.

Çalışmamızda tam yanıt %20.5 (8/39), kısmi yanıt %17.9 (7/39), toplam yanıt %38.4 (15/39) bulunmuştur. Tüm çalışmalarda hasta profilinin farklılığından dolayı yanıt oranları farklı bulunmakta ve karşılaştırma yapılamamaktadır³⁻⁶. Memorial Sloan-Kettering grup tarafından verilen %68 nüks oranı ile kendi oranımızı karşılaştırdığımızda, 15 yanıt veren hastadan biri 4. kürde ölüm olduğundan, kalan 14 hastamızın 9'unda (%64.3) nüks bulduk³. Kalan 5 hasta nüks olmadan 35.7 ay (15-54) izlenmiştir. Yaşam süresine olumlu etkilediğini söylemek için sayımızın ye-

tersiz olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde kabul edilen ise hastaların % 5 inden azında uzun bir yaşam süresinin sağlandığıdır^{10,13}.

Doz detayı üzerine dikkat gösterilmesi, yararlı sonuçlarına rağmen, MVAC toksisitesi, tedaviyi oldukça sınırlayıcı faktör olarak kalmaktadır. Sternberg ve arkadaşları, 133 hastalık deneyimlerinde; 4 toksik ölüm (%3), en düşük sepsis insidansı %25, hastaların %58'inde Grade 3 lökopeni, hastaların %49'unda mukozit bildirdi⁴. Tannock ve arkadaşları ise daha ciddi toksisite bildirmiştir, nötropeni %90, sepsis %41, renal toksisite orta ve geçici idi⁷. Sadece 7 hastada (% 17) serum kreatinin değerinde başlangıç değerinin 2 katını aşan geçici artış olmuştur. 6 hastada orta-ciddi derecede mukozit, 6 hasta kusma ve dehidratasyon olmak üzere toplamda 22 hasta (% 54) toksisite nedeniyle hastaneye yatırılmak zorunda kalındı. 1 hastada toksik ölüm vardı. Logothetis ve arkadaşlarının araştırmasında toksik veriler sınırlı ve WHO kriterlerine uygun değildi⁵. Toksikite MVAC kolunda %40 olarak bildirilmiştir. Loehrer ve arkadaşları, MVAC kemoterapisine bağlı 5 toksik ölüm (n=126) bildirmiştir⁶. Perry and Muss tedaviye bağlı ölüm oranını %5 olarak bulmuştur⁸.

Neoadjuvan tedavilerinde ise, tümör yükünün az olması, hastanın genel durumunun iyi olması, daha az toksik kemoterapi kullanımına bağlı olarak toksisite daha düşük görülür^{9,14}.

Bizim sonuçlarımızı da içeren bazı çalışmaların toksik verileri tablo 5'te gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 65 olan medyan yaş diğer çalışmalardakine yakındır. Lökopeni çok ciddi ve sık izlenen yan etkidir. Grade 3 veya 4 lökopeni hastaların %20'sinde izlenmektedir. Tannock ve arkadaşları %41 gibi oldukça yüksek sepsis oranı bildirmiştir⁷. Derin ven trombüsü zaman zaman bildirilmektedir. Ciddi mukozit ve bulantı-kusma hastaların %15'inde görülmüştür. Hastalarımızda grade 1 ve 2 mukozit sık izlendi, grade 3 mukozit 2 (%5) hastada izlendi. Akut bulantı ve kusma grade 1 ve 2 düzeyinde ve yaygın olarak izlendi, ciddi olmamasının nedeni ise standart olarak antiemetiklerin kullanımıydı. Diğer yan etkiler sık ve tedaviyi kısıtlayıcı değildir. Tablo 5'te toksik ölüm oranlarına bakıldığında, MVAC deneyimli ellerde yapılırsa dahi toksik tedavi rejimi olarak

kalmaktadır. Bizim çalışmamızda 2 hasta septik komplikasyonlardan dolayı ölüm olmuştur.

MVAC kemoterapi sırasındaki hemotolojik toksisite, koloni stimüle edici faktörlerle azaltılabilmekte veya önlenmektedir¹⁵. Moore ve arkadaşları MVAC rejiminin ilk 2 siklusunun GM-CSF ile kombine edilmesiyle, \geq grade 3 granülo-sitopeninin yaklaşık %40 düzeldiğini bildirmiştir¹¹. Siedman ve ark. koloni stimüle edici faktörler ile MVAC doz yükseltimi çalışması yapmış, %33 doz yoğunluğu sağlamış ve elde ettiği sonuçların klasik MVAC protokolünden farklı olmadığını bulmuştur¹². Standart MVAC kemoterapisinin verilen doz yoğunluğunda önemli bir artış eşzamanlı koloni stimüle edici faktörlerle sağlandığı fakat hayatta kalmaya yararı olmadığı faz II çalışmalarında gösterilmiştir¹⁶. Fakat, Avrupa'da yürütülen prospektif randomize bir çalış-

mada, Sternberg ve arkadaşları; standart MVAC rejimi ile yoğunlaştırılmış MVAC (1. ve 2. gün tedavisi ile birlikte granülosit koloni-stimüle edici faktörün 2 haftada bir verilmesi) rejimini karşılaştırmıştır¹⁷. 263 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada, yoğunlaştırılmış MVAC grubunda standart MVAC'a göre daha yüksek toplam (% 62'ye karşı %50, p=0.06) ve tam yanıt (%21'e karşı %9, p=0.009) elde edilmiştir. İki grupta medyan hayatta kalma zamanı arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Yoğunlaştırılmış grupta; standart grubun 2 katı olan, ilerlemenin olmadığı 2 yıllık süre vardı (%24.7'ye karşı %11.6). Yoğunlaştırılmış grupta mukozit daha sık (%8'e karşı %5), nötropenik ateş daha az sıklıkta (%10'a karşı %26, p=0.001) izlendi. Bu çalışmada yoğunlaştırılmış MVAC kemoterapisi yeni standart olabileceği belirtilmiştir¹⁷.

| | Sternberg³ | Tannock⁶ | Loehrer⁵ | Sunulan çalışma |
|---------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|---|
| Siklus | 4.6 (1-11) | 3.4 (1-9) | 4.0 (1-13) | 4.4 (2-6) |
| Hasta sayısı | 121 | 41 | 126 | 39 |
| Lökopeni | G1: %7 G2: %27 G3: %38 G4: %20 Sepsis: %25 | <0.5: %90 Sepsis: %41 | G2 veya G4: %24 Sepsis: %6 | G1: %24 G2: %32 G3: %15 G4: %9 Sepsis: %5 |
| Bulantı, kusma | G1: %45 G2: %21 G3: %7 | 6 (%15) hospitalizasyon | | G1-2: %100 |
| Derin venöz tromboz | | 1 (%2) 3 Akc. Emb. | | 1 (%2.6) |
| Nefrotoksisite | G1: %29 G2: %7 G3: %2 | >1.5: %34 >2.0: %17 | G3 veya G4: %7 | G1-2: %10-20 4 x stop |
| Genel halsizlik | | 5 x stop | | 3 x stop |
| Mukozit | G1: %19 G2: %17 G3: %12 G4: %1 | Hafif: %17 Orta-Ciddi: %15 | G3 veya G4: %17 | G1 veya G2: %77 G3: %5 |
| Nörotoksisite | G1: %2 G2: %1 | | G3 veya G4: %5 | G2: %5 G3: %2.6 |
| Hospitalizasyon | | %54 | | 18/39 (%46) |
| Toksik ölüm | 3 (%4) | 1 (sepsis) | 5 (%4) | 2 (%5) 2 x Sepsis |
| Yanıt | Tam: %36 Kısmi: %36 | Tam: %13 Kısmi: %27 | Tam: %13 Kısmi: %25 | Tam: %20.5 Kısmi: %17.9 Yanıtsız: %25.6 |

Tablo 5. Sunulan çalışma ile birkaç çalışmanın toksik verilerinin karşılaştırılması

SONUÇ

MVAC ile %40-70 cevap oranları başarılıdır. Bizim yanıt oranımız (%38.4) literatüre yaklaşmaktadır. Çalışmalarda hasta seçimindeki farklılıklardan dolayı geniş bir aralıkta yanıt elde edilmekte ve verileri kıyaslamakta güçlükler olmaktadır. Toksisite MVAC kemoterapisinde sık izlenmekte ve en önemli toksisite lökopeni kabul edilmektedir. Lökopeni, özellikle grade 3 ve 4, önemli oranda doz modifikasyonu gerektirmektedir. Lökopenik sepsis toksik ölümlerin en sık nedenidir. Diğer yan etkilerin çoğu kabul edilebilir veya başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Deneyimli kliniklerde dahi, MVAC tedavisi toksik ve öldürücü olabilmesine rağmen, yoğunlaştırılmış MVAC gibi modifikasyonlarla yeni kemoterapötik yaklaşımlara hala güçlü bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- **Skarlos DV, Aravantinos G:** Chemotherapy with Methotrexat, Vinblastine, Epirubicin and Carboplatin (Carbo-MVE) in transitional cell urothelial cancer. *Eur Urol* 31: 420-427, 1997.
- 2- **Schoenberg M:** Managing metastatic bladder cancer. *Campbell's urology*. Vol: 4, 2813
- 3- **Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weisberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sonagi PC, Morse MJ, Whitmore WF:** Preliminar result of MVAC for Transitional cell carcinoma of urethelium. *J Urol* 133: 403-407, 1985.
- 4- **Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sonagi PC, Vaughan ED, Bander N Weisberg L, Rosada K, Smart T, Lin S, Penenberg D, Fair WR, Whitmore WR:** MVAC for advanced transitional cell carcinoma of urethelium: Efficacy and pattern of response *Cancer* 64: 2448-2458, 1989.
- 5- **Logethetis CJ, Dexeus FH, Finn FH, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Killbourn RG:** A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patient with metastatic urethelial tumors. *J Clin Oncol* 8: 1050-1055, 1990.
- 6- **Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PH, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghaven D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA, Blumenstein B, Trump D:** Randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastin and doxorubicine in patient with metastatic urethelial carcinoma: A Cooperative group study. *J clin oncol* 10: 1066-1073, 1992.
- 7- **Tannock I, Gospodarowich M, Connoly J, Jewett M:** MVAC chemotherapy for transitional cell carcinoma: The Princess Margaret Hospital Experience. *J Urol* 142: 289-292, 1989.
- 8- **Perry JB, Muss HB:** Management of disseminated disease in patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am* 21: 661-672, 1994.
- 9- **Withjes JA, Wullink M, Oosterhof GON, Mulder P:** Toxicity and result of MVAC Chemotherapy in Advanced Urethelial Carcinoma. *Eur Urology* 31: 414-419, 1997.
- 10- **Vogelzang NJ, Stadler WM:** Gemcitabine and other new chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic bladder cancer. *Urology* 53: 243-250, 1999.
- 11- **Moore MJ, Iscoe N, Tannock IF:** A phase II study of Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and cisplatin plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in patients with advanced transitional cell carcinoma. *J Urol* 150: 1131-1134, 1993.
- 12- **Siedman AD, Scher HI, Gabrilove JL, Bajorine DF, Motzer RJ, O'Dell M, Curley T, Dershaw DD, Quinlivan S, Tao Y, Fair WF, Begg C, Bosl GJ:** Dose intensification of MVAC with recombinant granulocyte colony-stimulating factor as initial therapy in advanced urethelial cancer. *J Clin Oncol* 11: 408-4414, 1993.
- 13- **Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al:** Long term follow-up of phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicine in patient with metastatic urethelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 15: 2564-2569, 1997.
- 14- **Srougi M, Simon SD:** Primary methotrexate, vinblastin, doxorubicine and cisplatin chemotherapy and bladder preservation in locally invasive bladder cancer: A 5 year follow-up. *J Urol* 151: 593-597, 1994.
- 15- **Logethetis CJ, Finn LD, Smith T, et al:** Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urethelial tumors: Result of a randomized trial. *J Clin Oncol* 13: 2272-2277, 1995.
- 16- **Dodd PM, McCarffrey JA, Mazumder M, et al:** Evaluation of drug delivery and survival impact of dose-intense relative to conventional-dose methotrexate, vinblastin, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy in urethelial cancer. *Cancer Invest* 18: 626-634, 2000.
- 17- **Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, et al:** Randomized phase III trial of high-

dose intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicine, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced

urethelial tract tumors: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 19: 2638-2646, 2001.

DUYURU

1. ULUSAL CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR SEMPOZYUMU

1-4 Nisan 2004
Pine Bay Holiday Resort, KUŞADASI

KONGRE SEKRETERLİĞİ

Prof. Dr. Deniz Gökengin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 35100 Bornova İZMİR

Tel: 0232 388 17 70

Faks: 0232 343 71 30

E-mail: denizg@med.ege.edu.tr

ORGANİZASYON SEKRETERLİĞİ

Pınar Aytaç

Murat Düğmeli

SymCon Turizm ve Tic. Ltd. Şti.

Eğitim Mah. Muratpaşa Sok.

Nurtaş İş Merkezi No:1/1

34722 Kadıköy İstanbul

Tel : 0216 347 35 35

Faks : 0216 347 72 45

E-mail: paytac@symcon.com.tr

Sempozyumla ilgili ayrıntılı bilgi www.cybh.org adresinde mevcuttur