



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ
Cilt: VIII, (3), s: 165-172, 1982

İLERLEMİŞ İDRAR KESESİ KARSİNOMLARINDA METHOTREXATE TEDAVİSİ

**The Treatment of Advanced Carcinoma of the Urinary Bladder with
Methotrexate**

Dr. İ. Tuncay SÖZER

İdrar kesesi karsinomlarında methotrexate geniş olarak ilk defa Sullivan tarafından 1962 yılında kullanılmıştır(1). Bu araştırmacı methotrexate'i intra arteriel olarak vererek hastada klinik bir iyileşme ile tümör hacminde bir azalma olup olmadığını takip ve mevcut bulguları değerlendirme yoluna gitmiştir. Yine aynı konuda Andrews ve Wilson(2) 1967 yılında, Parone - Macaluso(3) 1971 de, Altman ise 1972 yıllarında (4) yaptıkları çalışmalar ile tedavide % 36'ya varan bir orana eriştiklerini bildirmektedirler. Yalnız bütün bu bildirimleri yapan araştırmacıların serileri yeteri kadar olgu ihtiva etmemektedir. Methotrexate daha geniş bir serideki hasta grubuna ilk defa Hall (5) tarafından tatbik edilmiş olup Londradaki Royal Mansden Hastahanesi Üroloji servisinde bu amaç ile 42 hasta tedavi edilmiştir. Daha sonraları yine aynı klinikte 1970 ve 1977 yılları arasında aynı tedaviye devam edilerek alınan sonuçlar da yayınlanmıştır (6).

Aynı konuda son olarak da A. Turner ve Grant - Davis % 56'ya kadar varan ve çok iyi olarak değerlendirebilecek bir tedavi sonucuna ulaştıklarını da biliyoruz (6). Biz de aynı klinikte ve B.C.'ini bursu ile bulduğumuz, Bedford General Hospital, Cambridge New Addenbrook Hastahaneleri Üroloji Kliniklerinin metaryelleri ile Kasım 1979 Londra Methotrexate symposiumunun ışığında 36 hastaya tatbik edilen tedavi ve alınan sonuçlar bu bildirimde yansıtılmağa çalışıldı.

Materyal ve Metod: Konumuzu teşkil eden çalışmadaki olgular, ilerlemiş veya lokal bir idrar kesesi karsinomu olan kişiler ile radioterapi

piden istifade edememiş veya post - radioterapi reküransı gösterenler ile metastatik lezyonları da bulunan 36 adet hastaydı. Tedaviden evvel her hastada Hemoglobin, Lökosit ve Trombosit sayıları ile azotemi tayini, (GFR) glomerüler filtrasyon miktarı, kreatinin klirens, akciğer grafisi ve bir kısmının da kemiklerine scanning yapıldı. Methotrexate böbrekler ile ifrag edildiğinden, böbrek fonksiyonları methotrexate kullanılmadan öncede dikkatle incelendi.

KULLANILAN METOD'LAR : Hastaya methotrexate tatbikatında üç ayrı metod kullanıldı. Her bir tabikatta da ikişer haftalık sürelerle ilaç verilerek sonuçları incelendi (TABLO : 1). Bu tatbikatta Royal - Mansden Hosp, tavsiye ettiği yollar takip edildi.

A — Methotrexate 50 mgr. I.V.

B — Methotrexate 100 mgr. I.V.

Bu iki tatbikatta Folinik asit kullanılmadan hastalara ayaktan tedavi yapıldı.

C — Methotrexate 200 mgr. I.M. 21 mgr. (I.M.) folinik asit ile (saat 6 - 12 ve 24 de) hospitalize edilerek tatbik edildi.

Eğer, hastaların (G.F.R.) glomerüler filtrasyon miktarı 80 ml/min. den az ise verilen methotrexate dozu da azaltılır. Bir başlangıç araştırılmasından sonra, her bir verilecek dozdan evvel lökosit ve trombosit sayımı yapıldı ve eğer lökosit sayımı $3 \times 10^9/l$ ve trombosit sayımı 100.000 $10^9/l$ in altında olursa o defalık methotrexate verilmeyip kan sayımları 2 hafta sonra tekrar kontrol edilir.

Deri reaksiyonları ile, toksik yan etkileri (mukositis gibi) kaydedilir. Eğer bu reaksiyonlar hafif ise hastadaki reaksiyonlar geçene kadar kemoterapi'ye ara vermek yerinde olur. Hastaya tedavi yapıldıktan sonrada, tedavi edilen idrar kesesine her üç-altı ayda endoskopik kontrol ve muayeneleri takip ve tavsiye yoluna gidildi.

Bu tedavi tatbikatımız esnasında, yukarıda bahis konusu edilen 36 hastanın 21'inde başlangıçta açıkladığımız tedavi sistemlerinden A - B şekli tatbik edildi. Bu arada 3 hastamızın vefat ettiğini ve yapılan post-mortem muayenelerde hastalığın terminal safhada oluşu sebebi ile bu vefatın meydana gelmesi ve methotrexate toksisitesine bağlı olmadığı ortaya konuldu.

Yapılan tedavilerin sonucunda hastaların objektif olarak vereceği cevaplar dikkate alınarak iki kategoriye bölündüler.

TABLO : 1

	Methotrexate 2 haftada 1 defa		
	50 mgr. (IV)	100 mgr. (IV)	200 mgr. + Folinic acid (IM)
Tedavi olan Hasta Adedi	8	19	9
	Ayaktan	Ayaktan	Yatırılarak

1 — TAM BİR TEDAVİ (Complete treatment) : Tümörün bulunması olduğunu kabul edebilmek için en aşağı 6 ay takip, bu arada icap ettiğini kabul eden konsepsiyonları bizde olgularımıza tatbik ettik.

2 — KISMİ TEDAVİ : Tümöre bağlı olarak meydana ve radiolojik olarak görülen metastatik depositlerin büyüklüğünde objektif olarak bir ufalma meydana gelmesi ve bunun mükerrer olarak teyidi.

Akciğer metastaslarında meydana gelen regresyonu (Resim - 1) de göstermeye çalıştık.

TABLO : 2

2 Haftada bir methotrexate tatbiki

	50 mgr	100 mgr	200 mgr + Follnic acid
Tedaviye			
tam cevap			
Lokal	—	—	—
Akciğerlerde	—	3	1
Kemiklerde	—	1	—
Deride	—	—	—

Tedaviye TAM ve OBJEKTİF BİR CEVAP : 100 mgr. dozdaki methotrexate alan 3 hastada ve 200 mgr. ilaç verilen bir hastada görüldü. Tedaviye tam cevap veren hastaların tedavi süreleri (Tablo - 2) de gösterilmiş olup, 50 mgr. gibi ufak dozlar ile tedaviden yeterli bir sonuç alınamadığını da ayrıca belirtmek isteriz. Olgulardan birinde 100 mgr.lik doz ile tam bir cevap alındığı gibi, kemik iliğinde de bir değişiklik husule gelmedi. Bir müddet hastada parolitik arazlar meydana gelip hatta yürümekte güçlükler meydana geldiyse de hasta şimdi ambule bir vaziyettedir. Yine olgulardan birinde 200 mgr. dozluk tedavi ile akciğerlerin tedaviye tam olarak cevap verdiğini fakat bu hastamızın kemiklerindeki lezyonlardan vefat ettiğini gördük. Akciğerlerde metastaz olmayınca veya metastazlarda regresyon olunca son bahsedilen olgudaki gibi methotrexate tedavisine son verildi. Spinal kolonda metastaz meydana gelip hasta vefat ettiğinde de akciğerleri salim olarak bulunuyordu.

TABLO : 3**2 Haftada bir methotrexate tatbiki**

	50 mgr	100 mgr	200 mgr + Folinic acid
Tedaviye			
Kısmi Cevap			
Lokal	2	2	3
Nodal	—	—	—
Akciğerlerde	3	2	2
Kemiklerde	—	2	—
Deride	1	2	—

Hastaların daha büyük bir kısmında, tedaviye kısmi bir cevap meydana geldi. (Tablo - 3). Bu hastaların büyük bir kısmı yazımız hazırlandığında hayattaydılar.

Tedaviden alınan sonuçları (Tablo : 4) de özetlemeğe çalıştık. Burada görülebileceği gibi hastaların methotrexate'e verdikleri cevap ve dozaj oldukça birbirinden farklı olmasına rağmen % 55'e kadar çıkan, tedaviden objektif bir sonuca ulaşmış bulunuyoruz. Tedaviye verilen objektif cevabın yanında hastalardaki ağrıların azalması gibi tedaviye subjektif cevap diyebileceğimiz bir etkiye de bir çok olgularda şahit olmaktadır. Tabii ki bu son durum ile methotrexate tedavisinin değeri hakkında büyük bir ilave olarak değışse de metastazların büyüklüğünde büyük bir değışiklik meydana gelmemesine rağmen hastaların şikâyetlerinin azalması da önemli bir özellik olduğu inancındayız. İlacın yan etkileri ise (Tablo : 5) de görüldüğü gibi orta ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Yan reaksiyonların hafif olduğu olgularda, yan etkiler geçene kadar tedaviye ara verilir. Şiddetli reaksiyonlarda tedavinin tamamen kesilmesi gerekmektedir ve bu duruma çok az sayıda rastlanmaktadır. Deri nekrozu sadece bir vak'ada, o da radio-terapi ile kombine edilen olguda görüldü.

TABLO : 4**Tedaviden alınan sonuçların özeti**

	50 mgr	100 mgr	200 mgr + Folinic acid
Tedaviye objektif cevap			
Kısmi	3	7	1
Tam	—	3	3
	3/8 = %40	10/19 = %55	2/9 = %20

TOKSİK YAN ETKİLER

Toksosite ve yan etkiler	50 mgr	100 mgr	200 mgr
HAFİF:			
(Tedavi bir defa alınır.)			
Ağızda ülserler	—	2	2
Deri döküntüleri	—	3	2
ŞİDDETLİ:			
(Tedaviye son verilir.)			
Kemik iliğine toksik etki	—	—	—
Akciğerlerde defekt	—	—	—
Şiddetli mucositis	—	—	1
Deri nekrozu	—	1	—

TARTIŞMA: 1975 yılında Carter ve Wasserman (7), ilerlemiş idrar kesesi kanserinde yapılan kemoterapi sonuçlarını inceledikten sonra, bu konuda Adriamycin, Mitomycin C ve 5-Fluorouracil'in tedavi değerlerinin diğer kemoterapötik ajanlardan üstün bir değere sahip olduğunu bildirdiler. Daha sonra Methotrexate ile çalışan araştırmacılar bu üç kemoterapötığe Methotrexate'in 4. olarak ilave edilmesi gerektiğini bildirmektedirler (6). Bu araştırmacılar ilerlemiş idrar kesesi karsinomuna Methotrexate tatbikinde vak'aların % 56 gibi oldukça yüksek bir oranda cevap verdiğini bildirerek, ilacın 4. bir drug olarak kabul edilmesini savunuyorlardı.

Methotrexate kullanılarak elde edilen tecrübeler ile bu gün tatbik edilecek dozaj ve toksisitesi üzerinde hastalara daha etkin ve faydalı olabiliyoruz. Tedaviden evvel, böbrek fonksiyonlarının bilinmesi de Methotrexate'in böbreklerden ekskresyonu dolayısı ile önemli bir husustur. Methotrexate I.V. olarak verildikten sonra ilk saatte % 43'ü ve geri kalanı da 12 saat içinde böbreklerden itrah edildiğini Freeman'ın çalışmalarıyla biliyoruz (8). Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda, tek bir enjeksiyonun veya 24 saatlik devamlı enfuzyonun verilmesinin daha doğru olacağı üzerinde ayrı ayrı durulmuştur (9). Bu konuda (10-11) bir çok araştırmacı tarafından yapılan incelemeler sonucunda Methotrexate'in toksik etkilerinin, verilen dozdan ziyade, ilaç ve vücudun temas etme süresine bağlı olduğu bilinmektedir. Bundan başka, Methotrexate'in kendisinde tubülüslerle verdiği zarar ile böbrek fonksiyon bozukluklarına sebep olabilir (12), ve böylece böbrek fonksiyonları tedavi sonunda tekrar kontrolü gerektirir. Mamafih, A. TUR-

ner (6) ve arkadaşlarının kullandığı rejim tatbik edildiğinde böbrek fonksiyonlarında bir depresyon görülmediğine de işaret etmek isteriz.

Başlangıçta bu araştırmacılar, folinic asid kullanmadan 50 mgr.lık düşük dozlu Methotrexate tatbikleri yaparak bu konuda yeteri kadar tecrübe kazandıklarını bildirmektedirler. Bu 50 mgr.lık dozlar haftalık olmakla beraber, neutropenie ve mukositis yapması sebebi ile 15 günde bir kullanılması başlangıçta daha uygun görülmüştür. Neutropenie sebebi ile azaltılan ve aralıklı olarak verilen dozlar, Hardigin'de gösterdiği gibi (13) 8 gün ve aşağı dozlarla yapılan tedavi neutropenie şansını azaltmasına rağmen tedavinin anti - tümör etkisine mani teşkil etmemektedir.

50 mgr.lık düşük dozlar ile yapılan tedaviye verilen cevap istenildiği kadar yüksek olmadığından dozu 100 ve 200 mgr. çıkarıp folinik asitin koruyucu etkisinden fadalanılma yoluna gidilmiştir. Bu son iki doza verilen cevap arasında büyük bir fark olmadığı konu ile ilgili çalışma yapan araştırmacılar tarafından da bildirilmiş olup her iki durumda da Folinik asit Methotrexate'e eşit bir etki etme zamanı sağlamasına bağlanabilir. İlacın etkisi ile beraber tedaviyi de daha pratik bir duruma getirmektedir.

Methotrexate genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilen kemo - terapotik bir ajan olup diğer kemo-terapötik'ler ile kullanıldığında biraz daha yan reaksiyon verme şansı artmaktadır. Bunlardan neutropenie ve mukositis, ağız hijyeni ve lokal folinik asit ile kolaylıkla iyi olmaktadır. Diğer yan reaksiyonlarının arasında bulantı, kusma için biz de cz olmakla beraber, görüldüğü olgularda Methotrexate verilmesinden evvel 10 mgr. Metecloropromide ve bilaharede lüzumu halinde 4 saatlik sürelerle tekrarlanarak hastalarımıza yardımcı olmak yoluna gidildi. Hepatotoksisite olduğu da bildirilmekteyse de biz olgularımızda rastlamış değiliz. Bu arada kardiotoksisitede idrar kesesi karsinomu görülen şahıslarda hakikaten önemli bir komplikasyon ise de bunada tatbikatımız süresince rastlanılmadı.

Çocuklara lymphocytic leukemia olgularında yapılan süreli Methotrexate tedavilerinde, gerek akut ve gerekse kronik vak'alarda toksik etkilere rastlanıldığı Nesbit tarafından (-14-) bildirilmiş olup bu araştırmacılar hepatic, pulmoner ve iskelet sistemine ait ciddi yan reaksiyonlara rastladıklarını bildirmektedir. Bu arada Allen Turner'de (6) 61 olguluk Royal Marsden Hospital London servisinde bir adet pulmoner komplikasyona rastlanıldığını bildirmekte ve bunu erken bir yan etki olarak değerlendirmektedir. Radioterapi ile Methotrexate'in beraberce kullanılmasının tehlikeli ve çok riskli olacağına inanılanlar ile aynı fikirdeyiz ve bu gibi hastalarda ileri derecede deri reaksiyonlarının husule geldiğini de biliyoruz.

Son olarak Methotrexate'in ilerlemiş idrar kesesi karsinomlarının tedavisinde çok değerli bir ilaç olduğunu söylemek isteriz. Bilhassa ayaktan da

hastaya tatbikinin, ileri memleketlerde iş ve güçten kalma, sınırlı hastahane yataklarının işgalinin azaltılabilmesi ile, tetkiki'nin daha ekonomik bir şekilde olacağını göstermektedir. Birde ilerlemiş idrar kesesi karsinomlarında, radiation sahasının dışındaki mikrometaztlara etkisi vardırı, bu özelliği'nde tedavi değerini bir kat daha arttırmaktadır (11).

Ö Z E T

36 olguluk ilerlemiş idrar kesesi karsinomunda Methotrexate tedavisinden elde edilen sonuçlar gözden geçirildi. 3 birbirinden farklı uygulamanın varlığına işaret edilerek, 2 şekilde ayaktan, üçüncüsünde ise hospitalizasyon yapılması gereğine değinildi. 100 mgr. Methotrexate'in 15 günde bir kullanılarak yapılan tedaviden % 56 gibi ilaca karşı cevap elde edildiği üzerinde duruldu. Tedaviden evvel yapılan böbrek fonksiyon testlerinin normal olması üzerinde durularak bu takdirde Methotrexate tedavisinin de emniyetle yapılabileceği belirtildi ve yan reaksiyonlarına da temas edilerek rahatsız edecek kadar yüksek sayıda olmadığına işaret edildi.

S U M M A R Y

36 patients with advanced bladder cancer were treated with methotrexate. 3 different regimes were used, 2 given on an out-patient and 1 on an in-patient basis. A response rate of 56 % was found in patients who received 100 mgr. of methotrexate I.V. every 2 weeks on out-patients.

Provided that renal function is checked before therapy and is normal, than methotrexate can be used safely, being well tolerated and baring only few serious side effects.

K A Y N A K L A R

- 1 — **Sullivan, R.D.** : Intra-arteriel methotrexate therapy : the dose, duration and route of administration Studies of methotrexate in cancer chemotherapy. In first Sysposium on Methotrexate in the treatment of cancer eds. R. Porter and Wiltshaw. Bristol : Wright pp. 50-55, 1962.
- 2 — **Andrews, N.C.** and **Wilson, W.L.** : Phase 2 Sundy of methotrexate in solid tumors Cancer Chemotherapy Reports, 51, 471, 1967.
- 3 — **Perone - Macaluso, M.** : Chemotherapy of vesical and prostatic tumours. Brit. J. of Urol., 43 : 701, 1971
- 4 — **Altman, C.C. Mc. Cagne, N.F., Ripepi, A.C.** and **Cardozo, M.** : The use of methotrexate in advanced carcinoma of the bladder, J. of Urol., 108 : 217, 1972.

- 5 — **Hell, R.R.**, Bloom, H.F.G., Freeman, F.R., Nawrocki, A. and Wallace, D.M.: Methotrexate treatment for Advanced Bladder Cancer. *Brit. J. of Urol.*, 46 : 431, 1974.
- 6 — **Turner, A.G.**, Hendry, W.F., Willimson G.B. and Bloom, H.F.G.: The treatment of advanced Bladder Cancer with methotrexate. *Brit. J Urol.*, 49 : 673, 1977.
- 7 — **Carter. S. K.** and Wasserman, T.H. The chemotherapy of urological cancer. *Cancer*, 36 : 729, 1975.
- 8 — **Freeman, M.V.**: The fluorometric measurement of the absorption, distribution and excretion of single doses of 4-amino-10-methyl pteroyl-glutamic acid in man *J. of Phar. and Exp. Therapy.* 122 : 154, 1958.
- 9 — **Price, L.A.** : Şahsi temas ile.
- 10 — **Miller E.**, Sullivan, R.D., Young, C.W. and Burchenal, J.H.: Clinical effects of continuous infusion of antimetabolites - prevention of toxicity of 5-fluorodeoxyuridine by thymidine. *Proceedings of the Am. Ass. for Cancer Research*, 3 : 251, 1962.
- 11 — **Goldie. J.H.**, Price, L.A. and Harrop, K.R. Methotrexate toxicity : correlation with duration of administration, plasma levels, dose and excretion pattern. *European J. of Cancer*, 8 : 409, 1972.
- 12 — **Condit, P.T.**, Chones, R.E. and Joel, W. Renal toxicity of Methotrexate. *Cancer* 23 : 126, 1969.
- 13 — **Harding, B.** Culvenor, J. and Mac Lennan, I.C.M.: Effects of varying interval between courses of Methotrexate on its myelotoxic and anti-leukoemic activities. *Brit. J. of Cancer.* 35 : 40, 1977.
- 14 — **Nesbit, M.** Krivit, W., Heyn, R. and Sharp, H.: Acute and chronic effects of Methotrexate on hepatic pulmonary and skeletal systems. *Cancer*, 37 : 1048, 1976.