

NON-HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA COP KOMBİNASYON KEMOTERAPİSİ

Dr. Aydođan Albayrak (x)
Dr. Mehmet Gündođdu (xx)
Dr. Süleyman Sorgucu (xx)

ÖZET:

Non-Hodgkin lenfomalı 60 vak'aya COP kombine kemoterapisi uygulandı. Vak'alar remisyon oranları ve tedaviye bağlı hemotolojik ve nonhemotolojik komplikasyonlar bakımından araştırıldı.

Bu tedavi ile 30 vak'ada remisyon elde edilirken, 16 vak'ada çeşitli komplikasyonlar gözlemlendi.

Gerek çalışmamızda varılan sonuçlar ve gerekse literatürlerden elde edilen bilgiler gözönünde alındığında, non-Hodgkin lenfomalarda COP kemoterapisinin halen en etkin tedavi yöntemlerinden biri olarak kullanılabilieceği kanısına varıldı.

GİRİŞ :

Gelişmiş ülkelerde, ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı alan malign hastalıklar içinde lenfomaların payı azımsanmayacak bir orandadır (1,2).

Lenfomaların büyük bir kısmını ise non Hodgkin lenfomalar oluşturmaktadır (1,3).

Lenfomalarda alkile edici ajanlar, vinka alkaloidleri ve kortikosteroidler gibi ilaçların etkinlikleri kesinlikle kanıtlanmış olup tam remisyon oranı (% 15-50) dolaylarında bulunmuştur. Bu ajanlarda kombine kemoterapi denemelerine 1966 yılında başlanmış ve bu yöntemle hem komplet remisyon yüzdelerinde hem de hayat sürelerinde bariz bir artma sağladığı görülmüştür. Bundan esinlenerek 1969'da Sidney Farber merkezinde başlatılan COP kombine kemoterapi çalışmalarına ait sonuçlar 1974 te yayınlanmıştır.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi. Prof.Dr.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanları.

Daha sonra temeli COP tedavisi teşkil etmek üzere birçok (Bleomycin, adriamisin, nitroureya v.s.) Yeni kombinasyonlar yapılmış ve bunlarla da yüksek oranda remisyonlar sağlanmıştır (1,3,4,5).

Bu raporda, kliniğimizde 60 non-Hodgkin lenfomalı hastaya uyguladığımız COP kombine kemoterapisinden alınan sonuçlar bildirilecektir.

MATERYAL VE METOD

Ocak 1978-Eylül 1981 tarihleri arasında kliniğimize yatırılarak lenf bezi biyopsisi ile histopatolojik olarak non-Hodgkin lenfoma hastalığı tanısı konan 60 vak'ada COP kombine tedavisi uygulanmıştır. Kesin tanı konan vak'aların evrelendirilmesinde Ann Arbor evrelendirme kriterleri kullanılmıştır (2,6,7,8).

Vak'alarımız evre II B, III B ve IV B grubunda idi. Evre I ve II A grubunda olan hastalar radyoterapi uygulanmak için sevk edildiklerinden, çalışma kapsamına alınmadılar.

COP kombine kemoterapisine başlamadan önce her vak'anın sistemik şikayetleri daha önce hazırlanan formlara işlendi. Lenf bezlerinin, karaciğerin, dalağın, karın içi ve diğer yerlerdeki kitlelerin büyüklükleri "mm" olarak tedavi öncesi ölçülüp kaydedildi. Hiler lenfadenopatilerin durumu ise tedavi öncesi ve sonrası ön arka göğüs grafileri ile izlendi. Tedaviden sonra kaybolan sistemik şikayetler ve kitle küçülmeleri (mm olarak) tekrar hazırlanan formlara kaydedildi. Tedavi uygulanırken hastalarda derin anemi, trombositopeni ve lökopeni bulunmamasına özen gösterildi. COP tedavisinin uygulanışı tablo-I de gösterilmiştir.

Tablo - I: COP Tedavisi

ilaç	Doz	Günler
Cyclophosphamide (Endoxan)	30 mg/kg	1. ve 8. gün i.v.
Vincristine (Oncovin)	0,01-0,03 mg/kg	1. ve 8. gün, i.v.
Prednisone	1 mg/kg	14 gün süre ile oral

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan vak'aların % 25'i (15 vak'a) kadın ve % 75'i (45 Vak'a) erkek idi. Hastaların yaşları 14-70 arasında idi. Ortalama yaş 19 olarak bulundu.

Vak'aların histopatolojik tip ve evrelere göre dağılımı tablo-II de gösterilmiştir.

Tablo- II: Vak'aların Histopatolojik tiplere göre dağılımı.

Histopatolojik Tip	Vak'a Sayısı	%
Histopatolojik Tipler		
1- Histiositik	30	50
2- Lenfositik iyi diferansiye	15	25
3- Lenfositik az diferansiye	15	25
Toplam	60	100

Tablo III: Vak'aların Evrelere göre dağılımı.

Evreler	Vak'a Sayısı	%
1- II B	8	13,33
2- III B	17	28,33
3- IV B	35	58,34
Toplam	60	100

Vak'alarda uygulanan COP tedavisi sonucu sağlanan remiyon oranı histiositik tipte % 43,0; iyi diferansiye lenfositik lenfoma vak'alarında % 48.0 ve az diferansiye tipte ise % 46.0 olarak bulundu. İyi diferansiye, lenfositik lenfoma tiplerinde daha iyi remiyon sağlandı. Evrelere göre COP kombine kemoterapisiyle sağlanan remiyonlar ise evre II B'de % 50; evre III B'de % 48,8 ve evre IV B'de ise % 42,5 idi.

COP kombine kemoterapisinden sonra vak'alarımızda görülen komplikasyonları ve komplikasyon çeşitlerini histopatolojik tip ve evrelere göre inceledik. Bunlara ait sonuçlar tablo IV ve V te gösterilmiştir.

Tablo- IV: COP tedavisinden sonra görülen komplikasyonların histopatolojik tiplere göre dağılımı.

Histolojik Tip	Komplikasyon		Toplam
	(Vak'a Sayısı)		
	Var	Yok	
Histiositik	8	22	30
L- Lenfoma iyi Diferansiye	3	12	15
L- Lenfoma az Diferansiye	5	10	15
Toplam	16	44	60

Histiositik tipteki 30 vak'anın % 73.33'ünü oluşturan 22 vak'ada komplikasyon görülmedi. 8 vak'ada (% 26,67). Komplikasyon belirlendi. İyi diferansiye lenfositik lenfomalı 15 vak'anın % 80.0'ında (12 vak'a) komplikasyon yoktu. 3

vak'ada (% 20,0) komplikasyon vardı. Az differansiye lenfositik lenfomalı 15 vak'anın % 66,67'sinde (10 vak'a) komplikasyon yoktu. % 33,33'ünde (5 vak'a) ise komplikasyon görüldü.

Tablo- V: COP tedavisinden sonra görülen komplikasyonların evrelere göre dağılımı.

Komplikasyon	Evreler			Toplam
	II B	III B	IV B	
Yok	8	13	23	44
Var	—	4	12	16
Toplam	8	17	35	60

Evre II B de hiç komplikasyon görülmedi. III B evresindeki 17 vak'anın % 56,47 sinde (13 vaka) ve IV B evresindeki 45 vak'anın % 65,71 inde (23 vak'a) komplikasyon yoktu. III B evresindeki vak'aların % 23,53'ünde (4 vak'a) ve IV B evresindeki vak'aların % 34,29 unda (12 vak'a) komplikasyon görüldü. Böylece tüm vak'aların % 26,67'sinde (16 vak'a) komplikasyon görüldü. % 73,33'ünde (44 vak'a) ise herhangi bir komplikasyon tesbit edilmedi. Komplikasyonlar en çok, az differansiye lenfositik lenfoma tipinde, en az ise iyi differansiye lenfositik lenfomada görüldü.

COP kombine kemoterapisi sırasında ve tedaviden sonra gördüğümüz komplikasyon çeşitleri, histopatolojik tiplere göre dağılımı tablo VI de gösterilmiştir. Bütün vak'aların % 15 inde anemi, % 8.3 ünde nötropeni, % 5 inde alopesi, % 3.3 ünde trombositopeni, azotemi ve birer vak'ada da agranülositoz, gastrointestinal kanama, ikter, bulantı-kusma ve sistit şeklinde idi. COP tedavisinin yol açtığı en önemli komplikasyonlar anemi, nötropeni, alopesi ve trombositopeni idi,

Tablo- VI: COP tedavisi sırasında ve tedaviden sonra görülen komplikasyon çeşitlerinin histolojik tiplere göre dağılımı.

Komplikasyonlar	Histositik tip	L-Lenfoma iyi.Diff.	L-Lenfoma az diff.	Toplam
Anemi	5	2	2	9
Nötropeni	2	1	2	5
Alopesi	—	1	2	3
Trombositopeni	1	1	—	2
Agranülositoz	1	—	—	1
G.İ. Kanama	1	—	—	1
İkter	1	—	—	1
Azotemi	1	—	1	2
Bulantı-kusma	—	1	—	1
Sistit	—	1	—	1

Evrelere göre komplikasyon görülmesi tablo- VII de gösterildiği gibi, II B de hiç komplikasyon görülmedi. III B evresindeki 2 vak'ada anemi, iki vak'ada nötropeni, bir vak'ada ise trombositopeni tesbit edildi. IV B evresindeki vak'aların altısında anemi, üçünde nötropeni ve alopesi, ikisinde azotemi ve birer vak'ada da trombositopeni, agranülositoz, G.İ. kanama ikter bulantı-kusma, sistit görüldü. Yani tüm vak'aların COP tedavisinden sonra % 15.0'inde anemi, % 8.3'ünde nötropeni ve % 3.3 ünde alopesi ve % 2.3. ünde trombositopeni tesbit edildi.

Bu nedenle komplikasyon görülme vak'alarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemoglobin, polimorfnüveli lökosit ve trombosit değerlerini araştırdık.

Tablo- VII: COP: tedavisi sırasında ve tedaviden sonra görülen komplikasyon çeşitlerinin evrelere göre dağılımı.

Komplikasyonlar	IIB	IIIB	IVB	Toplam
Anemi	—	2	6	8
Nötropeni	—	2	3	5
Alopesi	—	—	3	3
Trombositopeni	—	1	1	2
Azotemi	—	—	2	2
Agranülositoz.	—	—	1	1
G.İ. Kanama	—	—	1	1
İkter	—	—	1	1
Bulantı-kusma	—	—	1	1
Sistit	—	—	1	1

Vak'aların ortalama Hb değerleri, ortalama lökosit sayıları ve trombosit sayıları COP kemoterapisinden sonra istatistiki yönden anlamlı ölçüde düşme göstermiştir. ($P < 0,001$). Bu durum tablo VIII de gösterilmiştir.

Tablo- VIII: Hematolojik Bulguların tedavi öncesi ve sonrası istatistik test sonuçları.

Hematolojik Bulgular	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	İstatistik karşılaştırma
Hemoglobin (% gr.)	12.18	8.09	$P < 0.01$
Lökosit (mm ³)	8400	2150	$P < 0.05$
Trombosit (mm ³)	200.000	70.000	$P < 0.001$

TARTIŞMA:

COP kombine kemoterapisi uyguladığımız 60 hastanın büyük çoğunluğunun ileri evrelerde (III ve IV) olduğunu tesbit ettik. Lister (9) Radriguez (3), Samuel

(10), George P. Canellos ve arkadaşları (4) non-Hodgkin len fomalarda vak'aların ileri evrelerde (IV) olduklarını bildirdiler. Bu da çalışmamıza uygunluk gösteriyordu.

COP tedavisinden sonra vak'aların % 26,7 (16 vak'a) sında kemoterapiye bağlı komplikasyonlar izledik. Geri kalan % 73.33 (44 vak'a) da herhangi bir komplikasyon görülmedi. Komplikasyon görülmeyen 44 vak'anın tedavi öncesi ve sonrası NPN, kreatinin, AKŞ, SGOT, SGPT, albümin, Globülin, Ürik asit, Alkale Fosfataze, bilirübin, kolesterol total lipid, Hb, lökosit, sedimentasyon, periferik yayma, trombosit sayısı ve idrar gibi laboratuvar tetkikleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamadı. (P > 0,01).

Lister TA. ve arkadaşları (9) Samul ve arkadaşları (11) ve Jones ve arkadaşları (12) non-Hodgkin lenfomalılarda tek ajanla kemoterapinin az etkili olduğunu COP kombine kemoterapisiyle daha etkin cevap aldıklarını bildirdiler. Landbera TG ve arkadaşları (13) evre I ve II non-hodgkin len fomalarda lokal radyoterapiden sonra COP kombine kemoterapisi uygulayarak % 86 oranında remisyona elde ederek, bu tedavi şeklinin ancak lokalize non-Hodgkin lenfomalarda mantıklı bir tedavi formu olabileceğini bildirmişlerdir. COP kombine kemoterapisi farklı merkezlerde uygulanarak tedavi sonuçları yayınlanmıştır. Bu tablo-IX da gösterilmiştir.

Tablo- IX: Çeşitli merkezlerde non-Hodgkin lenfomalarda COP tedavisi ve sonuçları (4).

Uygulanan tedavi ve ülke	Vak'a sayısı	Elde edilen remisyona (%)
COP (NIH)		
a) NPDL	49	67
b) NM	31	77
COP (stanford)		
a) NPDL	24	41
b) NM	5	40
COP (Australia)	35	49
COP (Sidney Farber)	13	77
COP (ECDG)	10	50
COP (Paris)	25	85
COP (çalışmamızda)	60	50

Vak'alarımızın COP kombine kemoterapisinde, histiositik tipte % 43,0 iyi diferansiyel lenfositik lenfomada % 48,0, az diferansiyel lenfositik tipte ise % 46,0 oranında remisyona elde ettik. Böylece, COP kombine tedavisinin iyi diferansiyel lenfositik lenfomalarda daha etkin olduğunu müşahade ettik Aynı şekilde COP kemoterapisi ile II B evresinde % 50,0 III B evresinde % 48,8, IV B evresinde %

42.0 oranında remisyon elde edildi. II B evresinde COP'un daha etkili olduğunu gördük. Samuel ve arkadaşları (10) COP kombine kemoterapisi ile yapmış oldukları çalışmalarında COP'un iyi diferansiye lenfositik lenfomalarda daha etkili olduğunu gösterdiler. Bu da çalışmamızla uygunluk gösteriyordu.

Çalışmamızda COP kemoterapisinden sonra, az diferansiye lenfositik lenfomada % 33.33 histiositik tipte % 26.67 , iyi diferansiye lenfositik lenfomada % 20.0 oranında komplikasyon meydana geldiğini gördük. Komplikasyonlar daha çok az diferansiye lenfositik tipte idi. Benzer şekilde 11 B evresinde komplikasyon görülmemesine rağmen 111 B evresinde % 23.53, IV B evresinde % 34.29 oranında komplikasyon görüldü. Görülüyor ki COP kemoterapisine bağlı komplikasyonlar daha çok ileri evrelerde (111 B ve IV B) görülmektedir. Literatür çalışmaları gözden geçirildiğinde çalışmamıza uygun sonuçlar elde edildiğini müşahade ettik (3,5,11,12,14,15).

Vak'alarımızda COP kemoterapisinden sonra 16 vak'ada anemi, lökopeni, trombositopeni alopesi, agranüloz gastroİntestinal kanama ikter, azotemi, bulantı-kusma, sistit görüldü komplikasyonların büyük çoğunluğunu teşkil eden anemi, lökopeni, trombositopeniyi biz tedavinin miyelosupresif etkisinde bağladık COP kombine kemoterapisinden önce ve sonra hematolojik (Hb., lökosit, trombosit) bulgular arasındaki farklar istatistik test sonuçlarına göre anlamlı bulundu. ($P < 0,01$, $P < 0,005$, $P < 00,1$).

Çeşitli kombinasyon, kemoterapilerinden BACOP, COP-Bleo, MOPP, CHOP-Bleo) sonra görülen komplikasyonlar, COP kemoterapisinden sonra görülen komplikasyonlara karşılaştırıldığında, gerçekten COP'un toksik tablosunun daha hafif olduğu görülür (3,5,14).

Sonuç olarak gerek çalışmamızda edindiğimiz kanı gerekse literatürden edindiğimiz bilgilerin ışığı altında özellikle bizim uyguladığımız dozda COP kombine kemoterapisinin non-Hodgkin lenfomalarda emniyetle kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Ayrıca komplikasyonların hafif ve reversibl olmaları bir avantaj olarak kabul edilebilir.

SUMMARY

COP COMBINATION CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA

COP combination chemotherapy was applied to sixty cases with non-Hodgkin lymphoma. The patients were evaluated with respect to remission rates and hematologic and non hematologic complications related to the therapy. While remission was achieved in fifty percent of cases, various complications were observed in sixteen.

When our results and related literature on this protocol are interpreted together, it can be concluded that this modality of treatment may be used in non-Hodgkin lymphomas as one of the most effective therapeutic methods currently available.

KAYNAKLAR

- 1- Küçüksu, M. Necati, A. Ruacan, Şevket: Klinik Onkoloji Araştırma ve Savaş kurumu yayınları. Nüve Matbaası-Ankara. S: 429-561, 430-432, 1978.
- 2- Wintrobe, M.M., Clinical Hematology 8 ed. Lea- febiger. Philadelphia, 1981. p: 1681-1715.
- 3- Radriquez V .et al.: Combination chemotherapy (CHOP-Bleo') in advanced (non-Hodgkin) malignant lymphoma, Blood 49 (3): 325-33, mar 77.
- 4- George P. Canellos, et al.: Chemotherapy of the non-Hodgkin lymphomas. cancer 42 (2 suppl): 932-40, Aug 78.
- 5- Arthur T. Skarin, et al.: Combination chemotherapy of advanced non-Hodgkin lymphoma with bleomycin adriamycine, cyclophosphamide, vincristine and prodnisonel (BACOP) Blood 49 (5): 759-70, May 1977.
- 6- Abaoğlu, C., Aleksanyan, V.: Teşhisten Tedaviye, Formül Matbaası, İstanbul, 1981, s. 1144-1162, 1170-1195.
- 7- Özer, A.: Pratik Hematoloji, Laboratuar, Klinik ve Tedavi. Ege Üniversitesi Matbaası, 1980, s. 421-3441.
- 8- Albayrak, A.: Ders notları Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1981.
- 9- Lister TA., et al.: Comparison of Combined and Single-agent Chemotherapy in non Hodgkin's Lymphoma of favourable Histological type. Br Med J: 1 (6112): 533-7,4 mar 78.
- 10- Hellman, S. et al.: The treatment of non Hodgkins's Lymphoma, cancer: 36 (2): 804-8, Aug, 75.
- 11- Chabner, B. A., MD. johnson, R. E. et al.: Sequential nonsurgical and surgical staging of NHL's Cancer: 42: 922-925, 1978.
- 12- James SE, Rosenberg, SA, et al.: Hon-Hodgkin's Lymphoma, 11. Single-agent Chemotherapy. Cancer, 30: 31-38, 1972.
- 13- Lannberg TG., et al.: CVP-Remission-maintenance in stage I or II NHL's Preliminary results of a randomized Study. Cancer: 44 (3): 831-8, 1979.
- 14- Portlock CS. et al.: Combination Chemoterapy with COP in advanced non-Hodgkin's L. Cancer: 37 (3): 1275-82, mar 76.
- 15- Haller, G.D.: Non-Hodkin's Lymphomas. The medical Clinics of North America, 68: 741-756, may 1984.