

LENFOMA KEMOTERAPİSİNDE EMETİNLE BİR DENEME

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. M. Celâl APAYDIN (xx)

Ö Z E T :

Bu çalışmada, tanıları histopatolojik olarak kesinleştirilen 12 lenfoma vak'asına deneysel olarak emetin uygulanmış ve alınan cevaplar değerlendirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca, emetinle sağlanan remisyonlar, lenfoma kemoterapisinde kullanılan diğer ilaçlarla sağlanan remisyonlarla kıyaslanmış ve bu arada, emetin yan etkileri de gözden geçirilmiştir.

I. GİRİŞ :

Lenfomaların kemoterapisindeki son gelişmeler büyük ölçüde memnuniyet verici olmakla birlikte, halen gayeden çok uzak olduğu da bir gerçektir. Bu nedenle, araştırmacılar düşünülen bütün çareleri denemektedir. Bu çareler arasında, eski ve yeni ilaçların çeşitli doz ve kombinasyonlar halinde kullanılmaları ile supportif tedavinin geliştirilmeye çalışılması başta gelmektedir.

Çoktan beri tanınan ve farmakodinamisi oldukça iyi bilinen bir ilaçın, değişik bir amaçla yeniden tedavi alanına konulması sık rastlanılan bir durum değildir. . Ancak, Abd-Rabb'nun (1,2) girişimi ve daha sonra pekçok

araştırmacıların çabaları)(3,4) emetine böyle bir olanak sağlamış, onun Onkoloji alanında değer ifade edebileceğini ortaya koymuştur.

Emetin miyelosüpressif etkisinin olmayışı önemini artırmakta ve gerek hayvanlar üzerinde ve gerekse klinikte insanlar üzerinde araştırılmasını kolaylaştırmaktadır(5).

Emetin başlangıçta daha çok kanser ve lösemi gibi malign hastalıkların tedavisinde bir yeri olup olamayacağının araştırılmaya çalışıldığı, lenfoma grubunda ise bu çalışmaların çok sınırlı kaldığını (1,2,3,4,5,6,7) saptamış ol-

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Öğretim Üyesi Doç. Dr.

(xx) Aynı Klinik Uzmanı.

mamız, bizi lenfoma tedavisinde deneysel olarak emetin uygulamaya yönelmiştir. Dikkatle ve uygun dozlar-

da kullanılması halinde ; emetin yan etkilerinin azlığı özellikle cesaretimizi arttırmıştır.

II. MATERYEL ve METOD :

Bu çalışmamız Atatürk Üniversite-si Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği-ne Eylül 1973-Mart 1974 tarihleri arasında yatırılarak histopatolojik olarak kesinlenfoma tanısı konan 12 vak'ayı içine alır.

Vak'aların 10'u erkek, 2'si kadın olup, en gencinin yaşı 18, en ihtiyarının ise 70 idi. Yaş ortalaması 35 dolay-larındaydı.

Uygulama sırasında, Haver Fir-masının "Emetine CLH. 0,01 gr. I cc" ampullerinden yararlanıldı. Günde 1 mg./kg'lık doz esas alınarak. uygula-maya 10 gün devam edildi. Ancak, günde 60 mg'ı, 10 günlük total doz olarak ise 600 mg.ı aşmamaya özel-

likle itina gösterildi. Tedavi sırasında gün aşırı EKG ve enzim kontrolu yapılarak emetin miyokard tok-sisitesi izlendi. Tedavi bitiminden iti-baren 15 gün, 1 ay ve 1,5 ay sonra hastalar kontrole çağrılarak emetin etkileri araştırılmaya çalışıldı.

Tümör kitlelerinde sağlanan reg-resyon, tümörün iki ayrı doğrultu-daki çapı (birbirlerine dik) milimetrik olarak tesbit edilerek, tedavi öncesine göre yüzde kaç oranında gerileme kay-dedildiği şeklinde değerlendirildi. Kitle regresyonu asgari (% 50) olup, bir ay-dan daha uzun devam etmiş ise ve bu süre içinde vücudun bir başka yerinde aynı tür kitle görülmemişse hastalığın remisyondan söz edildi(8).

III. BULGULAR :

10'u erkek, 2'si kadın olan 12 vak'anın yaş grupları Tablo: 1'de görüldüğü gibi idi.

Vak'aların başlıca şikayetleri Tab-lo: 2 de gösterilmiştir.

Vakaların başlıca fizik müsbet bulguları ise tablo: 3 de gösterilmek-tedir.

Bütün vak'alarda tanı özellikle histopatolojik olarak kesinleştirilmiş-

tir. Tablo: 4 vak'aların histopatolojik tanılarına göre kadın erkek dağılımı-nı göstermektedir.

Remisyon sağlanan ve sağlanma-yan vak'aların dağılımı ise Tablo: 5 de gösterilmektedir.

Gerek tedavi sırasında ve gerekse tedaviden sonra çekilen EKG'lerle emetin miyokard toksisitesi araştırıl-maya çalışıldı. Tablo: 6 EKG bulgu-larını göstermektedir.

TABLO: 1- Vak'aların Yaş Gruplarına Göre Kadın Erkek Dağılımı

Yaş Grubu	K A D I N		E R K E K	
	Vak'a Sayısı	%	Vak'a Sayısı	%
14-20	1	50.0	4	40.0
21-40	—	—	2	20.0
41-60	1	50.0	3	30.0
60+	—	—	1	10.0
T O P L A M	2	100.0	10	100.0

TABLO: 2- Vak'aların Başlıca Şikayetleri

Başlıca Şikayetleri	Vak'a Sayısı	Toplam Vak'aya Oranı %
Kitle (Lenfadenopati)	12	1000.0
Terleme	9	75.0
Zayıflama	8	66.6
Ateş	6	50.0
İştahsızlık . .	6	50.0
Karın Ağrısı	4	33.3
Kaşıntı	2	16.6
Nefes Darlığı	1	8.3
Hiperpigmentasyon	1	8.3
T O P L A M	12	100.0

TABLO: 3- Vak'alarımızda Tesbit Edilen Müsbet Bulgular

Müsbet Bulgular	Vak'a Sayısı	Toplam Vak'aya Oranı (%)
Lenfadenopati	12	100,0
Ateş	6	50.0
Hepatomegali	2	16.6
Splenomegali	2	16.6
Hipertansiyon	2	16.6
Karında Kitle	1	8.3
T O P L A M	12	100.0

TABLO: 4- Vak'aların Histopatolojik Tanılarına Göre Kadın Erkek Dağılımı

HISTOPATOLOJİK TANI	K A D I N				E R K E K			
	Toplam Vak'a Sayısı	Vak'a Sayısı	Toplam Vakaya Oran %		Genel Toplama Oranı %	Toplam Vak'aya Oranı %		GENEL TOPLAMA ORANI %
			Vak'a Sayısı	Oran %		Vak'a Sayısı	Oranı %	
Granülmatoz	8	1	1	12.5	8.3	7	87.5	66.7
Tipte Hodgkin								
Lenfoblastoma	2	1	1	50.0	8.3	1	50.0	16.7
Retikulum Hücreli	1	—	—	—	—	1	100.0	8.3
Sarkom								
Lenfosarkom	1	—	—	—	—	1	100.0	8.3
T O P L A M	12	2	2	16.6	16.6	10	83.4	100.0

TABLO : 5- Emetin Tedavisi Sonrası Remisyon Sağlanan ve Sağlanmayan Vak'aların Dağılımı

	Vak'a Sayısı	Toplam Vak'aya Oranı (%)
Remisyon Sağlanan	4	33.4
Remisyon Sağlanmayan	8	66.6
T O P L A M	12	100.0

TABLO: 6- Emetin Tedavisi Öncesi ve Sonrası EKG Bulgularının Vak'alara Göre Dağılımı

EKG BULGULARI	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	Vak'a Sayısı	Toplam Vak'a-ya Oranı (%)	Vaka'a Sayısı	Toplam Vak'-ya Oranı (%)
Normal	12	100.0	9	75.1
Sinusal Taşikardi	—	—	1	8.3
Nonspesifik ST-T Değişiklikleri	—	—	1	8.3
Sinusal Taşikardi + Nonspesifik ST-T Değişiklikleri	—	—	1	8.3
T O P L A M	12	100.0	12	100.0

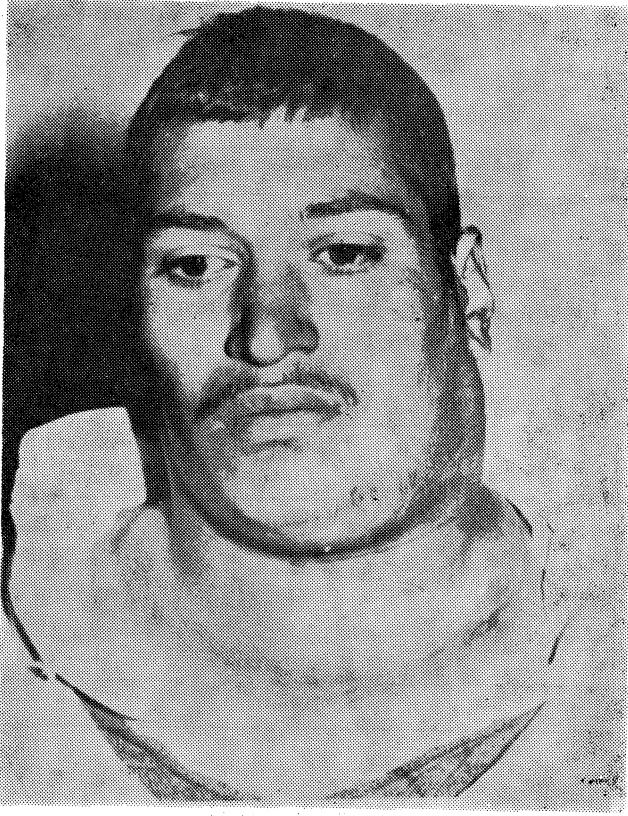
IV. TARTIŞMA :

Çalışmamızın esas amacı, emetin uyguladığımız lenfoma vak'alarında sağlayabileceğimiz remisyon oranının araştırılması idi. Bu arada emetin ne gibi yan etkileri ile karşılaşabileceğimizi de saptamaya çalıştık. Çalışmamıza alınan hiçbir hastamız aşık bir kalp hastalığı göstermiyordu. EKG değerlendirilmeleri normaldi. Tedavi sırasında bir vak'ada sinüzal taşikardi, bir diğerinde non-spesifik ST-T değişiklikleri ve bir diğerinde ise sinüzal taşikardi ile non-spesifik ST-T değişikliklerinin birlikte meydana geldiğini saptadık. Ancak, bu bulguların -8-10 gün içinde kendiliğinden kaybolduğunu gördük.

Vak'alarımızın 4 ü (% 33,3) tedavimize tam rezistans gösterdi. Diğer 4 tanesinde (% 33,3) çeşitli derecede (% 25-50) tümör regeresyonu şeklinde cevap aldık. Geri kalan 4 tanesinde (% 33,4) ise remisyon sağladık. Tedavimize rezistans vak'aların hikâyesini dikkatle tetkik ettiğimizde, daha önce bir tanesine radyoterapi, nitrogen mustard ve cyclophosphomide uygulandığını, 2 tanesine radyoterapi ve nitrogen mustard, bir tanesine ise radyoterapi uygulandığını saptadık. Bu durumu ilginç karşıladık. Acaba daha önce uygulanan tedaviler mi vak'alara emetine olan duyarlılığını gidermişti.

Şayet Hyde'in (9) de kanısı doğru ise radyoterapinin sağladığımız sonucu o-

lumsuz yönde etkileyebileceği kanısına vardık.



-A-

Şekil: 1) A- Emetin tedavisinden önce,

Görülüyorki sağlayabildiğimiz remisyon oranı % 33,4 dür Literatürde çalışmamıza benzer vak'alarda uygulanan değişik ilaçlarla sağlanan sonuçlar Tablo: 7 de görülmektedir.

Emetin lenfoma tedavisindeki etkinliğinin yukarıda belirtilen ilaçların bir hayli gerisinde olduğu görülmektedir Yalnız gerek vak'a sayımızın az olması ve gerekse 4 vak'anın daha önce radyoterapi görmüş olması

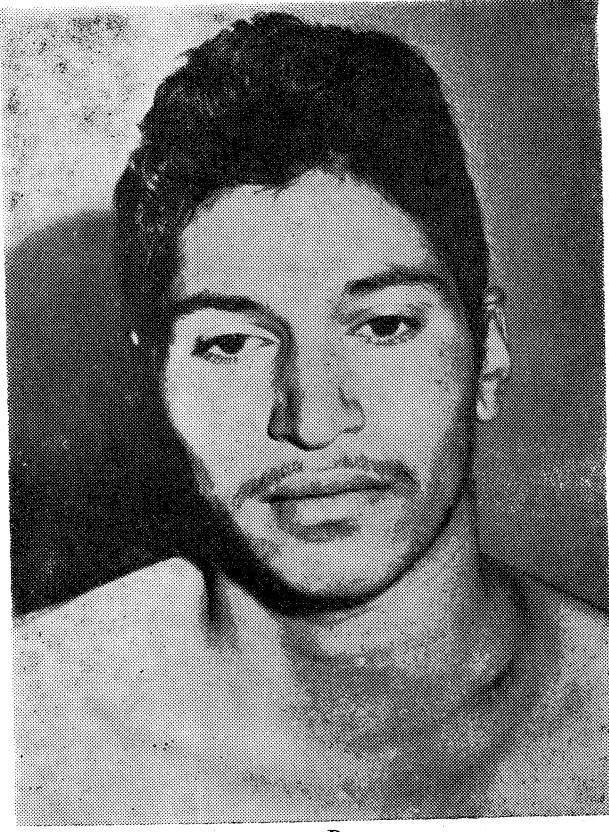
gibi faktörlerin remisyon oranımızı etkilemiş olabileceğini belirtmek isteriz. İstatistik farklılık testi uygulanarak, elde edilen sonuçlar Tablo: 8 de görüldüğü gibidir.

Tablonun incelenmesinden de anlaşıldığı gibi remisyon oranları arasında önemli bir fark bulamadık.

Emetin kemik iliği üzerine toksik etkisinin olmayışı, uygun dozda kullanıldığında yan etkilerinin azlığı,

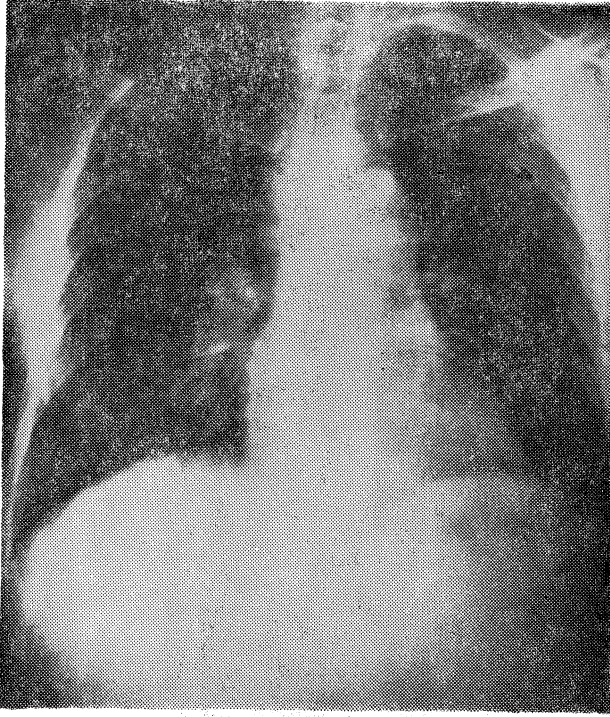
teminindeki kolaylık, uygulamasında-
ki basitlik ve ekonomik oluşu gibi ö-

zellikleri bizce üzerinde durulmaya
değer bulundu.



-B-

B- Tedaviden 1,5 ay sonra.



Şekil:2) A-Emetin tedavisindeh önce ,



B- Tedaviden 16 gün sonra.

TABLO: 7- Lenfoma Tedavisinde Kullanılan Değişik İlaçların Sağladığı Remisyon Oranları (%)

İ L A Ç L A R	Remisyon	Ortalama(%)	Genel
	Oranı(%)		Ortalama(%)
Nitrogen Musterd	59.8	58.8	58.4
Cyclophosphamide	57.0		
Chlorembucil	60.0		
P ocarbazine	63.5		
Prednisone	64.5		
Vicristine	57.9		
Vinblastine	55.0		
E M E T İ N	33.4		

TABLO : 8- Lenfomalar- Tedavisihde Kullanılan Emetin ile Diğer İlaçların Remisyon Oranları Arasında İstatistiki Farklılıklar

İ L A Ç L A R	Kritik Oran (%)	P Değeri	Farklılık
Nitrogen Mustard	1.8	HP>0.05	Önemli Fark Yok
Cyolophosphamide	1.7	P>0.05	" "
Chlorambucil	1.09	P>0.05	" "
Procarbazine	2.0	P≈0.05	Pek Fark Yok
Prednisone	1.8	P>0.05	Önemli Fark
Vincristine	1.6	P>0.05	" "
Vinblastine	1.5	P>0.05	" "
O R T A L A M A	1.6	P>0.05	Önemli Fark Yok

V. SONUÇ :

Deneysel olarak emetin uygulanan 12 lenfoma vak'asının 4 ünde (% 33,4) remisyon sağlandı. Uygun dozlarda kullanıldığı taktirde emetin önemli yan etkilerine rastlanmadığı kanısına varıldı. Sağlanan remisyon oranı, diğer ilaçlarla kıyaslandığında önemli bir fark bulunamadı.

Emetin yan etkilerinin azlığı, kemik iliğine toksik etki göstermeyişi, temelindeki kolaylık, uygulamasındaki basitlik ve ekonomik oluşu gibi özellikleri dikkati çekti.

Çalışmamızın, ilerde büyük çapta araştırma yapmak isteyen araştırmacılar için ön çalışma olarak kabul edileceği kanısına varıldı.

VI. SUMMARY :

(A trial with Emetine for treatment of lymphoma)

Emetine was administered to twelve cases of lymphoma proved by biopsy. The results were compared with other

drugs used in chemotherapy of this group of disorders. The side effects of emetine were also documented.

VII. KAYNAKLAR :

1. Abd-Rabbo, H. : Dehydroemetine in chronic Leukamia, Lancet. I: 1161-2, 1966.
2. Abd-Rabbo, H.: Chemotherapy of neoplasia (cancer) with dehydroemetine, J. Trop. Med. Hyg., 72: 287-9, 1969.
3. Wyburn-Mason, R.: Dehydro-emetine in chronic Leukamia, Lancet I: 1266-7, 1966.
4. Panettiere, F., Coltman, A.: Phase I experience with emetine hydrochloride (NSC 33669) as an antitumor agent, Cancer 27: 835-41 1971
5. Dinçtürk, C.: Onkolojide emetin. Ankara Numune Hastanesi Bülteni, 12: 259-61, 1971
6. Israel, L.: Activite anti-cancereuse de l'emetine. Travaux preliminaires Presse Med 2: 720, 1973.
7. Mastrangel, M.J.: A phase I study of emetine hydrochloride (NSC 33669) in solid tumors, Cancer, 31: 117-5, 1973.
8. Leukemia-Lymphoma, A: Collection of Papers Presented at the Fourteenth Annual Clinical Conference on Cancer. 1969. Year Book Medical Publishers. Chicago, 1970, p: 135,295
9. Hyde, K.R.: Cyclophosphamide plus emetine in lung cancer, Lancet I: 427, 1972.
10. Livingston, R.B. Carter, S.K.: Single Agents in Cancer Chemotherapy. New York. IFI/Plenum, 1970,.