



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI**

**RELAPS/REFRAKTER LENFOMALI OLGULARDA ESHAP
VE DHAP KURTARMA KEMOTERAPİ REJİMLERİNİN
HEMATOLOJİK TOKSİSİTE VE TRANSFÜZYON
GEREKSİNİMİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm.Dr. Ozan SALİM

Antalya, 2011



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI**

**RELAPS/REFRAKTER LENFOMALI OLGULARDA ESHAP
VE DHAP KURTARMA KEMOTERAPİ REJİMLERİNİN
HEMATOLOJİK TOKSİSİTE VE TRANSFÜZYON
GEREKSİNİMİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm.Dr. Ozan SALİM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İhsan KARADOĞAN

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2011

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında yandal uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum, yetişmemde emeği olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Levent Ündar ve Sayın Prof. Dr. Ayşen Timurağaoğlu'na; tez çalışmasının her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. İhsan Karadoğan'a; her konuda sürekli desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ender Terzioğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezi çalışmalarım sırasında tez verilerinin toplanmasına yardımcı olan eşim Sayın Dr. Derya Kıvrak Salim'e; istatistik analizde emeği olan Sayın Uzm.Dr. Tayfur Toptaş'a ve Hematoloji Bilim Dalı çalışanlarına ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Çizelgeler ve Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kurtarma Tedavisinin Önemi	3
2.2. Kurtarma Tedavileri	4
2.2.1 Hodgkin lenfoma (NCCN 2010)	4
2.2.1 Non-Hodgkin lenfoma (DBBHL) (NCCN 2010)	4
2.3. Kurtarma Tedavisi Seçimi	5
2.4. Kurtarma Tedavisi Etkinliği	6
2.5. Kurtarma Tedavisi Toksisitesi	7
3. HASTALAR VE YÖNTEM	10
3.1. Hastalar	10
3.2. DHAP ve ESHAP kemoterapi protokolleri	12
3.3. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	13
3.4. Toksisite analizi	13
3.5. İstatistik	14
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	20
6. SONUÇLAR	27
7. ÖZET	28
8. ABSTRACT	30
9. KAYNAKLAR	32

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABVD	Adriamisin, Bleomisin, Vinkristin, Dakarbazin
ASHAP	Doksorubicin, Metilprednisolon, Sisplatin, Sitarabin
AUC	Area Under the Curve
AÜTF	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
BT	Bilgisayarlı tomografi
C-MOPP	Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednison
CEPP	Siklofosfamid, Etoposid, Prednison, Prokarbazin
ChIVPP	Klorambusil, Vinblastin, Prokarbazin, Prednison
CHOP	Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednison
CTC	Common Toxicity Criteria
DBBHL	Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma
Dexa-BEAM	Deksametazon, BCNU (karmustin), Etoposid, Sitarabin, Melfalan
DHAP	Deksametazon, Yüksek Doz Sitarabin ve Sisplatin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPOCH	Etoposid, Prednison, Vinkristin, Siklofosfamid, Doksorubicin
ESHAP	Etoposid, Metilprednisolon, Yüksek Doz Sitarabin ve Sisplatin
FEN	Febril Nötropeni
G-CSF	Granulosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GDP	Gemsitabin, Deksametazon, Sisplatin
GemOx	Gemsitabin, Oksaliplatin
GS	Genel Sağlıkım
GVD	Gemsitabin, Vinorelbin, Lipozomal doksorubisin
HL	Hodgkin Lenfoma
ICE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
IGEV	İfosfamid, Gemsitabin, Vinorelbin
IMVP-16	İfosfamid, Metotreksat, VP-16 (Etoposid)
IPI	International Prognostic Index

IPS	International Prognostic Score
KY	Kısmi Yanıt
LDH	Laktat dehidrogenaz
MINE	Etoposid, İfosfamid, Mesna, Mitoksantron
Mini-BEAM	Karmustin, Sitarabin, Etoposid, Melfalan
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
OPKHN	Otolog Periferik Kök Hücre Nakli
OS	Olaysız Sağkalım
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PS	Progresyonsuz Süre
R	Rituksimab
RT	Radyoterapi
SEM	Standart Error Mean
TY	Tam Yanıt
VIM-D	Etoposid, İfosfamid, Mitoksantron ve Deksametazon

ÇİZELGELER VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Relaps Hodgkin lenfomalı olgularda kullanılan kurtarma tedavileri	6
2.2. Relaps agresif Non-Hodgkin lenfomalı olgularda kullanılan kurtarma tedavileri	6
2.3. Ortak Toksisite Kriterleri (CTC), Hematolojik toksisite	7
2.4. Ortak Toksisite Kriterleri (CTC), Renal toksisite	9
3.1. International Prognostic Index (IPI)	11
3.2. International Prognostic Score (IPS)	11
3.3. Kemoterapi rejimlerine göre incelenen değişkenler	11
3.4. DHAP (yatan hasta protokolu)	12
3.5. DHAP (ayaktan hasta protokolu)	12
3.6. ESHAP (yatan hasta protokolu)	12
3.7. Kemoterapi rejimlerine göre tedavi bilgileri	13
4.1. Hematolojik toksisite açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması	15
4.2. Transfüzyon açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması	15
4.3. Trombosit transfüzyonu açısından ayaktan ve yatarak tedavi alan hastaların karşılaştırılması	16
4.4. Birinci ve ikinci siklus arası süre açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması	16
4.5. İkinci ve üçüncü siklus arası süre açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması	16

4.6.	Birinci ve ikinci siklus arası süre açısından ayaktan ve yatarak tedavi alan hastaların karşılaştırılması	17
4.7.	İkinci ve üçüncü siklus arası süre açısından ayaktan ve yatarak tedavi alan hastaların karşılaştırılması	17
4.8.	Diğer toksisiteler açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması	17
4.9.	“Multivariate logistic regression”analizi sonuçları	18
4.10.	Yanıt ve sağkalım açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması	18

Sekil

Sayfa

4.1.	Sağkalım eğrisi	19
-------------	-----------------	-----------

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Lenfomalar B ve T hücrelerinden, nadiren de NK hücrelerinden köken alan klonal hematolojik kanserlerdir. Birden çok histolojik alt tipi vardır ve klinik prezentasyonları değişkendir.

Son 30 yılda insidans 2 kat artmıştır. Özellikle agresif lenfomalı yaşlı hasta sayısında artış belirgindir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında kanser istatistik verilerine göre 8490 yeni Hodgkin Lenfoma (HL) olgusu ve 65540 yeni Non-Hodgkin lenfoma (NHL) olgusu rapor edilmiştir. Tüm yeni kanser olgularının yaklaşık %5'ini oluşturan lenfomalar, tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %4'ünden sorumludurlar.

İnfeksiyonlar, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, immün yetmezlikler, kimyasal maddeler ve radyasyon etyoloji ile ilişkili risk faktörleridir.

Hastaların büyük çoğunluğu lenfadenopati ile başvurur. Ayrıntılı klinik değerlendirme yapıldıktan sonra tanı için doku biyopsi örneğinde histopatolojik inceleme, immunfenotiplleme, sitogenetik analiz ve gen ekspresyon profili kullanılmaktadır. Günümüzde lenfomalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Hematopoietik ve Lenfoid Dokulardaki Tümörlerin Sınıflandırılmasına (2008) göre adlandırılmaktadırlar. Lenfoma alt tipi, hastalık evresi ve prognostik faktörler tedavi yönetimini belirleyen en önemli göstergelerdir. Kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi başlıca tedavi yöntemleridir.

HL ve NHL tedavisindeki gelişmelere rağmen, birinci basamak tedaviden sonra hastaların yaklaşık yarısında refrakterlik veya relaps gelişir. Relaps/refrakter lenfomalı olguların prognozunun kötü olduğu bilinmektedir. Günümüzde kurtarma tedavisi ile sitoredüksiyon sağlandıktan sonra uygulanan otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) destekli yüksek doz kemoterapi relaps gelişen kemosensitif Hodgkin lenfomalı ve agresif Non-Hodgkin lenfomalı olguların tedavisinde sağkalımı olumlu yönde etkilediği kanıtlanmış, potansiyel küratif tedavi seçeneğidir.

Relaps sırasında kurtarma rejiminde yer alan ilaçların birinci basamak tedavide kullanılan ilaçlardan farklı olması veya çapraz direnç gelişimi olmayan

ilaçlardan oluşması tercih edilir. İdeal kurtarma rejiminin belirlenmesinde hastanın klinik özellikleri ve prognostik faktörler dikkate alınmalıdır.

Relaps/refrakter lenfomalı olgularda kullanılan kurtarma kemoterapi rejimleri arasında platin temelli ve ifosfamid temelli rejimler bulunmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan rejimler ESHAP, ICE, DHAP gibi platin içeren rejimlerdir. Günümüze dek yapılan prospektif randomize çalışmalarda kurtarma rejimleri arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Kurtarma rejimlerinin en önemli yan etkileri hematolojik toksisiteleridir.

Ülkemizde 3.basamak sağlık kuruluşu olan üniversite hastanelerinde hematoloji hastalarına uygun yeterli sayıda yatak kapasitesinin olmaması kemoterapi sikluslarının düzenli ve zamanında uygulanabilirliğini engellemektedir. Ayaktan poliklinik koşullarında uygulanabilen kemoterapi rejimleri iyi yönetilir ise daha pratik ve maliyet etkin bir yaklaşım olabilir.

1.2. Amaç

Bu çalışmanın amacı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hastanesi'nde relaps/refrakter lenfomalı olgularda sık kullanılan farklı iki platin temelli kemoterapi rejimini (DHAP, ESHAP) hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler açısından incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kurtarma Tedavisinin Önemi

HL tanılı olgularda kombinasyon kemoterapisi ve radyoterapiden oluşan birinci basamak tedavi sonrasında remisyon oranı yüksek olmasına rağmen erken ve ileri evre hastalıkta relaps oranı, sırasıyla, %10-15 ve %30-40'tır (1-6). Olguların yaklaşık %15'inde başlangıçtaki kısmi yanıt sonrasında hastalık progresyonu gelişmektedir. İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon elde edilemeyen, dirençli ya da remisyonun kısa sürdüğü hastalarda, kurtarma kemoterapisi uygulanabilir. Remisyon süresi ve relaps anında evre başlıca prognostik göstergelerdir.

Stanford Üniversitesinde, relaps/refrakter Hodgkin lenfomalı yüksek doz kemoterapi sonrası OPKHN yapılan 60 hasta ile konvansiyonel kurtarma tedavisi uygulanan 103 hasta karşılaştırılmıştır. Dört yıllık takip sonucunda genel sağkalım (GS), olaysız sağkalım (OS) ve progresyonsuz süre (PS) OPKHN uygulanan hastalarda konvansiyonel kurtarma tedavisi uygulanan hastalara göre daha üstün bulunmuştur (GS:54% , 47%, $p = 0.25$; OS: 53% , 27%, $p < 0.01$; PS: 62% , 32%, $p < 0.01$) (7).

HL tanılı olguları içeren randomize 2 farklı çalışmada yüksek doz kemoterapi sonrası OPKHN standart doz kurtarma tedavisi ile karşılaştırıldığında olaysız sağkalım ve progresyonsuz süre (PS) yüksek doz kemoterapi sonrası OPKHN uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Ancak genel sağkalım açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (8-9).

NHL tedavisindeki olumlu gelişmelere rağmen konvansiyonel tedaviler sonucunda özellikle agresif Non-Hodgkin lenfomalı olgularda uzun süreli sağkalım %50'den daha azdır. Agresif lenfoma başlığı altında agresif klinik seyir gösteren Diffüz Büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), foliküler lenfoma (grade III), Burkitt benzeri lenfomalar, Mantle hücreli lenfoma, matur T hücreli lenfomalar toplanmaktadır. Diffüz Büyük B hücreli lenfomalı olgularda relapslar genellikle ilk 2-3 yıl içinde gözlenir. Birçok geniş kapsamlı çalışmada başlangıçta uygulanan induksiyon tedavisine dirençli olgulara OPKHN yapıldığında

hastaliksız sağkalımın %10-20'den daha az olduğu gösterilmiştir. Bunun tersi olarak kemosensitif olgularda bu oran %30-60 olarak bildirilmektedir (10-12).

PARMA alışmasında; DBBHL tanılı OPKHN destekli yüksek doz kemoterapi uygulanan hastalar geleneksel kurtarma tedavisi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında, 5 yıllık genel sağkalım OPKHN lehine sonuçlanmıştır (%53'e karşı %32) (13).

Relaps/refrakter Hodgkin lenfomalı ve agresif Non-Hodgkin lenfomalı olgularda kurtarma kemoterapisi ile hastalığın kontrol altına alınması ve fizyolojik yaşı transplanta uygun olanlarda OPKHN'e ilerlemek ana hedef olmalıdır. Günümüzde OPKHN destekli yüksek doz kemoterapi kurtarma tedavisine yanıtlı hastalarda standart tedavi yaklaşımıdır.

2.2. Kurtarma Tedavileri

Ulusal Geniş Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network-NCCN) 2010 yılı kılavuzlarında önerilen ikinci basamak tedaviler aşağıda belirtilmiştir.

2.2.1 Hodgkin lenfoma (NCCN 2010)

ICE	(ifosfamid, karboplatin, etoposid)
C-MOPP	(siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison)
ChIVPP	(klorambusil, vinblastin, prokarbazin, prednison)
DHAP	(deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin)
ESHAP	(etoposid, metil prednisolon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin)
GVD	(gemsitabin, vinorelbin, lipozomal doksorubisin)
IGEV	(ifosfamid, gemsitabin, vinorelbin)
Mini-BEAM	(karmustin, sitarabin, etoposid, melfalan)
MINE	(etoposid, ifosfamid, mesna, mitoksantron)
VIM-D	(etoposid, ifosfamid, mitoksantron ve deksametazon)

2.2.2 Non-Hodgkin lenfoma (DBBHL) (NCCN 2010)

R  DHAP	(deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin)
R  ESHAP	(etoposid, metil prednisolon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin)

R ± GDP	(gemsitabin, deksametazon, sisplatin)
R ± GemOx	(gemsitabin, oksaliplatin)
R ± ICE	(ifosfamid, karboplatin, etoposid)
R ± MINE	(etoposid, ifosfamid, mesna, mitoksantron)
R ± CEPP	(siklofosfamid, etoposid, prednison, prokarbazin)
R ± EPOCH	(etoposid, prednison, vinkristin, siklofosfamid, doksorubicin)

2.3. Kurtarma Tedavisi Seçimi

Kurtarma rejiminde yer alan ilaçlar birinci basamak tedavide kullanılan ilaçlardan farklı olmalı (çapraz direnç göstermeyen) , toksisite profili iyi olmalı ve hastalık kontrolünü iyi sağlamalıdır. Genellikle yüksek dozda kullanılırlar.

Farklı kurtarma rejimlerinin birbirleriyle karşılaştırıldığı ileriye dönük geniş kapsamlı çalışmaların olmaması nedeniyle ideal kurtarma rejimini belirlemede hastanın klinik özellikleri ve prognostik faktörler dikkate alınmalıdır.

İlacın uygulanma şekli yan etkileri azaltabilir. Örneğin ICE kemoterapi rejiminde ifosfamidin 24 saatlik intravenöz infüzyonu santral sinir sistemi yan etkilerini azaltırken, carboplatinin sisplatin ile değiştirilmesi nefrotoksisiteyi en aza indirebilir (14-15). IVE kemoterapi rejiminde ICE kemoterapi rejiminden farklı olarak carboplatin yerine epirubicin kullanılması daha efektif kök hücre mobilizasyonu sağladığı gösterilmiştir (16).

Günümüzde standart olarak önerilen kurtarma tedavisi bulunmamaktadır. Ülkemizde sık kullanılan kurtarma rejimleri DHAP, ESHAP ve ICE rejimleridir.

Kurtarma rejimleri rutin olarak yatan hastalara uygulanırken ICE ve DHAP kemoterapi rejimlerinin ayaktan poliklinik koşullarında uygulanabilirliği bildirilmiştir (17-20). Hertzberg ve arkadaşları 38 transplanta uygun relaps refrakter NHL ve HL tanılı hastalarda ICE rejimini ayaktan poliklinik koşullarında 21 gün ara ile ortalama 2,6 siklus uygulamışlardır (ifosfamid 5000 mg/m² intravenöz (i.v.) fraksiyone olarak 3 eşit dozda 3 gün süreyle, karboplatin [mg doz = 5 × area under the curve (AUC)] i.v. 1.gün ve etoposid 100 mg/m²/gün i.v. 3 gün süreyle). Belirgin non hematolojik toksisite ve tedavi ilişkili ölüm gözlenmemiş , %37 hastada tam yanıt elde edilmiştir (17).

2.4. Kurtarma Tedavisi Etkinliği

Hodgkin lenfomalı ve agresif Non-Hodgkin lenfomalı olgularda sık kullanılan kurtarma tedavileri ve yanıt oranları izelge 2.1 ve izelge 2.2’de belirtilmiştir.

Çizelge 2.1. Relaps Hodgkin lenfomalı olgularda kullanılan kurtarma tedavileri.

Kemoterapi rejimi	Hasta sayısı	TY+KY (%)	Yazarlar
DHAP	102	21 + 68	Josting ve ark. (2002)
Dexa-BEAM	55	31 + 29	Pfreundschuh ve ark (1994)
Mini-BEAM	44	32 + 52	Colwill ve ark (1995)
ASHAP	56	34 + 36	Rodriguez ve ark (1999)
ICE	65	17 + 38	Moskowitz ve ark (2001)
IGEV	91	19 + 51	Santoro ve ark. (2007)

DHAP, deksametazon, sitarabin, sisplatin; **Dexa-BEAM**, deksametazon BCNU (karmustin), etoposid, sitarabin, melfalan; **ASHAP**, doksorubisin, metilprednisolon, sisplatin, sitarabin; **ICE**, ifosfamid, karboplatin, etoposid. **IGEV**, ifosfamid, gempitabin, vinorelbin. TY;tam yanıt, KY;kısmi yanıt.

Çizelge 2.2. Relaps agresif Non-Hodgkin lenfomalı olgularda kullanılan kurtarma tedavileri.

Kemoterapi rejimi	TY + KY(%)	Genel Sağkalım	Yazarlar
DHAP	31 + 24 64 (TY+KY)	18% (36 ay), 30% (60 ay)	Velasquez ve ark. (1988) Rodriguez-Monge & Cabanillas (1997) Philip ve ark. (1995)
ESHAP	37 + 27	31% (36 ay), 21% (60 ay)	Velasquez ve ark (1994)
ICE	66 (TY+KY)	33% (40 ay)	Moskowitz ve ark (1999)
MINE-ESHAP	48 + 21	35% (36 ay)	Rodriguez ve ark. (1995)
EPOCH	27 + 60	45% (18 ay)	Wilson ve ark (1993)
IMVP-16	37 + 19 11 + 26	18% (36 ay) 28%	Cabanillas ve ark (1982) De Lord ve ark (1992)
CEPP	34 + 36	35% (24 ay)	Chao ve ark. (1990)

DHAP, deksametazon, sitarabin, sisplatin; **ESHAP**, etoposid, metilprednisolon, sitarabin, sisplatin; **ICE**, ifosfamid, karboplatin, etoposid; **MINE-ESHAP**, ESHAP + mesna, ifosfamid, mitoksantron, etoposid; **EPOCH**, etoposid, prednison, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin; **IMVP-16**, ifosfamid, metotreksat, VP-16 (etoposid); **CEPP**, siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednisolon. TY;tam yanıt, KY;kısmi yanıt.

2.5. Kurtarma Tedavisi Toksisitesi

1998 yılında düzenlenen Kanser Tedavi Değerlendirme Programı Ortak Toksisite Kriterleri ikinci sürümü (Common Toxicity Criteria “CTC”, Version 2) kanser tedavisinde kullanılan tüm yöntemlerin toksisite değerlendirmesini ve derecelendirmesini verimli hale getirmiştir. Kurtarma tedavileri sonrası başlıca yan etki myelosupresyondur. Allerjik reaksiyonlar, bulantı-kusma ve mukozit, kreatinin artışı, febril nötropeni (FEN) ve tedavi ilişkili ölüm diğer yan etkilere aittir.

Kemoterapi ilişkili hematolojik toksisite kriterleri Çizelge 2.3’de sunulmuştur.

Çizelge 2.3. Ortak Toksisite Kriterleri (CTC), Hematolojik toksisite.

Yan etki	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hb	<10 gr/dl	8 - <10 gr/dl	6.5 - <8 gr/dl	6.5 < gr/dl
Nötrofil	≥1500-2000/mm ³	≥1000 - <1500/mm ³	≥500 - <1000/mm ³	< 500/mm ³
Trombosit	Nas*-75000/mm ³	≥50000 - 75000/mm ³	≥10000 - 50000/mm ³	< 10000/mm ³

*Nas:normalin alt sınırı

Özellikle hematopoietik sistemde kök hücrelere toksisitenin olmaması ilerde uygulanacak OPKHN için önemlidir. Karmustin ve melfalan kök hücrelere toksik oldukları için bu ilaçları içeren kurtarma tedavileri sonucunda daha az sayıda periferik otolog kök hücre elde edilir (21). Sisplatin temelli rejimler (ESHAP, DHAP) nefrotoksik olabildikleri için yüksek doz kemoterapi destekli otolog periferik kök hücre naklini komplike hale getirebilirler.

Doz yoğunluğunu arttırmak için kemoterapi rejimindeki mevcut bireysel ilaç dozları arttırılabileceği gibi kemoterapi siklusları arası süre de kısaltılabilir. Granülosit koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF) kullanılması nötropeni süresini kısaltarak bu uygulamaları mümkün hale getirmektedir.

Relaps refrakter HL tanılı 102 olgunun yer aldığı faz II çok merkezli çalışmada 21 gün ara ile uygulanan iki siklus DHAP kurtarma tedavisinde G-CSF 5 µg/kg 4-13. günler arası kullanılmıştır. Tüm sikluslarda başlıca toksisite olarak DSA grade 4 lökopeni %43 (ortalama süre 1.1 gün; aralık 0–6 gün) ve grade 4 trombositopeni %48 (ortalama süre 1.4 gün; aralık 0–11 gün) olarak saptanmıştır. Ortalama trombosit transfüzyon sayısı 0.4 ünite (aralık, 0-4 ünite) ve ortalama

eritrosit transfüzyon sayısı 0.5 ünite (aralık, 0-4 ünite) olarak bildirilmiş, toplam 201 siklusun 18 inde ateş gözlenmiştir (ortalama 0.3 gün; aralık, 0-8 gün) (22).

Relaps refrakter HL tanılı 22 olgunun yer aldığı ve ESHAP rejiminin kullanıldığı prospektif bir çalışmada başlıca toksisite olarak grade 3-4 myelotoksisite %59 oranında gözlenmiş ve hastaların %64'üne eritrosit veya trombosit transfüzyonu uygulanmıştır (23).

Yine ESHAP kemoterapi rejiminin uygulandığı relaps refrakter lenfoma tanılı 122 olgunun yer aldığı çalışmada myelosupresyon en ciddi yan etki olarak bildirilmiştir. Büyüme faktörlerinin yer almadığı bu çalışmada ortalama granülosit bazal değeri $500/\text{mm}^3$ ve trombosit değeri $70000/\text{mm}^3$ olarak bildirilmiştir. Nötropenin özellikle 10-20. günler arasında geliştiği ve 2-8 gün içinde düzeldiği gözlenmiştir. Nötropenik hastaların %30'unda febril nötropeni gelişmiş ve 5 hasta septik komplikasyonlar ile kaybedilmiştir (24).

İskandinav Lenfoma Grubunun relaps veya primer progresif agresif lenfomalı 40 olguyu değerlendirdiği çalışmasında ICE kemoterapi rejimi 2 hafta ara ile toplam 137 siklus uygulanmış ve grade 3-4 nötropeni %90, grade 3-4 trombositopeni %90 olarak saptanmıştır (25).

Ülkemizde retrospektif olarak yapılan değerlendirmede relaps veya refrakter lenfomalı 53 hastada ICE ve DHAP rejimleri etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırılmıştır. Toplam yanıt açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş ve grade 3-4 nötropeni, trombositopeni ve anemi ICE grubunda sırasıyla %18, %12, %7 ve DHAP grubunda sırasıyla %14, %10, %15 olarak rapor edilmiştir (26).

Olivieri A ve arkadaşları ayaktan poliklinik koşullarında deksametazon (40 mg i.v. 1-4. günler), sitarabin ($2 \text{ gr}/\text{m}^2$ i.v. 2 ve 3. gün 3-saatlik infüzyon) ve **sisplatin ($100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 6-saatlik infüzyon 1.gün)** içeren DHAP rejiminin uygulandığı 79 hastada (20 HL, 59 NHL) hematolojik toksisite değerlendirmesi yapmışlardır. Ortanca eritrosit ve trombosit transfüzyon sayısı sırasıyla 2 (aralık, 0-22) ve 2 (aralık, 0-45) olarak bildirilmiştir (19).

Ülkemizde ise ayaktan poliklinik koşullarında DHAP rejimini deksametazon (40 mg i.v. 1-4. günler), sitarabin ($2 \text{ gr}/\text{m}^2$ i.v. 2. gün öğleden sonra ve 3. gün sabahı 3-saatlik infüzyon) ve **sisplatin ($35 \text{ mg}/\text{m}^2$ 3-saatlik infüzyon 1-**

3. günler) şeklinde 51 relaps veya progresif/refrakter lenfomalı hastada (26 HL, 25 NHL) toplam 154 siklus uygulanmıştır. DSA grade 3-4 nötropeni ve grade 3-4 trombositopeni sırasıyla hastaların %53 ve %41'inde gözlenmiştir (20).

Ayaktan poliklinik koşullarında ICE rejiminin uygulandığı çalışmanın toksisite analizinde DSA grade 3-4 nötropeni ve grade 3-4 trombositopeni sırasıyla hastaların %53 ve %47'sinde rapor edilmiştir (17). Bir diğer ayaktan ICE rejiminin uygulandığı 75 transplant adayı relaps refrakter lenfomalı hastada DSA grade 3-4 nötropeni ve grade 3-4 trombositopeni sırasıyla hastaların %72 ve %71'inde gözlenmiştir (18).

Kemoterapi ilişkili renal toksisite kriterleri Çizelge 2.4'de sunulmuştur.

Çizelge 2.4. Ortak Toksisite Kriterleri (CTC), Renal toksisite.

Yan etki	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Kreatinin	> Nüs* - 1.5 x Nüs	> 1.5 – 3 x Nüs	> 3 – 6 x Nüs	> 6 x Nüs
ABY*	-	-	Reversibl dializ +	İrreversibl dializ +

*Nüs:Normalin üst sınırı , * ABY: akut böbrek yetmezliği

Kurtarma tedavilerinde yanıt oranları ve toksisite kriterleri değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirmiştir. Heterojen hasta gruplarının çalışmalara dahil edilmesi, hasta sayılarının az olması ve farklı rejimleri karşılaştıran randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle yanıt oranı yüksek ve yan etki profili az olan kurtarma rejimleri tercih edilmelidir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2000 ile Temmuz 2010 tarihleri arasında takip edilen HL ve NHL tanılı, kurtarma kemoterapisi olarak DHAP ve ESHAP uygulanan 51 hasta (33 ESHAP, 18 DHAP) değerlendirildi. Bu hastalara toplam 153 siklus (91 siklus ESHAP, 62 siklus DHAP) kemoterapi uygulandı. ESHAP ve DHAP öncesinde diğer kurtarma tedavileri uygulanmış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hematoloji Bilim Dalı kayıtları, Hastane Arşivi ve elektronik hasta dosya sistemi MEDİHASTA programı kullanılarak retrospektif inceleme yapıldı.

NHL tanılı hastaların histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı (hasta sayısı; yüzde): DBBHL (10; %47), marginal zon lenfoma (1; %5), foliküler lenfoma (2; %9.5), T hücreli anjiyoimmunoblastik lenfoma (1; %5), anaplastik büyük hücreli lenfoma (2; %9.5), subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma (1; %5), T hücreden zengin B hücreli lenfoma (1; %5) ve sınıflandırılmayan (3; %14) idi.

HL tanılı hastaların histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı (hasta sayısı; yüzde): nodüler sklerozan (19; %63), mikst sellüler (3; %10), lenfositten zengin (1; %3), lenfositten fakir (1; %3) ve sınıflandırılmayan klasik HL (6; %20) idi.

Lenfoma evrelemesinde Ann-Arbor evreleme sistemi kullanıldı. Evre I ve II lokalize, III ve IV ise ilerlemiş, yaygın hastalık olarak değerlendirildi. Evreleme sırasında ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı olması B semptomları olarak değerlendirildi.

NHL tanılı hastalarda "International Prognostic Index (IPI)" ve HL tanılı hastalarda "International Prognostic Score (IPS)" hesaplaması Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.2'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1. “International Prognostic Index (IPI)”.

Parametreler	Sonuç	Puan
Yaş	>60 yıl	1
Performans durumu(ECOG)	2-4	1
Evre	III-IV	1
Ekstranodal tutulum alanı sayısı	>1	1
Laktat dehidrogenaz	>1 x normal	1

Çizelge 3.2. “International Prognostic Score (IPS)”.

Parametreler	Sonuç	Puan
Serum albumin düzeyi	< 4 gr/dl	1
Hemoglobin düzeyi	< 10.5 gr/dl	1
Yaş	≥ 45	1
Evre	IV	1
Lökosit sayısı	> 15 x10 ⁹ /L	1
Lenfosit sayısı	< 0.6x10 ⁹ /L veya lökosit sayısı< %8	1

Hastalara ait yaş, cinsiyet, tanı, evre, kemik iliği tutulumu, B semptomlarının varlığı, IPI, IPS, hastalık durumu ve yatış süresi kemoterapi rejimlerine göre Çizelge 3.3’de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Kemoterapi rejimlerine göre incelenen değişkenler.

Değişken	DHAP (n=18)	ESHAP (n=33)	p
Yaş (yıl)*	46 (22-69)	42 (20-69)	0.5
Kadın ‡	6 (33)	15 (45.5)	0.6
Tanı ‡ NHL HL	4 (22) 14 (78)	17 (51.5) 16 (48.5)	0.08
İleri evre hastalık ‡	9 (50)	17 (53)	1.0
B semptomları ‡	8/16 (50)	13/28 (46)	1.0
Kemik iliği tutulumu ‡	3/18 (17)	7/30 (23)	0.7
IPI skoru ≥ 3 ‡	2/3 (67)	7/14 (50)	1.0
IPS skoru ≥ 3 ‡	4/14 (29)	5/12 (42)	0.7
Primer dirençli/erken relaps hastalık ‡	5/17 (29)	23/33 (70)	0.02
Yatış süresi (gün)*	8.3 (4-21)	12.5 (6-19.5)	0.08

*ortanca (en küçük-en büyük), ‡ hasta sayısı ;(%)

3.2. DHAP ve ESHAP Kemoterapi Protokolleri

Çalışmaya alınan hastalara uygulanan kemoterapi protokollerinde yer alan ilaçların dozları ve uygulanma şekli Çizelge 3.4, 3.5 ve Çizelge 3.6'da sunulmuştur. Kemoterapi sonrası nötropenik dönemde G-CSF (filgrastim ve lenograstim) 5 µg/kg/gün dozunda nötrofil sayısı $>3 \times 10^9/L$ oluncaya kadar kullanılmıştır.

Çizelge 3.4. DHAP* (yatan hasta protokolü).

İlaç	Sisplatin	Sitarabin	Deksametazon
Doz	100mg/m ²	2x2000 mg/m ²	40 mg
Veriliş yolu	24 saat infüzyon	12 saat ara ile 3 saat infüzyon	intravenöz
1. gün	+		+
2. gün		+ +	+
3. gün			+
4. gün			+

*Her siklus 3-4 hafta ara ile tekrarlanır

Çizelge 3.5. DHAP* (ayaktan hasta protokolü).

İlaç	Sisplatin	Sitarabin	Deksametazon
Doz	100mg/m ²	2x2000 mg/m ²	40 mg
Veriliş yolu	6 saat infüzyon	3 saat infüzyon	intravenöz
1. gün	+		+
2. gün		+	+
3. gün		+	+
4. gün			+

*Her siklus 3-4 hafta ara ile tekrarlanır

Çizelge 3.6. ESHAP* (yatan hasta protokolü).

İlaç	Etoposid	Sisplatin	Metilprednizolon	Sitarabin
Doz	60 mg/m ² /gün	25 mg/m ² /gün	500 mg/gün	2 gr/m ² /gün
Veriliş yolu	1saat infüzyon	24 saat infüzyon	intravenöz	2 saat infüzyon
1. gün	+	+	+	
2. gün	+	+	+	
3. gün	+	+	+	
4. gün	+	+	+	
5. gün				+

*Her siklus 3-4 hafta ara ile tekrarlanır

3.3. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Yanıt değerlendirmesinde fizik muayene bulgularının ve laboratuvar incelemelerinin kayıtları ile görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanıldı. Primer dirençli hastalık birinci basamak tedavi tamamlandıktan sonra 1 ay içinde tam yanıt elde edilememesi veya tedavi süresince hastalık progresyonu gelişmesi olarak tanımlandı. Tam yanıt elde edilen olgularda 3. aydan sonra ilk 1 yıl içinde remisyon kaybı erken relaps, 1. yıldan sonra gelişen ise geç relaps olarak kabul edildi. Ölçülebilen tümör çapında %50'den az küçülme saptanan olgular kısmi yanıtı olarak değerlendirildi. En az iki siklus kurtarma kemoterapisi uygulanmış olan hastalarda yanıt değerlendirildi.

Hastaların tedavi bilgileri kemoterapi rejimlerine göre Çizelge 3.7'de sunulmuştur.

Çizelge 3.7. Kemoterapi rejimlerine göre tedavi bilgileri.

Değişken	DHAP (n=18)	ESHAP (n=33)	P
Önceden rituximab almış olmak *	2/4 (50)	4/15 (27)	0.6
1.basamak ABVD siklus sayısı *	6 (4-8)	6 (1-8)	0.8
-ABVD ≥ 6	10/14 (%71)	14/18 (%78)	0.7
1.basamak R-CHOP siklus sayısı *	6 (6-8)	6 (6-8)	0.6
Kurtarma tedavisi siklus sayısı *	3 (2-6)	2 (1-6)	0.03
-Siklus ≥ 3	14/18 (%78)	16/33 (%48)	0.07
Tedavi öncesi RT almış olmak *	6 (18)	3 (17)	1.0

* hasta sayısı ;(%), *ortanca (en küçük-en büyük).

3.4. Toksisite Analizi

Kurtarma kemoterapisi uygulandıktan sonra gelişen grade 3-4 hematolojik toksisite (anemi, nötropeni, trombositopeni) ve transfüzyon (eritrosit, trombosit) sayısı kaydedildi. Ayrıca tedavi ilişkili ölüm, renal toksisite, febril nötropeni ve antifungal tedavi ihtiyacı değerlendirildi. Tedavi sonrası ilk bir ay içinde ölüm gerçekleşmesi tedavi ilişkili ölüm olarak değerlendirildi.

Toksisite analizinde 1998 yılında düzenlenen Kanser Tedavi Değerlendirme Programı Ortak Toksisite Kriterleri ikinci sürümü kullanıldı (Common Toxicity Criteria “CTC”, Version 2.0)

3.5. İstatistik

Sürekli değişkenlerin dağılım normalliklerini belirlemek için “Shapiro-Wilks” testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler “Student t” testi, normal dağılım göstermeyenler “Mann Whitney U” testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler uygun durumlarda “ki-kare”, “Yates düzeltilmeli ki-kare” veya “Fisher exact” testleriyle karşılaştırıldı. Sağkalım, tedavinin ilk gününden, ölen hastalar için ölüm, yaşayan hastalar için son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizleri için “Kaplan-Meier” yöntemi ile sağkalım karşılaştırması “Log-rank” testi ile yapıldı. Tedavi toksisitesi ve tedavi yanıtını etkileyebilecek faktörlerin değerlendirmesinde “multivariate logistic regression” analizi kullanıldı. Çift yönlü p değerinin 0.05’ten küçük olduğu durumlar istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde Stata® version 10,0 (Texas, A.B.D) kullanıldı.

4. BULGULAR

Ağır (grade 3-4) hematolojik toksisite gelişimi açısından karşılaştırma yapıldığında DHAP ve ESHAP kurtarma tedavileri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Aferez veya havuzlanmış trombosit süspansiyonu transfüzyonu 28 (%55); eritrosit süspansiyonu transfüzyonu 27 (%53) hastada uygulandı. Trombosit transfüzyonu gereksiniminin DHAP uygulanan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2) . FEN atağı 11 (%21.5) hastada 15 kez gelişti. Hiçbir hastada tedavi ilişkili ölüm gözlenmedi.

Çizelge 4.1. Hematolojik toksisite açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması.

Değişken	DHAP (n=18)	ESHAP (n=33)	P
Anemi	10 (% 56)	24 (% 73)	0.2
Nötropeni	12 (% 67)	18 (% 55)	0.6
Trombositopeni	13 (% 72)	20 (% 61)	0.6

Çizelge 4.2. Transfüzyon açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması.

Değişken	DHAP (n=18)	ESHAP (n=33)	P
Eritrosit transfüzyon sayısı *	4 (0 - 10)	2 (0 - 19)	0.5
Trombosit transfüzyon sayısı *	3 (0 - 9)	1 (0 - 8)	0.03

*ortanca (en küçük-en büyük).

Hastaların klinik durumlarından bağımsız olarak trombosit transfüzyonunun yapıldığı eşik trombosit sayımları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (OSH); ESHAP uygulanan grupta $14.9 \pm 2.0 \times 10^9/L$ ve DHAP uygulanan grupta $17.0 \pm 1.0 \times 10^9/L$, $p=0.3$).

Yatarak ve ayaktan kurtarma tedavisi alan gruplar karşılaştırıldığında gerek transfüze edilen trombosit süspansiyonu sayısı gerekse trombosit transfüzyonunun yapıldığı eşik değerler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Trombosit transfüzyonu açısından ayakta ve yatarak tedavi alan hastaların karşılaştırılması.

Değişken Ortalama $\pm$ OSH	Yatan hasta (n=42)	Ayaktan hasta (n=8)	P
Transfüze edilen trombosit süspansiyonu sayısı ünite	5.5 $\pm$ 1.1	4.3 $\pm$ 0.8	0.8
Trombosit transfüzyon eşik değeri $\times 10^9/L$	17.5 $\pm$ 1.8	16.5 $\pm$ 0.9	0.6

ESHAP uygulanan grupta 2. sıklusa başlama zamanının anlamlı olarak daha geç olduğu izlendi. Üçüncü sıklusa başlama zamanının ise her iki grupta da planlanandan daha geç olduğu ancak gruplar arasında bir fark olmadığı saptandı. İlk 3 siklus için siklus aralıklarının her iki kurtarma kemoterapisi grubunda karşılaştırılması Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5’de sunulmuştur.

Çizelge 4.4. Birinci ve ikinci siklus arası süre açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması.

Değişken	DHAP (n=15)	ESHAP (n=27)	P
Siklus aralığı 1(gün)*	27 (20 - 60)	35 (24 - 57)	0.0082
≤ 28 gün (n,%)	8 (%53)	6 (%22)	0.085

*ortanca (en küçük-en büyük). **Siklus aralığı 1;** Birinci ve ikinci siklus arası süre.,

Çizelge 4.5. İkinci ve üçüncü siklus arası süre açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması.

Değişken	DHAP (n=10)	ESHAP (n=14)	P
Siklus aralığı 2 (gün)*	37.5 (27 - 84)	46.5 (22 - 86)	0.5
≤ 28 gün (n,%)	2 (%20)	2 (%14)	1.0

*ortanca (en küçük-en büyük). **Siklus aralığı 2;** İkinci ve üçüncü siklus arası süre

Ayrıca hastaneye yatırılarak kemoterapi uygulanan grupta 2. sıklusa başlama zamanının anlamlı olarak daha geç olduğu izlendi. Üçüncü sıklusa başlama zamanının ise her iki grupta da planlanandan daha geç olduğu ancak gruplar arasında bir fark olmadığı saptandı. İlk 3 siklus için siklus aralıklarının ayakta ve yatarak tedavi uygulanan hastalarda karşılaştırılması aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.7).

Çizelge 4.6. Birinci ve ikinci siklus arası süre açısından ayakta ve yatarak tedavi alan hastaların karşılaştırılması.

Değişken	Yatan hasta (n=35)	Ayaktan hasta (n=7)	P
Siklus aralığı 1 (gün)*	34 (20 - 60)	27 (22 - 35)	0.03
≤28 gün (n,%)	10 (%29)	3 (%43)	0.65

*ortanca (en küçük-en büyük). **Siklus aralığı 1;** Birinci ve ikinci siklus arası süre.

Çizelge 4.7. İkinci ve üçüncü siklus arası süre açısından ayakta ve yatarak tedavi alan hastaların karşılaştırılması.

Değişken	Yatan hasta (n=19)	Ayaktan hasta (n=5)	P
Siklus aralığı 2 (gün)*	43 (22 - 86)	39 (24 - 87)	0.59
≤28 gün (n,%)	2 (%11)	2 (%40)	0.17

*ortanca (en küçük-en büyük). **Siklus aralığı 2;** İkinci ve üçüncü siklus arası süre.

Renal toksisite (grade 1-4), antifungal tedavi gereksinimi, FEN atak sayısı ve toksisite nedeniyle tedavi gecikmesi (TNTG) açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması Çizelge 4.8’de belirtilmiştir.

Çizelge 4.8. Diğer toksisiteler açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması.

Değişken	DHAP	ESHAP	P
Renal toksisite	8 / 18 (% 44)	4 / 33 (% 12)	0.02
Antifungal tedavi	2 / 18 (% 11)	1 / 33 (% 3)	0.3
FEN atak sayısı ortanca (en küçük-en büyük).	0 (0 - 3)	0 (0 - 1)	0.09
TNTG* ortanca (en küçük-en büyük.)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.03

*TNTG: Toksisite nedeniyle tedavi gecikmesi

TNTG DHAP grubunda 5 hastada, ESHAP grubunda ise 2 hastada gerçekleşti. DHAP grubunda 4 hastada renal toksisite nedeniyle, 1 hastada ise enfeksiyon nedeniyle tedavi gecikmeli olarak uygulandı. ESHAP grubunda renal toksisite nedeniyle tedavide gecikme gözlenmedi. Bu grupta gecikmenin nedeni enfeksiyondü. FEN DHAP grubunda 6 hastada 10 kez; ESHAP grubunda ise 5 hastada 5 kez gelişti.

Tek değişkenli analizde renal toksisite, trombosit transfüzyon sayısı, FEN ve TNTG DHAP grubunda daha sık görülmüştü. Tanı, cinsiyet, yaş, evre, B

semptomlarının varlığı, kemik iliği tutulumu, RT, kurtarma tedavisi siklus sayısı, kurtarma tedavisi öncesi hastalık durumlarının değerlendirildiği “multivariate logistic regression” analizinde DHAP grubunda olmak renal toksisite gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanırken, trombosit transfüzyon sayısı, FEN ve TNTG istatistik anlamlılığını yitirdi (Çizelge 4.9).

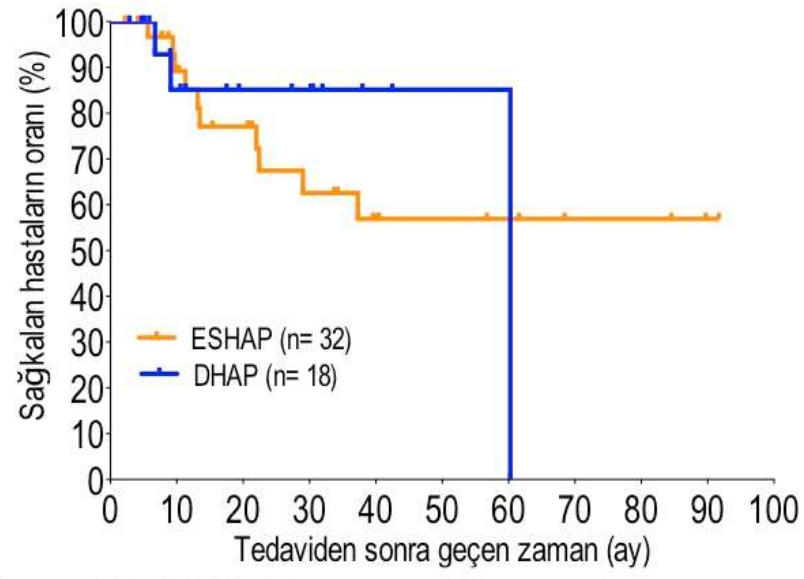
Çizelge 4.9. “Multivariate logistic regression”analizi sonuçları.

Değişken	OR	%95 CI	p
Renal toksisite	23.63	1.48-377.52	0.03
Trombosit transfüzyonu	0.24	0.03-1.94	0.18
FEN	2.99	0.55-16.43	0.21
TNTG	5.29	0.72-38.86	0.10

Yanıt ve sağkalım verileri Çizelge 4.10 ve Şekil 4.1’de belirtilmiştir. Yedi hastada (ESHAP = 4, DHAP = 3) yanıt değerlendirmesi yapılamamıştır. İki grup arasında toplam yanıt açısından anlamlı olan fark tanı, kurtarma tedavisi siklus sayısı ve kurtarma tedavisi öncesi hastalık durumu (primer dirençli/erken relaps) gibi faktörlere göre ayarlama yapıldığında da iki grup arasındaki fark anlamlılığını korudu (ayarlanmış Odd oranı :6.26, %95 CI (1.13-34.83), **p= 0.04**).

Çizelge 4.10. Yanıt ve sağkalım açısından kurtarma kemoterapilerinin karşılaştırılması.

Değişken	DHAP	ESHAP	P
Tam Yanıt (%)	8/15 (53.3)	8/29 (27.6)	0.045
Kısmi Yanıt (%)	5/15 (33.3)	6/29 (20.7)	0.36
Dirençli Hastalık (%)	2/15 (13.3)	15/29 (51.7)	0.02
Toplam Yanıt (TY+KY)	13/15 (86.7)	14/29 (48.3)	0.03
20 aylık sağkalım (%)	85.1	77.1	0.6



Tedavi grupları	Risk altındaki hastalar										
ESHAP	32	25	19	14	10	8	6	4	4	2	1
DHAP	18	12	8	7	3	2	2	0	0	0	0

Şekil 4.1. Sağkalım eğrisi.

5. TARTIŞMA

Günümüzde kemoterapi ve radyoterapiden oluşan tedavi yöntemleri ile erken evre klasik HL tanılı hastalarda %90'ın üzerinde ve ileri evre klasik HL tanılı hastalarda ise %80'in üzerinde kür elde edilebilir. Ancak birinci basamak tedavide yüksek yanıt oranlarına rağmen relaps veya refrakter hastalarda prognoz kötüdür. Bu grup hastalarda kurtarma radyoterapisi, geleneksel kemoterapi, yüksek doz kemoterapi destekli otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) ve allojenik kök hücre nakli gibi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Yaş, relaps sırasında evre, karnofsky performansı, relaps için uygulanan tedavi yöntemi, B semptomları, remisyon süresi ve hemoglobin seviyesi primer progresif ve relaps HL tanılı hastalarda prognoza etkili olduğu gösterilmiş faktörlerdir (27-33). Agresif seyirli NHL içinde en sık gözlenen diffüz büyük b hücreli lenfomanın (DBBHL) güncel tedavisinde R-CHOP kemoterapi rejimi kullanılmaktadır. GELA çalışmasında R-CHOP uygulanan grupta 10 yıllık genel sağkalım %43.5 olarak bildirilmiştir (34). NHL tedavisindeki olumlu gelişmelere rağmen relaps ve refrakter agresif non Hodgkin lenfomalı olguların prognozu kötüdür.

Kurtarma tedavisine yanıt veren relaps veya refrakter HL ve agresif seyirli NHL tedavisinde sağkalımı olumlu yönde etkilediği kanıtlanmış, potansiyel küratif tedavi seçeneği OPKHN destekli yüksek doz kemoterapi uygulamasıdır (7,8,9,13).

Primer refrakter ve relaps lenfomalı olgularda sitarabin, etoposid, ifosfamid, siklofosfamid, sisplatin, karboplatin, gemsitabin, vinorelbin, liposomal doksorubisin ve oksaliplatin gibi ilaçların kombine olarak kullanıldığı kurtarma rejimleri (DHAP, ICE, ESHAP, IGEV, GemOx vd.) OPKHN öncesi sitoredüksiyon amacıyla kullanılmaktadır. CD 20 (+) B hücreli NHL tanılı olgularda bu rejimlere rituksimab eklenmesinin özellikle birinci basamak tedavide rituksimab uygulanmamış hastalarda yanıt oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (15,35). Kurtarma kemoterapilerinin en önemli ve sık gözlenen yan etkisi myelosüpresyondur.

Bu retrospektif çalışma birinci basamak tedaviden sonra relaps veya refrakter lenfomalı olgularda kullanılan DHAP ve ESHAP kemoterapi

rejimlerinin hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite sonuçlarını içermektedir.

Son 10 yılda AÜTF Hematoloji Bilim Dalında lenfoma tanılı hastalarda OPKHN öncesinde en sık kullanılan kemoterapi rejimleri ICE, DHAP ve ESHAP tan oluşmaktadır. Bu rejimler etkin kurtarma tedavisi rejimi olmalarının yanında etkin birer mobilizasyon rejimleridir. OPKHN nin başarısı kurtarma kemoterapi rejimlerinin etkili ve toksisitesinin az olması ile sağlanabilir. Farklı kemoterapi rejimlerinin etkinlik ve toksisite açısından değerlendirildiği retrospektif ve prospektif çalışmalar bildirilmiştir (18-26). Bu tedaviler sonrası hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler değişen oranlarda bildirilmiştir (18-26).

ICE kemoterapi rejiminin kök hücre mobilizasyon rejimi olarak kullanıldığı bir çalışmada tüm sikluslar içinde grade 3-4 trombositopeni %29 oranında gelişmiş ve hastaların %13'ünde hastaneye yatış gerektiren grade 4 nötropeni geliştiği gözlenmiştir (14). İskandinav Lenfoma Grubu çalışmasında ICE kemoterapi rejimi 40 hastada 2 hafta ara ile toplam 137 siklus uygulanmış ve grade 3-4 nötropeni %90, grade 3-4 trombositopeni %90 olarak saptanmıştır (25). Ayaktan poliklinik koşullarında ICE rejiminin uygulandığı çalışmanın toksisite analizinde DSÖ grade 3-4 nötropeni ve grade 3-4 trombositopeni sırasıyla hastaların %53 ve %47'sinde rapor edilmiştir (17). Bir diğer ayaktan ICE rejiminin uygulandığı 75 transplant adayı relaps refrakter lenfomalı hastada DSÖ grade 3-4 nötropeni ve grade 3-4 trombositopeni sırasıyla hastaların %72 ve %71'inde gözlenmiştir (18).

ESHAP kemoterapi rejiminin 3-4 hafta ara ile uygulandığı relaps refrakter lenfoma tanılı 122 olguyu içeren çalışmada myelosüpresyon en ciddi yan etki olarak bildirilmiştir (24). 65 yaş üstü, performansı kötü olan ve tümör yükü fazla olan hastalar dışındakilere tedavi ayaktan uygulanmış, sisplatinin 96 saatlik infüzyonu portabl pompa ile uygulanmıştır. Büyüme faktörlerinin yer almadığı bu çalışmada ESHAP sonrası ortalama granülosit bazal değeri $0.5 \times 10^9/L$ ve trombosit bazal değeri $70 \times 10^9/L$ olarak bildirilmiştir (24). Nötropenin özellikle 10-20.günler arasında geliştiği ve 2-8 gün içinde düzeldiği gözlenmiştir (24). Bir başka çalışmada ESHAP ayaktan 3-4 hafta ara ile 22 relaps / refrakter agresif seyirli NHL tanılı hastaya uygulanmış ve grade 3-4 hematolojik toksisite %5'in

altında rapor edilmiştir (36). Bu çalışmada nötrofil sayısı $0.5 \times 10^9/L$ altına inince G-CSF 5 µg/kg/gün kullanılmıştır (36).

Relaps refrakter HL tanılı 102 olgunun yer aldığı faz II çok merkezli çalışmada iki siklus uygulanan DHAP kurtarma tedavisinde toplam 201 siklus için başlıca toksisite olarak DSÖ grade 4 lökopeni %43 ve grade 4 trombositopeni %48 olarak saptanmıştır (22). Ülkemizde ise ayaktan DHAP rejimi uygulanan 51 relaps veya progresif/refrakter lenfomalı hastada (26 HL, 25 NHL) toplam 154 siklus içinde DSÖ grade 3-4 nötropeni ve grade 3-4 trombositopeni sırasıyla 27 (%53) ve 21 (%41) hastada gözlenmiştir (20).

Ülkemizde retrospektif olarak yapılan değerlendirmede relaps veya refrakter lenfomalı 53 hastada ICE ve DHAP rejimleri etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırılmıştır (26). Grade 3-4 nötropeni, trombositopeni ve anemi ICE grubunda sırasıyla %18, %12, %7; DHAP grubunda sırasıyla %14, %10, %15 olarak rapor edilmiştir(26). DHAP ve ESHAP rejimlerinin etkinlik açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada en sık gözlenen yan etki olan myelosüpresyon DHAP uygulanan hastalarda %52 olarak bildirilmiştir (37). ESHAP grubunda daha az toksisite olduğu belirtilmiştir (37).

Bizim çalışmamızda ağır (grade 3-4) hematolojik toksisite gelişimi açısından karşılaştırma yapıldığında DHAP ve ESHAP kurtarma tedavileri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Her bir grup için hematolojik toksisite oranları literatürde bildirilmiş oranlardan farklılık gösterdi (grade 3-4 anemi, nötropeni ve trombositopeni sırasıyla DHAP; %56, %67, %72 ve ESHAP; %73, %55, %61). Siklus aralığı farklılığı (21-28 gün), grupların homojen olmaması (HL-NHL), toksisitenin farklı değerlendirilmesi (grade 1-4) literatürde hematolojik toksisite oranlarının birbirinden farklı olmasının nedeni olabilir.

Çalışmamızda hiçbir hastada tedavi ilişkili ölüm gerçekleşmedi. ICE, ESHAP ve DHAP rejimlerinin ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalarda da tedavi ilişkili ölüm bildirilmemiştir (14,22,26). DHAP ve ESHAP rejimlerinin karşılaştırıldığı 360 hastayı içeren çalışmada tedavi ilişkili ölüm DHAP grubunda %5 ve ESHAP grubunda %3 olarak bildirilmiştir (37). Ayaktan DHAP rejimi uygulanan 79 lenfomalı hastada tedavi sonrası ilk 90 içinde gerçekleşen ölüm tedavi ilişkili ölüm olarak değerlendirilmiş ve %3.8 olarak rapor edilmiştir (19).

Moskowitz CH ve arkadaşlarının çalışmasında ICE rejiminin uygulandığı 49 (%30) hastaya en az bir kez trombosit transfüzyonu yapılmıştır. Ortanca trombosit transfüzyon sayısı birinci, ikinci ve üçüncü siklus için sırasıyla 3(0-8), 1(0-4) ve 2(2-4) ünite olarak saptanmıştır. Anemi sık gözlenmiş ve 98 hastaya eritrosit transfüzyonu yapılmıştır. Ortanca eritrosit transfüzyon sayısı birinci, ikinci ve üçüncü siklus için sırasıyla 2(0-9), 2(0-10) ve 2(1-11) ünite olarak saptanmıştır (14).

Relaps refrakter HL tanılı 102 olgunun yer aldığı faz II çok merkezli çalışmada iki siklus uygulanan DHAP kurtarma tedavisinde ortalama trombosit transfüzyon sayısı 0.4(0-4) ünite ve ortalama eritrosit transfüzyon sayısı 0.5(0-4) ünite olarak bildirilmiştir (22). Olivieri A. ve arkadaşları ayaktan DHAP rejiminin uygulandığı 79 lenfomalı hastada (20 HL, 59 NHL) ortanca eritrosit ve trombosit transfüzyon sayısını sırasıyla 2(0-22) ve 2(0-45) ünite olarak bildirilmiştir (19).

Ülkemizde retrospektif olarak yapılan değerlendirmede relaps veya refrakter lenfomalı 53 hastada ICE ve DHAP rejimleri etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırılmıştır. ICE uygulanan grupta (25 hasta, 73 siklus) toplam 11 eritrosit ve 48 trombosit transfüzyonu; DHAP uygulanan grupta (28 hasta, 59 siklus) ise toplam 23 ünite eritrosit ve 43 ünite trombosit transfüzyonu yapılmıştır (26).

Bizim çalışmamızda aferez veya havuzlanmış trombosit süspansiyonu transfüzyonu 28 (%55); eritrosit süspansiyonu transfüzyonu 27 (%53) hastada uygulandı. Trombosit transfüzyonu gereksiniminin DHAP uygulanan grupta ESHAP uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Tek değişkenli analizde saptanan bu fark tanı, cinsiyet, yaş, evre, B semptomlarının varlığı, kemik iliği tutulumu, RT, kurtarma tedavisi siklus sayısı, kurtarma tedavisi öncesi hastalık durumlarının değerlendirildiği “multivariate logistic regression” analizinde istatistik anlamlılığını yitirdi. Aynı zamanda bu grupta ortanca eritrosit ve trombosit transfüzyonu sayısının diğer çalışmalarda belirtilmiş olan transfüzyon sayılarından fazla olduğu görüldü. Çalışmamızda siklus başına transfüzyon sayısı yerine tüm sikluslarda uygulanan transfüzyon sayısının değerlendirildiği dikkate alınmalıdır. Hastaların klinik durumlarından bağımsız olarak trombosit transfüzyonun yapıldığı eşik değerler her iki grup arasında

karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmazken genel olarak trombosit sayısı $15 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde transfüzyon yapılması diğer çalışmalarda belirtilmiş olan transfüzyon sayısı farklılığını açıklayabilir.

Yatarak ve ayaktan kurtarma tedavisi alan gruplar arasında trombosit transfüzyon sayısı ve trombosit transfüzyonunun yapıldığı eşik değerler anlamlı bir fark göstermedi. Her ne kadar az sayıda olgu değerlendirmeye alınsa da literatürde ayaktan ve yatarak uygulanabilen kurtarma tedavileri karşılaştırılmamıştır.

Relaps/refrakter DBBHL tanılı hastaların dahil edildiği çok merkezli faz III CORAL çalışmasında kurtarma tedavisi olarak uygulanan R-ICE ve R-DHAP toksisite açısından değerlendirildiğinde renal toksisite R-DHAP grubunda kemik iliği toksisitesi ise R-ICE grubunda daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır (37).

Çalışmamızda grade 1-4 renal toksisite DHAP grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı. Tek değişkenli analizde saptanan bu fark tanı, cinsiyet, yaş, evre, B semptomlarının varlığı, kemik iliği tutulumu, RT, kurtarma tedavisi siklus sayısı, kurtarma tedavisi öncesi hastalık durumlarının değerlendirildiği "multivariate logistic regression" analizinde istatistik anlamlılığını korudu. Literatürde renal toksisite kriterlerinin farklı alınması kurtarma tedavisi sonrası %4-22 gibi farklı oranlarda renal toksisite bildirilmesini açıklayabilir (24,26,39,40).

ICE kemoterapi rejiminin kök hücre mobilizasyon rejimi olarak kullanıldığı bir çalışmada 163 hastada 381 siklus uygulanmış, 3 siklus uygulanan 119 hastada ortalama siklus aralığı 38 gün olarak bildirilmiştir. Altmış altı siklus hematolojik toksisite nedeniyle gecikmeli uygulanmıştır. En az 2 siklus uygulanan hastaların %20.4'ünde trombosit sayısının geç toparlanması nedeniyle yeni siklus gecikmeli uygulanmıştır. 25 hastada grade 4 nötropeni nedeniyle yeni siklus gecikmeli uygulanmıştır. Nötropeni süresi 2-4 gün gibi kısa olarak saptanmış ve en derin nötropeni her siklus başladıktan sonra 7-9. günlerde gözlenmiştir (14).

Relaps refrakter HL tanılı 102 olgunun yer aldığı faz II çok merkezli çalışmada iki siklus uygulanan DHAP kurtarma tedavisinde G-CSF $5 \mu g/kg$ 4-13. günler arası kullanılmıştır. Birinci ve ikinci DHAP siklus arası ortalama süre 16(12-31) gün olarak saptanmıştır (22).

Çalışmamızda ESHAP uygulanan grupta DHAP grubuna göre 2. siklusa başlama zamanının anlamlı olarak daha geç olduğu izlendi. Üçüncü siklusa başlama zamanının ise her iki grupta da planlanandan daha geç olduğu ancak gruplar arasında bir fark olmadığı saptandı. Ayrıca hastaneye yatırılarak kemoterapi uygulanan grupta ayaktan kemoterapi uygulanan gruba göre 2. siklusa başlama zamanının anlamlı olarak daha geç olduğu izlendi. Üçüncü siklusa başlama zamanının ise her iki grupta da planlanandan daha geç olduğu ancak gruplar arasında bir fark olmadığı belirlendi. Tek değişkenli analizde TNTG DHAP grubunda daha sık görülmüştü. Tanı, cinsiyet, yaş, evre, B semptomlarının varlığı, kemik iliği tutulumu, RT, kurtarma tedavisi siklus sayısı, kurtarma tedavisi öncesi hastalık durumlarının değerlendirildiği “multivariate logistic regression” analizinde TNTG istatistik anlamlılığını yitirdi.

Ülkemizde retrospektif olarak yapılan değerlendirmede relaps veya refrakter lenfomalı 53 hastada ICE ve DHAP rejimleri etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırılmıştır (26). Toplam yanıt açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (26).

Josting A ve arkadaşları HL tanılı hastalarda DHAP ile toplam yanıtı %89, Velasquez ve arkadaşları ise HL ve NHL tanılı hastaların dahil edildiği iki farklı çalışmada toplam yanıtı DHAP ile %55; ESHAP ile %64 olarak belirtmişlerdir (22,24,40). DHAP ve ESHAP rejimlerinin etkinlik açısından karşılaştırıldığı tek çalışmada 360 hasta (262 agresif NHL, 98 HL) retrospektif olarak değerlendirilmiş, 207 hastaya DHAP 153 hastaya ESHAP uygulanmış ve toplam yanıt ESHAP lehine olduğu belirtilmiştir (DHAP %43, ESHAP %58). Ayrıca genel sağkalım ESHAP grubunda anlamlı olarak üstün saptanmıştır (37).

Çalışmamızda ise DHAP toplam yanıt açısından daha üstün bulundu (DHAP %87, ESHAP %48, **p=0.03**). Toplam yanıt açısından anlamlı olan fark; tanı, kurtarma tedavisi siklus sayısı ve kurtarma tedavisi öncesi hastalık durumu (primer dirençli/erken relaps) gibi faktörlere göre ayarlama yapıldığında da iki grup arasındaki fark anlamlılığını korudu (OR:6.26, %95 CI (1.13-34.83), **p=0.04**). Çalışmamızda sağkalım açısından fark gözlenmedi. Kemoterapi siklus aralıklarının uzun olması etkinlik analizinin güvenilirliğini azaltmaktadır. DHAP

grubunun daha kısa aralıklarla uygulanmış olması etkinliğinin daha iyi olmasının sebebi olabilir.

Bu retrospektif çalışmanın zayıf yönleri, hasta sayısının az olması, hasta gruplarının homojen olmaması, siklus aralıklarının düzensizliği, ayakta ve yatarak uygulanan kemoterapi protokollerindeki ilaç infüzyon süresi farklılıkları, transfüzyon endikasyonu gibi değişkenlerin varlığıdır. Ancak bu çalışma üniversite hastanemizde uygulanmış olan iki farklı kurtarma tedavisinin hematolojik ve hematolojik olmayan toksisitesi hakkında bilgiler vermektedir.

Her iki grupta da siklus aralığının hedeflenenden uzun olması, ayrıca yatarak ve ayakta kurtarma tedavisi alan gruplar arasında siklus aralığının yatan hastalarda daha uzun olması hastalarımızın birçoğunun ideal zamanda kurtarma tedavisi alamadığını göstermektedir. Hematolojik toksisite dışında diğer tedavi toksisitelerinin ve etkinlik analizinin de dahil edildiği ayakta kemoterapi uygulaması ile ilgili geniş kapsamlı prospektif çalışmalar, ülkemiz gibi hematoloji hastaları için yeterli yatak kapasitesinin olmadığı ülkelerde kemoterapi sikluslarının düzenli ve zamanında uygulanabilirliği konusunda bilgi sağlayabilir.

Sonuç olarak, DHAP rejiminin ayakta zamanında uygulanabilmesi etkinliğinin ESHAP rejimine göre daha üstün olmasını açıklıyor olabilir. Yeterli sayıda yatak kapasitesi bulunmayan hematoloji kliniklerinde zamanında kemoterapi uygulanamayan hastalarda ayakta DHAP rejimi tercih edilebilir. Hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite profili ESHAP rejimi ile benzer olmasına rağmen özellikle potansiyel renal toksisite göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR

- 1) Ağır (grade 3-4) hematolojik toksisite gelişimi açısından DHAP ve ESHAP kurtarma tedavileri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- 2) Hastaların klinik durumlarından bağımsız olarak trombosit transfüzyonun yapıldığı eşik değerler açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- 3) Yatarak ve ayaktan kurtarma tedavisi alan gruplar arasında trombosit transfüzyon sayısı ve trombosit transfüzyonun yapıldığı eşik değerler anlamlı bir fark göstermemiştir.
- 4) Birinci siklus aralığı yatarak tedavi uygulananlarda ayaktan tedavi uygulananlara göre ve ESHAP grubunda DHAP grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (sırasıyla $p=0.03$ ve $p=0.0082$).
- 5) Tek değişkenli analizde renal toksisite, trombosit transfüzyon sayısı, FEN ve TNTG DHAP grubunda daha sık görülmüştü. “Multivariate logistic regression” analizinde ise DHAP grubunda olmak renal toksisite gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanırken ($p=0.03$), trombosit transfüzyon sayısı, FEN ve TNTG istatistik anlamlılığını yitirmiştir.
- 6) Hiçbir hastada tedavi ilişkili ölüm gözlenmemiştir.
- 7) Toplam yanıt açısından DHAP lehine olan anlamlı fark tanı, kurtarma tedavisi siklus sayısı ve kurtarma tedavisi öncesi hastalık durumu (primer dirençli / erken relaps) gibi faktörlere göre ayarlama yapıldığında da anlamlılığını korumuştur [ayarlanmış Odd oranı: 6.26, %95 güvenlik aralığı (1.13-34.83), $p=0.04$].
- 8) Ortanca sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde relaps/refrakter lenfomalı olgularda sık kullanılan farklı iki platin temelli kemoterapi rejimini (DHAP, ESHAP) hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler açısından incelemektir.

AÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2000 ile Temmuz 2010 tarihleri arasında takip edilen HL ve NHL tanılı, kurtarma kemoterapisi olarak DHAP ve ESHAP uygulanan 51 hasta (33 ESHAP, 18 DHAP) değerlendirildi. Bu hastalara toplam 153 siklus (91 siklus ESHAP, 62 siklus DHAP) kurtarma kemoterapisi uygulandı. Hematoloji Bilim Dalı kayıtları, Hastane Arşivi ve elektronik hasta dosya sistemi MEDİHASTA programı kullanılarak retrospektif inceleme yapıldı.

Ağır (grade 3-4) hematolojik toksisite gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Trombosit transfüzyonu 28 (%55) hastada ve eritrosit transfüzyonu 27 (%53) hastada uygulandı. FEN 11 (%21.5) hastada gelişti. Hiçbir hastada tedavi ilişkili ölüm gözlenmedi. Tek değişkenli analizde renal toksisite, trombosit transfüzyon sayısı, FEN ve TNTG DHAP grubunda daha sık görüldü. "Multivariate logistic regression" analizinde ise DHAP grubunda olmak renal toksisite gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanırken (**p=0.03**), trombosit transfüzyon sayısı, FEN ve TNTG istatistik anlamlılığını yitirdi. Birinci siklus aralığı yatarak tedavi uygulananlarda ayaktan tedavi uygulanlara göre ve ESHAP grubunda DHAP grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulundu (sırasıyla **p=0.03** ve **p=0.0082**). İki grup arasında toplam yanıt açısından DHAP lehine olan anlamlı fark tanı, kurtarma tedavisi siklus sayısı ve kurtarma tedavisi öncesi hastalık durumu (primer dirençli/erken relaps) gibi faktörlere göre ayarlama yapıldığında da anlamlılığını korudu (**p= 0.04**). Ortanca sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak, DHAP rejiminin ayaktan zamanında uygulanabilmesi etkinliğinin ESHAP rejimine göre daha üstün olmasını açıklıyor olabilir. Yeterli sayıda yatak kapasitesi bulunmayan hematoloji kliniklerinde zamanında kemoterapi uygulanamayan hastalarda ayaktan DHAP rejimi tercih edilebilir.

Hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite profili ESHAP rejimi ile benzer olmasına rağmen özellikle potansiyel renal toksisite göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Lenfoma, DHAP, ESHAP, Toksisite

8. ABSTRACT

Retrospective Analysis of Hematologic Toxicity and Transfusion Requirements of the ESHAP and DHAP Salvage Chemotherapy Regimens in Relaps/Refractory Lymphoma Cases

The aim of the study was to determine the hematologic and non hematological toxicity of two different platinum based chemotherapy, frequently used in relaps/refractory lymphoma cases in Akdeniz University School of Medicine Hospital.

We evaluated 51 HL and NHL patients who were treated with DHAP and ESHAP salvage chemotherapy regimens (33 ESHAP, 18 DHAP) during the period from January 2000 to July 2010 in Hematology Discipline of Akdeniz University School of Medicine. These patients had totally 153 cycles salvage chemotherapy regimens (91 cycles of ESHAP, 62 cycles of DHAP). Datas were collected from Hematology Discipline recordings, hospital archive and electronic patient file system MEDIHASTA as a retrospective investigation.

There is no significant differences in serious hematologic toxicities (grade 3-4). Platelet transfusions in 28 (55%) patients and red blood cell transfusions in 27 (53%) patients are performed. Febril neutropenia occurred in 11 (21.5%) patients. Treatment related death was not seen in any patient. With univariate analysis renal toxicity, platelet transfusion frequency, febril neutropenia and treatment delay due to toxicity were seen more in DHAP group. With the multivariate logistic regression analysis being in DHAP group is found as an independent risk factor for renal toxicity ($p=0.03$) however the number of platelet transfusion, febril neutropenia, treatment delay due to toxicity have lost their statistic significance. First cycle interval in inpatient group compared to outpatient group and in ESHAP group compared to DHAP group were found significantly longer ($p=0.03$ and $p=0.0082$ respectively). Considering the diagnosis, the number of salvage chemotherapy cycles and the response state to initial regimen before the salvage treatment (primary resistant and early relaps) factors, significance is remained firm in DHAP group's favour for total response ($p=0.04$). There was no

significant difference between two groups (ESHAP and DHAP) in terms of median survival ($p=0.6$).

As a result, the efficiency of DHAP regimen superior to ESHAP regimen may be explained by the outpatient treatment on exact time. Outpatient DHAP regimen may be chosen in patients who can not take chemotherapy on time in hematology clinics having insufficient bedspace. Although hematologic and non hematologic toxicity profil is similar to ESHAP regimen, renal toxicity possibility should be considered.

Key words: Lymphoma, DHAP, ESHAP, Toxicity

9. KAYNAKLAR

1. Radford JA, Crowther D, Rohatiner AZ. Results of a randomized trial comparing MVPP chemotherapy with a hybrid regimen, ChlVPP/EVA, in the initial treatment of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2379.
2. Oza AM, Ganesan TS, Leahy M. Patterns of survival in patients with Hodgkin's disease: long follow up in a single centre. *Ann Oncol* 1993; 4: 385.
3. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478.
4. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1421.
5. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 830.
6. Somers R, Carde P, Henry-Amar M. A randomized study in stage IIIB and IV Hodgkin's disease comparing eight courses of MOPP versus an alteration of MOPP with ABVD: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1994; 12: 279.
7. Yuen AR, Rosenberg SA, Hope RT. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997; 89: 814-22.
8. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065-71.
9. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051-4.

10. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 15; 102(6):1989-96. Epub 2003 Apr 3.
11. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, Lazarus HM, Bolwell BJ, Freytes CO, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. Autologous Blood and Marrow Transplant Registry Lymphoma Working Committee. *J Clin Oncol* 2001; 15; 19(2): 406-13.
12. Cortelazzo S, Rambaldi A, Rossi A, Oldani E, Ghielmini M, Benedetti F, et al. Intensification of salvage treatment with high-dose sequential chemotherapy improves the outcome of patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 114(2): 333-41.
13. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-5.
14. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999 Dec;17(12):3776-85
15. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 15; 103(10): 3684-8. Epub 2004 Jan 22.
16. Fox CP, McMillan AK, Bishton MJ, Haynes AP, Russell NH. IVE (ifosfamide, epirubicin and etoposide) is a more effective stem cell mobilisation regimen than ICE (ifosfamide, carboplatin and etoposide) in the context of salvage therapy for lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141(2): 244-8.
17. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14(1): i11-6.
18. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage

- therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2006; 17(4): iv25-30.
19. Olivieri A, Brunori M, Capelli D, Montanari M, Massidda D, Gini G, et al. Salvage therapy with an outpatient DHAP schedule followed by PBSC transplantation in 79 lymphoma patients: an intention to mobilize and transplant analysis. *Eur J Haematol* 2004; 72(1): 10-7.
 20. Kanat O, Ozet A, Ataergin S, Arpaci F, Kuzhan O, Komurcu S, et al. Modified outpatient dexamethazone, cytarabine and cisplatin regimen may lead to high response rates and low toxicity in lymphoma. *M Med Princ Pract* 2010; 19(5): 344-7.
 21. Reiser M, Josting A, Dias Wickramanayake P, Draube A, Scheid C, Tesch H, et al. Dexamethasone-BEAM is not effective in patients with relapsed or resistant aggressive high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 33(3-4): 305-12.
 22. Josting A, Rudoh C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13(10): 1628-35.
 23. Aparicio J, Segura A, Garcerá S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999; 10(5): 593-5.
 24. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12(6): 1169-76.
 25. Jerkeman M, Leppä S, Kvaløy S, Holte H. ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) as second-line chemotherapy in relapsed or primary progressive aggressive lymphoma--the Nordic Lymphoma Group experience. *Eur J Haematol* 2004; 73(3): 179-82.
 26. Abali H, Urün Y, Oksüzoğlu B, Budakoğlu B, Yildirim N, Güler T, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008; 26(4): 401-6.
 27. Josting A, Nogova L, Franklin J. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1522.

28. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280.
29. Lohri A, Barnett M, Fairey R. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. *Blood* 1991; 77: 2292.
30. Ferme C, Bastion Y, Lepage E. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease (see comments). *Ann Oncol* 1995; 6: 543.
31. Reece D, Barnett M, Shepherd J. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16–213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995; 86: 451.
32. Brice P, Bastion Y, Divine M. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. *Cancer* 1996; 78: 1293.
33. Josting A, Franklin J, May M. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 221.
34. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 23; 116(12): 2040-5.
35. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, Zijlstra JM, Fibbe WE, van Oers MH, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008; 15; 111(2): 537-43.
36. Park SH, Kim S, Ko OB, Koo JE, Lee D, Jeong YP, et al. ESHAP salvage therapy for refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma: a single center experience. *Korean J Intern Med* 2006; 21(3): 159-64.
37. Romejko – jarosinska J, Domanska – Czyz K, Ostrowska B, Paszkiewicz-Kozik E, Borawska A, et al. Dhap or eshap for relapsed lymphoma. Long-term experience from a single institution. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: (abstr 2452)

38. Hagberg H, Gisselbrecht C. CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol* 2006; 17(4): iv31-2.
39. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006; 24(6): 593-600.
40. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988; 71(1): 117-22.