

MALİGN LENFOMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN GONAD FONKSİYONLARINA ETKİSİ

Bülent Yıldırım*

Orhan Seyfi Şardaş**

Nahide Konuk**

Osman İlhan**

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar, normal dokular üzerine akut, fakat genellikle reversibl olan birçok yan etkiler yapar. Bu yan etkilere en fazla kemik iliği, deri ve gastrointestinal sistem gibi kendini yenileyen hücre popülasyonu içeren dokular maruz kalır. Hastaların çoğunluğunda kemoterapi programı bittiğinde bu organlara ait kalıcı veya tekrarlayıcı yan etkiler görülmez.

Kanser tedavisinde 1960'lı yıllardan sonraki gelişmeler ile klinik kullanıma giren yeni ilaçlar ve bunların kombinasyonları, Hodgkin hastalığında % 70 oranında kür şansı sağlamıştır (4,7). Başta malign lenfomalar olmak üzere birçok malign hastalıkta kombinè kemoterapi şemaları ile şifa veya hastalısız uzun süreli yaşam elde edilmeyle bu tedavilerin yan etkileri önem kazanmaya başlamıştır. Bunların başında erkeklerde infertilite, kadınlarda amenore ve adet düzensizlikleri ile seyreden gonad fonksiyon bozuklukları gelmektedir (9). Bu çalışmada hodgkin ve hodgkin dışı lenfomalı hastalarda antineoplastik kemoterapinin testis ve over fonksiyonları üzerindeki toksik etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma 1990 ve 1991 yıllarında A.Ü.T.F. Hematoloji - Onkoloji polikliniğine başvuran 10'u kadın 22'si erkek toplam 32 hasta ile yürütüldü. Erkek hastaların yaş ortalaması 38, kadın hastaların ise 28.5 yıl idi.

Malign lenfoma tanısı, lenf bezlerinin histopatolojik incelenmesi ile konuldu. Tüm hastaların tedavi öncesi libido ve cinsel aktiviteleri normaldi. 10 kadından 7'si ve 22 erkekten 17'si evli ve çocuk sahibi idi. Düzenli adet gören kadın hastalarda ovulasyondaki gonadotropin

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı

piklerini ekarte etmek için kan örnekleri siklusun erken foliküler veya geç lüteal fazında alındı. Tedavi öncesi tüm hastaların hormon düzeyleri ve sperm verebilen 12 erkek hastanın spermogramları normal sınırlar içinde idi. Kemoterapi sonrası da hastalar FSH, LH, prolaktin, progesteron, testosteron, östradiol düzeyleri, adet düzeni ve spermogramlar ile takip edildi.

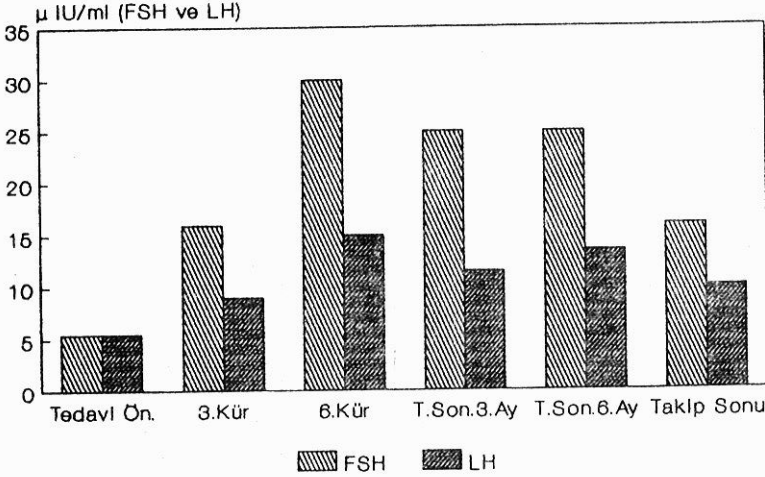
Hormon analizleri radyoimmünoassay ile A.Ü.T.F. İbn-i Sina Hastanesi Merkez RIA laboratuvarında, spermogramlar ise A.Ü.T.F. Üroloji polikliniğinde yapıldı. Toplam 32 hastanın %30'i ayakta tedavi aldı ve ciddi bir komplikasyon görülmedi. Hastaların 19'una COPP, 6'sına CHOP-Bleo, 2'sine COPP-ABVD, 2'sine ABVD, 2'sine CVP ve birine de MOPP tedavi protokolü uygulandı. Tedavi protokollerinde kullanılan ilaçlar Tablo I'de gösterilmektedir.

Tablo I - Hastalara Uygulanan Kemoterapi Protokolleri

COPP :	Siklofosfamid, Onkovin, Prokarbazin, Prednizolon.
MOPP :	Nitrojen Mustard, Onkovin, Prokarbazin, Prednizolon.
ABVD :	Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin.
CVP :	Siklofosfamid, Onkovin, Prednizolon.
CHOP-Bleo :	Siklofosfamid, Adriamisin, Onkovin, Prednizolon, Bleomisin.

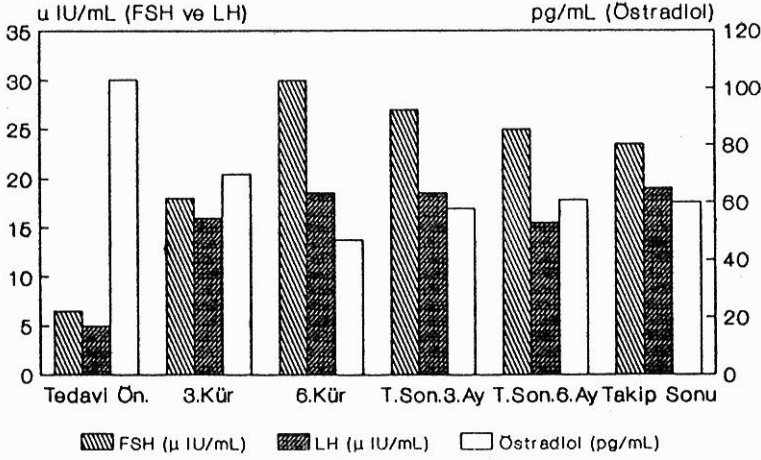
BULGULAR

Erkek hastalar tedavi bitiminden itibaren 11.5 ay izlendi. Kemoterapi esnasında spermogram yapılabilen 6 hastada 2. kür sonrası ve yine 6 hastada 3. kür sonrası azospermi tespit edildi. Kemoterapi kürlerinin bitmesinden itibaren ortalama 11.5 aylık izleme sonrası spermogram yapılan 12 hastanın 10'unda azospermi, 1'inde oligospermi ve birinde normospermi saptandı. 6 kür COPP + ABVD tedavisi verilen bir hastada ise jinekomasti gelişirken testosteron düzeyi normalin alt sınırına düşmüştü. Tedavi sırasında ve sonraki takiplerinde FSH ve LH yüksekliği tespit edilirken, prolaktin, testosteron, progesteron ve östrodiol düzeylerinde önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir. Erkek hastaların tedavi ve takip sırasındaki hormon değerleri incelendiğinde 2. - 3. kürden itibaren serum FSH ve LH değerlerinin arttığı ve takip süresince yüksek kaldığı gözlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1 - Erkek hastalarda takip süresince FSH ve LH değerlerinin değişimi

Çalışmaya alınan ve tedavi öncesi düzenli adet gören 10 kadın hastanın yaşları 39-42 arasında olan 3 tanesinde kemoterapi sırasında amenore gelişerek östradiol değerleri menapoz ile uyumlu seyretti. COPP tedavisi alan 27 yaşındaki bir hastada 6. kürden 4 ay sonra amenore gelişti. Diğer 6 hastada ise oligomenore şeklinde adet düzensizlikleri gözlenmiştir. Değerlendirilen 8 hastanın 6'sında libido kaybı belirlenmiş ve bunların 4'ünde libidonun tedavi sonrasında normal düzeye döndüğü tespit edilmiştir. Ortalama 13.2 ay izlenen kadın hastaların tedavi ile FSH, LH düzeylerindeki yükselme ve östradiol düzeylerinde anlamlı olarak düşme belirlenirken prolaktin, progesteron ve testosteron düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Kadın hastaların hormon düzeyleri Şekil 2'de gösterilmektedir. 25 yaşın altındaki ve üzerindeki kadın hastalar arasında ortalama 13.2 ay takip sonrası FSH, LH ve östradiol değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklar tespit edilmiştir. Bu değerlerin 25 yaş üzerindeki hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo II).



Şekil 2 - Kadın hastalarda takip süresince FSH, LH ve Östradiol değerlerinin değişimi.

Tablo II - 25 Yaşın Altındaki ve Üstündeki Hastaların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Hormon Düzeyleri

		25 yaş altı (ort. ± SD)	25 yaş üstü (ort. ± SD)	p
FSH	Tedavi Öncesi	6.30 ± 1.78	5.20 ± 2.63	> 0.05
	Tedavi Sonrası	11.55 ± 4.26	42.43 ± 23.93	< 0.05
LH	Tedavi Öncesi	4.18 ± 1.63	5.80 ± 3.14	> 0.05
	Tedavi Sonrası	7.92 ± 3.73	35.83 ± 17.23	< 0.01
Östradiol	Tedavi Öncesi	111.40 ± 47.42	96.75 ± 14.91	> 0.05
	Tedavi Sonrası	78.32 ± 24.96	37.25 ± 30.54	< 0.05

TARTIŞMA

Malın lenfoma tedavisinde kullanılan COPP, MOPP, CVP, MVPP gibi tedavilerin erkeklerde germinal aplazi ve azospermi, kadınlarda ise over yetmezliği ve amenoreye neden olduğu bilinmektedir (8). Malın lenfoma kemoterapi protokollerinde yer alan ve alkile edici ajanlardan olan nitrojen mustard ve siklofosamid kadınlarda yaşa, erkeklerde doza bağlı olarak önemli gonad hasarı yapmaktadır. Ayrıca bu ilaçlarla birlikte kullanılan prokarbazin antimitotik etkisi ile germinal dokuları hasara uğratarak spermatogenezini bozmakta ve alkile edici ajanların gonadlar üzerine olan toksik etkilerini potansiyalize etmektedir (5,6). Kadın hastaların takibinde FSH veya LH yük-

sekliği, östradiol düşüklüğü, bunlara eşlik eden adet düzensizlikleri ve amenore over yetmezliği bulguları olarak kabul edildi (8,14). Erkek hastalarda da tespit edilen yüksek FSH düzeyine eşlik eden oligo veya azospermi ise seminifer germinal doku hasarının göstergesi olarak değerlendirildi (10).

Çalışmaya alınan 22 erkek hastadan tedavi devam ederken 2. - 3. kürlerden sonra spermogram yapılabilen 12'sinde azospermi tespit edilmiş ve FSH değerinin yükseldiği görülmüştür. Ortalama 11.5 aylık takip süresince bu bulguların devam ettiği gözlenmiştir. Chapman, De Vita Jr., Whitehead gibi araştırmacılar COPP, MOPP, MVPP kemoterapi protokolleri ile tedavi ettikleri hastaların % 80'inde 2. kürden sonra azospermi tespit ederken, seminifer hücre hasarının 2 yıldan önce düzelmediğini belirlemişlerdir (1,3,13). Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar, yukarıdaki araştırmacıların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. COPP, MOPP tedavilerinden sonra erkeklerin % 80'inde gelişen gonad hasarındaki düzelme 2.5-7 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (7). Bu düzelme de genellikle oligospermik sınırlar içinde kalmaktadır (12,13). Prokarbazin içeren tedavi protokollerinde FSH'nın normale dönmesi ve spermogramdaki düzelme daha fazla zaman gerektirmektedir (7). Bizim bir hastamızda tespit ettiğimiz ve testosteron düzeyinin tedavi öncesi 8 ng/ml'den 4.2 ng/ml'ye düşmesiyle seyreden jinekomasti, potansiyel leydig hücre yetmezliğinin klinik bulgusu olarak kabul edilmektedir (1,2,11).

Siklofosfamid üzerine yapılan çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesinde, azospermik düzeyde gonad hasarı oluşabilmesi için tek başına kullanıldığında kümülatif dozun 6-10 g üzerinde olması gerektiği ortaya çıkmıştır (10). Dörtlü kemoterapi alanlarda ise siklofosfamid, nitrojen mustard, prokarbazin, vinblastin gibi ilaçların kombine etkileri nedeniyle daha düşük dozlarda azospermi gelişmektedir. Çalışmada en çok kullanılan COPP tedavisinin 2. kürü sonunda erkek hastaların her biri 4.1 g siklofosfamid ve 4.6 g prokarbazin alırken, 6. kürün sonunda erişilen total dozlar siklofosfamid için 12.25 g, prokarbazin için ise 13.8 g idi. Alkile edici ajanlar ve prokarbazin antineoplastik tedavi sırasında kadınlarda oldukça sık ovaryal disfonksiyon yapmaktadır. Bu ajanların tek veya kombine kullanımı ile gelişen over yetmezliğinde FSH ve LH yükselmekte, östradiol düzeyi ise düşmektedir. Bu değişikliklerin oluşmasında yaş dozdan çok daha önemlidir. COPP, MOPP gibi kombine tedavi alan hastalarda % 40-50 oranında kalıcı over yetmezliği ve amenore gelişmektedir (3,10). Nite-

kim bizim çalışmamızda 10 kadın hastanın 4'ünde amenore gelişirken diğerlerinde oligomenore gözlenmiştir. Yaşı 25'in üzerindeki hastalarda amenore daha sık gelişirken, östradiol düzeyi düşmektedir. Sherins ve DeVita'nın MOPP tedavisi sonrası takip ettikleri 27 hastadan yaşı 25'in üzerinde olan 11'inde amenore gelişirken, yaşı 25'in altında olanların % 70'i adet görmeye devam etmiştir (8). Başka bir çalışmada kalıcı amenore % 40 oranında bulunurken 35 yaşın üzerinde amenore çok daha yüksek bulunmuştur (14). Yaşı 25'in altında olan hastaların çoğunda tedavi sonrası 10-15 yıl içinde over disfonksiyonu sorun oluşturmamaktadır. Fakat bunların uzun süreli takipleri, pre-matür over yetmezliği ve erken menapoza aday olduklarını göstermektedir (7,10).

Gerek erkek ve gerekse kadın hastalarda kombine kemoterapilerin gonad fonksiyonları üzerindeki yan etkilerini azaltmak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bunların en kayda değer olanı, malign lenfoma tedavisi için geliştirilen ABVD tedavisidir. Siklofosamid, nitrojen mustard, prokarbazin gibi toksik ilaçları içermediği için yan etkileri çok azdır (2). Ayrıca kemoterapi esnasında oral kontraseptifler, testosteron, LH-RH analogları kullanılarak gonad toksitesi azaltılmaya çalışılmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki sperm bankaları ise erkek hastaların çocuk sahibi olma şansını korumaktadır.

ÖZET

Çalışmaya malign lenfoma tanısı nedeniyle kemoterapi uygulanan 22'si erkek, 10'u kadın 32 hasta alınmıştır. Kemoterapinin gonad fonksiyonları üzerine olan toksik etkileri gonad hormonları ve spermogramlar ile izlenmiştir. Erkek hastaların 12'sinde 2. veya 3. kürlerden sonra azospermi gelişirken serum FSH düzeylerinde yükselme gözlemlendi. Ortalama 11.5 aylık takip sonrası spermogram yapılan 12 hastanın 10'unda azospermi tespit edildi. 10 kadın hastanın 4'ünde amenore gelişirken serum FSH, LH ve östradiol değerleri menapoz düzeyleri ile uyumlu idi. Kemoterapinin overler üzerine toksik etkisinin 25 yaşın üzerinde daha belirgin olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler : Malign lenfoma, kemoterapi, gonad fonksiyonu.

SUMMARY

The Effects of Malign Lymphoma Therapy Drugs on Gonad Functions

The effects of chemotherapy on fertility and gonad functions was investigated in 22 male and 10 female patients who have been treated for malign lymphoma. With this purpose, gonadal hormone levels, spermograms of patients were followed Having 2nd and 3rd course of therapy, 12 of the male patients were azoospermic and FSH levels were significantly elevated. Twelve men were also followed for one year after they have completed their chemotherapy and in 10 of them was observed to be developed azoospermia. Amenorrhea has occurred in 4 of 10 patients treated with combination chemotherapy. FSH, LH and estradiol levels of these patients were consistent with menopause. It has been observed that toxic effects of chemotherapy on ovaries were prominent after 25 ages.

Key Words : Malign lymphoma, chemotherapy, gonad function.

KAYNAKLAR

1. Chapman RM Sutcliffe SB Rees LH et al : Cyclical combination chemotherapy and gonadal function. *Lancet* i : 285-289, 1979.
2. De Kretser DM Burger HG Fortune D et al : Hormonal, histological and chromosomal studies in adult males with testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 35 : 392-401, 1972.
3. De Vita VT Jr : The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer* 47 : 1-13, 1981.
4. DeVita VT Jr Canellos GP Moxley JH : A decade of combination chemotherapy of advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 30 : 1495 - 1905, 1972.
5. Karnofsky DA Clarkson BD : Cellular effects of anticancer drugs. *Ann Rev Pharmacol* 3 : 357-428, 1963.
6. Miller DG : Alkylating agents and human spermatogenesis. *JAMA* 217 : 1662-1665, 1971.
7. Schilsky RI Lewis BJ Sherins RJ et al : Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 93 : 109-114, 1980.
8. Shilsky RI Sherins RJ Hubbard SM et al : Long-term follow-up of ovarian function in woman treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 71 : 552-556, 1981.

9. Sherins RJ DeVita VT Jr : Effects of drug treatment of lymphoma on male reproductive capacity. *Ann Intern Med* 86 : 216-220, 1973.
10. Sherins RJ Mulvihill JJ : Gonadal Dysfunction : Principles and Practice of Oncology. DeVita VT Jr Hellman S Rosenberg SA (eds.) 3rd edition JB Lippincott Company Philadelphia, pp 2170-2180, 1989.
11. Sherins RJ Olweny CLM Zeigler JL : Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination therapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 299 : 12-16, 1978.
12. Viviani S Santoro A Ragni G et al : Gonadal toxicity after combination therapy. Comparative results of MOPP vs ABVD *Eur J Cancer Clin Oncol* 21 : 601-605, 1985.
13. Whitehead E Shalet SM Blackledge G et al : The effects of Hodgkin's disease and combination therapy on gonadal function in adult male. *Cancer* 49 : 418-422, 1982.
14. Whitehead E Shalet SM Blackledge G et al : The effect of combination chemotherapy on ovarian function treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 52 : 988-993, 1983.