



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

118 171

**RADYOTERAPİ GÖREN BAŞ BOYUN TÜMÖRLÜ HASTALARDA
OLUŞAN AKUT VE KRONİK KSEROSTOMİNİN AMİFOSTİN İLE
AZALTILABİLİRLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Beste Melek ATASOY

UZMANLIK TEZİ

118171

DANIŞMAN

Y. Doç. Dr. Meriç ŞENGÖZ

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**İSTANBUL
2002**

TEŞEKKÜR

Dört yılı aşkın bir zaman eğitimimi sürdürerek bulunduğum günlerimi büyük bir keyifle hatırlayacağım Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne; klinik nezdinde, bilgisi ve tecrübesiyle bana ışık tutan hocam Y.Doç.Dr.K. Meriç ŞENGÖZ'e, tez çalışmam ve eğitimimdeki emeğini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim Y.Doç.Dr.M Ufuk ABACIOĞLU'na, destekleriyle her zaman yanımda olduklarını hissettiğim Uzm.Fiz.Öznur ŞENKESEN'e ve Uzm.Fiz.Zeynep İŞBAKAN'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan ve tekniker arkadaşlarıma tek tek teşekkür ederim.

Bu tezin ortaya çıkmasında katkılarından dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr.T. Yusuf ERDİL'e ve Uzm.Dr.Fuat DEDE'ye, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Y. Doç.Dr.Nural BEKİROĞLU'na, başta Uzm.Hem.Ayla KARAMANOĞLU olmak üzere Gül Genç Tedavi Ünitesi hemşirelerine ve çalışmaya dahil olan hastaların hepsine ayrıca teşekkür ederim.

Beni yetiştiren aileme hürmet ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Beste Melek ATASOY

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
5. GEREÇ ve YÖNTEM	10
6. BULGULAR	14
7. SONUÇ	18
8. TARTIŞMA	19
9. KAYNAKLAR	21

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada baş boyun bölgesine radyoterapi gören hastalarda tedaviye bağlı gelişen ağız kuruluğunun azaltılmasında amifostin isimli ilacın yerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2000-Mart 2001 tarihleri arasında histopatolojik olarak karsinoma tanısı almış, sağkalım beklentisi 12 ay ve üzeri, Karnofsky performans skoru (KPS) 70 ve üzeri olan baş boyun bölgesi tümörlü toplam 7 hasta incelendi. Hastaların biri hariç hepsi erkekti. Medyan yaş 57(37-67)'di. Hastalar amifostin alan ilaç grubu (n=3) ve almayan kontrol grubu (n=4) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Amifostin alanlara ilaç, her tedaviden 30 dakika önce 200mg/m² doz hesabı ile 10-15 dakika içinde intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı. Radyoterapi her iki gruba da fraksiyon başına 1.8-2 Gy'lik doz ile, günde tek fraksiyon haftada toplam 5 fraksiyon olacak şekilde verildi. Buna göre medyan doz 60(60-70) Gy'di. Hastalara tedavi başlamadan hemen önce (tedavi başı) ve 1. ve 6. ay muayeneleri sırasında ağız kuruluğu değerlendirme anketi, uyarılmış ve uyarılmamış tükürük miktarı tayini, tükürük bezi sintigrafisi (TBS) yapıldı. Bu inceleme sonuçlarının zaman içerisindeki değişimlerine bakılarak değerlendirmeye gidildi.

Bulgular: Her iki grupta tedavi başındaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ve gruplar homojendi (p<0.05). Kontrol grubunda tedavi başı değerlerine göre 1. ve 6. ay değerleri, anket skoru, tükürük miktarı (uyarılmış ve uyarılmamış) ve TBS % boşalım oranları anlamlı şekilde daha kötüydü (p< 0.05). İlaç kolunda sözü edilen her üç incelemede de zaman içerisinde herhangi bir değişim izlenmedi (p>0.05).

Sonuç: Amifostin grubundaki hastalarda gerek subjektif ve gerekse objektif değerlendirmede 1. ve 6. ay incelemelerde tedavi başına göre tükürük miktarındaki azalma anlamlı değildir. Bulgular literatürdekine benzer şekilde izlenmekle beraber hasta sayısı ve takip süresi sınırlıdır. Daha geniş prospektif randomize çalışmaların artması ve uzun dönem takiplerin yapılması gerekmektedir.

Kserostomi, Amifostin, Radyoterapi, Baş ve Boyun kanseri.

2. SUMMARY

ASSESSMENT OF WHETHER AMIFOSTINE DOES MINIMIZE ACUTE AND LATE XEROSTOMIA ON HEAD AND NECK CANCER PATIENTS RECEIVED RADIOTHERAPY

Purpose: The aim of this study was to determine whether amifostine could minimize xerostomia induced by radiotherapy in patients with head and neck cancer.

Materials and Methods: Between August 2000 and March 2001 7 patients with histopathological diagnosis of carcinoma of head and neck cancer were entered the study. The Karnofsky performance status was 70 and more and survival expectance was 12 months and more. All the patients were male except one. The median age was 57(37-67). Patients were randomized to receive conventional radiotherapy (RT) (1.8-2 Gy fractions, 5 days weekly) with or without amifostine. Amifostine (200mg/m²) was administered 30 min before each fraction in 10-15 min intravenously. The median dose was 60(60-70) Gy. Before the beginning of RT, and after the first and sixth months completion of RT symptoms were showed with xerostomia spesific questionnaire (XSQ), salivary gland scintigraphy and stimulated and unstimulated salivary collection.

Results: There was no significant difference between the groups before RT ($p < 0.05$). In the control group of patients the quantity of saliva secreted, wash-out rate of scintigraphy and the score of XSQ were significantly worse between first and sixth months control than they were in the beginning of RT ($p < 0.05$). In the amifostine group patients there were no significant difference in all results between before and the first and sixth months after RT ($p > 0.05$).

Conclusion: There has not been significant lessening amount of salivary secretion with the patients received amifostine first and sixth months. However, the number of patients and the follow-up were limited. Futhermore more prospective randomized studies are needed for along term follow-up results to evalute the efficacy.

Xerostomia, Amifostine, Radiotherapy, Head and Neck cancer.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Baş boyun bölgesi tümörlerine uygulanan radyoterapiyi takiben tedavi alanı içinde kalan tükürük bezlerinin etkilenmesi sonucu erken dönemde ortaya çıkan ve kalıcı özelliği ile morbiditeye yol açan tükürük salgı miktarındaki azalma (ksrostomi), öteden beri bilinmektedir. Yutmayı, çiğnemeyi ve konuşmayı kolaylaştırıcı ve sindirime yardımcı olucu özelliklerinin yanı sıra ağız içini mevcut patojenlerin tahrip edici etkisinden koruyan tükürüğün azalması, hastanın sadece hayat konforunu olumsuz yönde etkilemekle ve ağız hijyenini bozmakla kalmayıp, gelişen toksisite sebebiyle tedavi sırasında verilen aralara bağlı olarak toplam tedavi süresinin uzaması sonucu hastalığın kontrolünü de güçleştirmektedir.^{34,35,42,43,47}

Radyasyonun belirtilen toksik etkilerini azaltmak için denenen ilaçların,^{12,20,22} yöntemlerin^{13,23} ve radyoterapi tekniğindeki gelişmelerin^{14,15,16,18} kabul edilmiş ilerlemeleri olsa da, henüz tam anlamıyla istenen sonucu sağladıkları söylenemez.

Soğuk savaş döneminde nükleer silah tehdidine karşı üretilen ve yıllar sonra sitoprotektif etkisinden yararlanmak amacıyla onkolojide kullanılmaya başlanan amifostin, son zamanlarda asıl keşfedilme sebebi olan radyoprotektif etkisi ile gündeme gelmiştir. Yapılan klinik çalışmalarla tedavi öncesi verildiğinde tükürük bezlerinde birikerek normal dokuyu radyasyon hasarından koruduğu ve ağız kuruluşunu azalttığı gösterilmiştir. Bahsi geçen yayınların ardından benzeri araştırmalar da hız kazanmıştır.^{1,2,24,27,31}

Bu çalışmada, radyoterapinin bir numaralı hedefi olan minimum toksisite ile maksimum tümör kontrolü prensibinden yola çıkılarak baş boyun bölgesi tümörlerine uygulanan radyoterapiye bağlı tükürük bezlerinde meydana gelen hasarın azaltılmasında amifostinin yeri araştırılmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

Her yıl bütün dünyada baş boyun bölgesi kanserli 500.000'den fazla yeni hasta rapor edilir. Bu hastaların yaklaşık 40.000'ni Amerika Birleşik Devletleri'ndedir ve 12.000'ni hastalık nedeniyle aynı yıl içinde kaybedilir. Radyoterapi, bu bölgeden köken alan malign tümörlerin tedavisinde hem tek başına, hem de diğer tedavi yöntemleri ile birlikte yerini almıştır. Ancak bu tedavinin, tat duyusunda değişme, mukozit, ağız içi infeksiyonları, dişlerde çürüme, trismus ve osteonekroz gibi yan etkileri olduğu da bilinmektedir. Tümör kontrolünün artırılması amacı ile sözü edilen bölge tümörlerinin radyobiyojik özellikleri dikkate alınarak yeni doz ve fraksiyonasyon şemaları ve kemoradyoterapi rejimlerinin yanında, radyoduyarlılaştırıcı ajanlar da çalışılmaya başlanmış, bütün bunlar erken ve geç dönem yan etkilerdeki artışı beraberinde getirmiştir. Bunlardan biri, tedavi sonrası hastanın hayat kalitesini de fazlasıyla etkileyen ağız kuruluşudur.^{8,9,30,31,42,43,47}

4.1.1. TÜKÜRÜK BEZLERİ VE TÜKÜRÜĞÜN ÖZELLİKLERİ

Tükürük bezleri majör ve minör olarak ikiye ayrılırlar. Majör bezler parotis, submandibular ve sublingual bezlerdir. Tüm tükürük salgısının %55-70'inden sorumludurlar. Parotis ağırlıklı olarak seröz salgı yapar. Buna karşılık submandibular ve sublingual bezlerin salgısı serö-müköz özelliktedir. Uyarı durumunda parotis bezi salgı üretiminde ön plana çıkarken, submandibular ve sublingual bezler daha çok istirahatte görev alırlar. Minör bezler ise oral ve farengeal bölgeye dağılmış durumdadır, müköz salgı yaparlar.³²⁻³⁴

Tükürük salgısı içerdiği protein, enzim, elektrolit ve organik moleküllerle oral homeostazisin sağlanmasında önemli rol oynar. Tükürük salgılanması bezlerdeki muskarinik reseptörlerin kolinerjik stimülasyonu sonucu olur. Günlük ortalama salgı üretimi 1.5 litre ve ortalama salgı üretim hızı 0.3-0.5 ml/dakikadır. Uyarılmayla bu hız 2 ml/dakikaya kadar çıkar.^{34,43}

Tükürük bezlerinin salgı fonksiyonu, tükürük salgısının bazal (uyarılmamış) ve uyarılmış halde toplanması ile değerlendirilebilir. Bunun için parotisin ağız içine açıldığı kanalın önüne yerleştirilen özel düzenden yararlanılır.^{29,49} Bu tekniğin uygulanmadığı durumlarda tüm tükürük salgısı da toplanabilir.

Parotis ve submandibular bezin fonksiyonunu göstermede kullanılan bir diğer yöntem teknesyum-99m perteknetat tükürük bezi sintigrafisidir.^{19,21} Burada bezin boşalım fonksiyonu değerlendirilerek radyasyon hasarı objektif olarak ölçülür. Vadés Olmos ve ark.⁵⁴ boşalım fonksiyonunun majör bezlerde radyasyona karşı en hassas, muhtemelen de ilk cevap olduğunu belirtmektedirler. Geç dönemde buna tutma fonksiyonundaki bozukluk da eklenmektedir.

Hastanın belli bir skala yardımıyla doldurduğu, semptomlara göre hazırlanmış anket formları da tedavinin başında ve tedavi bitimini takip eden aylarda uygulanarak ağız kuruluşunun değerlendirilmesine yardımcı olur.^{19,47,53}

4.1.2. AĞIZ KURULUĞU (KSEROSTOMİ)

Uyarılmamış tüm tükürük salgısı miktarının 0.1 ml/dakikanın altına inmesi ağız kuruluğu tanısı koydurur. Bu durumda oral kavite pH değeri aside doğru kayar, tükürükteki elektrolit dengesi bozulur, sekretuar IgA azalır, patojen bakterilerin üremesi, dişlerde demineralizasyon ve çürüme kolaylaşır.^{30,43} Kuruluk yeme, çiğneme, yutma sırasında güçlük yaratır, hastanın beslenme ve istirahatte sık sık ağzını ıslatmasını gerektirir. Sosyal hayatına etki edebilir ve özellikle geceleri hastayı uykudan uyandıracak şiddette rahatsızlık verebilir.^{19,32,47}

Radyasyona bağlı tükürük salgısında azalma ilk defa 1911'de Bergonié ve Spéder tarafından tarif edilmiştir.³⁵ Sonraları daha çok parotis bezi üzerinde yoğunlaşan çalışmalarla parankimde ve destek dokuda erken dönemde gelişen inflamasyonun yerini zamanla sekretuar asinüslerdeki kayıp, fibrosis ve atrofinin aldığı gösterilmiştir.⁵² Shannon ve ark.⁴⁴ 225 cGy'lik tek fraksiyon radyoterapi sonrası parotislerin tükürük salgısında belirgin düşüş olduğunu; Burlage ve ark.³² ise gerek parotis ve gerekse diğer majör bezlerde hasarın büyük kısmının ilk 2 hafta içinde meydana geldiğini, tükürük salgısının tedavi başı değerlere göre % 80 nisbetinde azaldığını bildirmektedirler. Aynı çalışmada submandibular ve sublingual bezlerin önceki çalışmalarda⁴⁸ belirtildiği gibi erken dönem radyasyon hasarına karşı parotis bezinden daha dayanıklı olmadığı, en az onun kadar hasarlandığı ifade edilmektedir.

Parotis birbirine paralel fonksiyonel subünitelerden meydana gelen bir organ olması nedeniyle kritik bir hasar noktasına kadar fonksiyonunu hiç zarar görmemiş gibi sürdürebilir. Bu sebeple bezin ne kadarlık kısmının radyasyon aldığı ve buraya hangi dozun verildiği önemlidir. Eisbruch ve arkadaşlarının⁴⁹ belirttiğine göre tüm bezin alan içinde kaldığı durumlarda bu eşik doz uyarılmamış bezde 24 Gy, uyarılmış bezde ise 26 Gy'dir. Bu dozların altında radyasyon verildiğinde bezde 12 aylık takip ile tedavi öncesi değerlere dönmek mümkün görünmekte ancak belirtilen dozlar aşıldığında tükürük salgısı ölçülemeyecek kadar azalmaktadır.

Ağız kuruluğunu engellemek için literatürde bugüne kadar denenilen ilaçların sayısı 400'ün üzerindedir.⁵³ Bunlar arasında pilokarpini^{12,22} ve yapay tükürük salgısını (Xialine)²⁰ saymak mümkündür. Jellema ve ark.²⁰ yapay tükürük kullandıkları ve sonucu anketle değerlendirdikleri 30 hastada ağız kuruluğunda plaseboya göre hiçbir değişiklik bulamazken anlamlı tek farkı konuşma sırasında yaşanan güçlüklerdeki azalma olarak kaydetmektedirler.

Brizel ve arkadaşlarının²⁶ son yapılan American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) 2001 toplantısında sundukları baş boyun tümörlü hastalarda kemoradyoterapi sırasında insan rekombinant keratinosit büyüme faktörü (KGF) kullandıkları çalışmaları, ağız kuruluğunda belirgin düzelme sağlandığını göstermesi bakımından ilerisi için umut vaat eden araştırmalara örnektir.

Akupunktur gibi alternatif tıbbi ilgilendiren yöntemlerin yanında cerrahi olarak submandibular bezin radyasyon alanı dışında bırakıldığı koruyucu yöntemler de denenilenler arasındadır. Johnstone ve ark.²³ pilokarpine rezistan 18 hastadan 16'sında akupunktur ile değerlendirme anketine göre semptomlarda iyileşme olduğunu ifade

etmektedirler. Naresh Jha ve ark.¹³ ise tedavi öncesi submandibular bezleri cerrahi olarak alan dışına almakla 7 hastada ağız kuruluşunu önlemenin yanında mukozitin derecesinde de azalma bildirmektedirler.

Son yıllarda gelişmiş radyolojik tanı yöntemleri tedavi planlaması esnasında kullanılmaya başlanmış, bunun yanında teknolojiye ilerlemelerle hedef dokuya istenen doz verilirken, aynı alanda bulunan normal dokuların olabildiğince korunduğu yeni sistemler geliştirilmiştir. Roesink ve ark.¹⁴ ağız kuruluşunun şiddetini azaltmada önemli yeri olan bezin radyasyon alan volümünü doğru tespitinin, bilinen anatomik noktaların ve direkt grafilerin yardımından çok, bilgisayarlı tomografi ile mümkün olduğunu söylemektedirler. Chao ve ark.¹⁸ ise IMRT (intensity modulated radiotherapy) tekniği kullanarak baş boyun bölgesi tedavisi yaptıkları çalışmalarında geç dönem grad 2 ağız kuruluşunun %17-30 olduğunu göstermektedirler. Aynı çalışmada konvansiyonel tekniikle radyasyon alan grupta bu değer %75-80'dir ve aradaki fark anlamlıdır. Eisbruch ve arkadaşlarının¹⁶ 15 baş boyun tümörlü hastada üç boyutlu konformal planlama tekniği ile yaptıkları tedavi sonunda standart alanlarla yapılan tedaviye göre karşı taraf parotisinde en belirgin olmak üzere aynı taraf parotisi dışında bütün tükürük bezlerindeki ortalama dozları anlamlı olarak düşük hesaplamışlardır. Ancak 1-3 ay uyarılmış ve uyarılmamış tükürük salgısı ölçümlerinde farklılık yoktur.

4.2. AMİFOSTİN

4.2.1. FARMAKO-KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Amifostin (etanetiyol, 2-(3-aminopropil) amino-, dihidrojen fosfat (ester)), bir inorganik tiyofosfattır. 1950'lerde Amerika Birleşik Devletleri'nde nükleer savaş tehdidine karşı Anti-Radyasyon İlaç Geliştirme Programı çerçevesinde Walter Reed Askeri Araştırma Enstitüsü'nde geliştirilmiş ve 4400 kimyasal madde arasından en az toksik olduğuna karar verilerek kullanılmak üzere seçilmiştir. Kod adı WR-2721 olan amifostin, dokularda membrana bağlı alkalin fosfataz ile defosforile olarak aktif metaboliti WR-1065'e dönüşür. Oluşan metabolit dokular tarafından hızla alınan ve sitoprotektif etkiden sorumlu olan metabolittir. Kendisi de bir aktif metabolit olan WR-33278'e okside olarak etkisini kaybeder. WR 1065'in dokudaki yarı ömrü tam olarak bilinmemekte ve dokudan dokuya değişebilmektedir. Protektif etkiden sorumlu olan, serbest sülfidril grubudur. Bu etkiyi, normal hücre DNA'sında hasar ve kırıklar meydana getiren serbest radikalleri, alkile edici ve platinyum bazlı sitostatik ajanlar tarafından oluşturulan karbon iyonlarını ortadan kaldırarak yaptığı düşünülmektedir. Amifostinin normal dokuyu tercih etmesi birkaç faktörle açıklanmaktadır. Bunlardan biri, aktif metaboliti olan WR-1065'e dönüşümünü sağlayan membran pH bağımlı alkalin fosfatazın, normal hücrelerde daha fazla ve aktif durumda bulunması, diğeri ise amifostinin doku içine girmek için normal hücredeki aktif transport sistemini kullanmasıdır. Normal dokulardaki kanlanmanın ve mikroçevre pH değerinin malign hücrelerdekine nisbetle daha yüksek olması da sözü geçen özelliklere yardımcı faktörlerdir.¹⁻⁷

Amifostin, enjekte edildiği andan itibaren plazmada 1 dakikadan az sürede yıkılır. Eliminasyon yarı ömrü 8 dakikadır. Uygulamayı takiben 6. dakikada ilacın

%10'undan azı plazmada bulunur. İntravenöz infüzyondan 5-8 dakika sonra aktif metaboliti olan serbest tiyol kemik iliğinde gösterilmiştir.⁴

Baş boyun tümörlü hastalarda radyoprotektif dozu ve uygulaması her tedaviden 15-30 dakika önce 200mg/m²'lik doz hesabı ile hızlı infüzyon şeklindedir. Başlıca yan etkileri uygulama sırasında ortaya çıkan hipotansiyon, bulantı ve riskli hastalarda uygulamaları takiben gelişen hipokalsemi ve cilt döküntüsüdür.⁴ Hipokalsemik etkinin ilacın paratiroid bezlerinden parathormon salınımını bloke etmesiyle gerçekleştiği bildirilmiştir.¹¹ Cilt döküntüsünü toksik epidermal nekrolizis (TEN) şeklinde rapor eden yayınlar vardır.¹⁰ Anlatılan yan etkilerden dolayı infüzyon sırasında kan basıncı ve bulantının takibinin yanında fraksiyone radyoterapide olduğu gibi çok sayıda uygulanacağı durumda kan kalsiyumunun periyodik olarak ölçümü gerekmektedir.⁴⁻⁶

4.2.2. PRE-KLİNİK VE KLİNİK ÇALIŞMALAR

İlk defa 1976'da Utley ve ark.³⁶ tarafından amifostinin yüksek dozda verildiğinde sıçan parotisinde biriktiği gösterilmiş, bu çalışmayı Sodicoff ve arkadaşlarının^{36,37} ilacın sıçan parotisinde radyasyon hasarına karşı hem akut hem de kronik dönemde koruyucu etkisinin olduğunu gösteren yayınları takip etmiştir. Sonraki yıllarda amifostinin tükürük bezleri üzerinde radyoprotektif etkisini gösteren deneysel çalışmaların sayısında artış olmuş;^{38,39} ilaç ilk defa Takahashi ve ark.⁴⁰ tarafından radyoterapi gören baş boyun tümörlü hastalarda kullanılmış ve ⁶⁷Ga (galyum) sintigrafisine göre tükürük bezlerindeki geç dönem hasarı azalttığı bildirilmiştir. McDonald ve ark.²⁵ 9 hasta üzerinden gerçekleştirdikleri ilk faz I çalışma ile her tedaviden 15-30 dakika önce 100 mg/m² doz hesabı ile verdikleri amifostinin ağız kuruluğunu azalttığını göstermişlerdir.

Büntzel ve ark.⁴¹ evre III ve IV baş boyun bölgesi tümörlü 39 hastada yaptıkları faz II çalışmada standart radyoterapi şeması ile birlikte 1-5 ve 21-25. günler arasında 70 mg/m² karboplatin vermişler ve amifostini de protokollerine kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi uygulanan günlerde karboplatin verilmesinden hemen önce 15 dakikalık infüzyonla 500 mg/gün doz hesabı ile eklemişlerdir. Tek başına kemoradyoterapi uygulanan 14 hastanın hepsinde grad 2 ve üzeri ağız kuruluğu gelişirken aynı toksisite amifostin alan 25 hastadan 3 tanesinde gözlenmiştir (p=0.0001). 24 ay sonraki kontrollerde bu dönem içinde takip edilen 28 hastadan grad 2 ve üzeri ağız kuruluğunun amifostin kolundakilerde % 17 diğer grupta % 55 (p=0.05) olduğu bulunmuştur.

Brizel ve arkadaşlarının²⁶ yaptığı 315 skuamöz hücreli karsinoma tanısı almış baş boyun bölgesi tümörlü hastayı kapsayan faz III çalışma, 200 mg/m² doz hesabı ile her tedavi öncesi verilen amifostinin akut gelişen grad 2 ve üzeri ağız kuruluğu insidansını % 78'den % 51'e (p<0.0001), tedaviden 1 yıl sonra yapılan değerlendirmelerde de geç dönem ağız kuruluğu insidansını % 57'den % 34'e indirdiğini (p=0.002) göstermiştir. Uyarılmamış tükürük miktarında amifostin kolundaki hastalarda anlamlı fark bulunmuştur (p= 0.004).

Aynı çalışmanın 303 hasta ele alınarak yapılan anket sonuçlarının incelenmesinde gerek erken (tedavinin 4.haftası ve tedavi sonrası 1. ay) ve gerekse geç (7. ay ve 11. ay) anket skorları amifostin alanlarda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (p< 0.005).⁵³

Literatürde amifostinin baş boyun bölgesi radyoterapisi sırasında oluşan mukozite etkisini inceleyen yayınlar da göze çarpmaktadır. Trog ve ark.⁴⁶ konvansiyonel şema ile 60-66 Gy radyoterapi ile eş zamanlı 250mg/m² haftalık devamlı infüzyon şeklinde uyguladıkları 5-florourasil tedavisinin yanında her fraksiyondan önce 300mg/m² intravenöz amifostin vermişler ve akut mukoziti değerlendirmişlerdir. Buna göre tedavi sonunda kontrol kolunda grad 3 mukozit % 58, grad 4 mukozit %17 oranında görülürken amifostin kolunda grad 3 mukozit oranını % 33 olarak bildirilmiştir. Bu kolda grad 4 mukozite hiç rastlanmamıştır. Sonuçlar 60 Gy'in altında doz alanlarda istatistiksel olarak anlamlıdır.

Wagner ve ark.⁵⁵ 200mg/m²/gün intravenöz amifostin verilen baş boyun tümörlü hastalarda mukozitin devam süresinin ilaç kolunda daha az olduğunu bulmuşlardır (p=0.02).

Bourhis ve ark.⁹ ise hiperfraksiyone olarak tedavi ettikleri ve medyan 63.3 Gy verdikleri evre IV baş boyun tümörlü 26 hastada, her fraksiyondan önce 150mg/m² amifostini intravenöz yolla denemişlerdir. Mukozitin derecesinde ve devam süresinde anlamlı düşüş buldukları (p=0.003) çalışmalarında hastalardaki nazogastrik tüp kalış süresinin de amifostin verilenlerde kontrol kolundaki 2.5 aya karşılık 1 ay olduğunu vurgulamaktadırlar (p< 0.01).

Ağız kuruluğu ile birlikte mukozitin ve yutma güçlüğünün incelendiği bir çalışma da Antonadou ve arkadaşlarına⁴⁵ aittir. Amifostinin, karboplatin (90mg/m²/hafta) ile eş zamanlı radyoterapi alan baş boyun tümörlü 50 hastada 300mg/m²'lik doz ile intravenöz verildiği bu çalışmada tedavi amifostin kolunda daha kısa sürmüştür (p=0.013). Haftalık değerlendirmelerin yapıldığı çalışmada 3. haftada grad 2 mukozit %9 (p<0.0001), 5. haftada da grad 4 mukozit % 4.5 (p=0.0006) olmak üzere amifostin kolunda düşüktür. Benzer sonuçlar yutma güçlüğü için de geçerlidir. 3 aylık takipte grad 2 ağız kuruluğu ilaç kolunda % 27, kontrol kolunda da % 73.9 olarak bildirilmektedir (p=0.0001).

Rudat ve ark.³¹ yaptıkları çalışmada amifostin verilen hastalarda tükürük salgısı ile diş sağlığı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Radyoterapiden 1 yıl sonra değerlendirilen toplam 35 hastanın, tedavisi 200 mg/m² amifostin ile yapılmış olan 17'sine bakıldığında 15'inde tedavi başına göre diş sağlığında herhangi bir kötüleşme yoktur. Buna karşılık kontrol grubunda bu oranın 7/18 olduğu bildirilmektedir (p= 0.015). Aynı incelemede 1. yıldaki uyarılmamış tükürük salgısı miktarı amifostin kolunda başlangıca göre değişmemiş (p=0.015) ancak bu değerin kontrol kolu ile anlamlı farkının olmadığı belirtilmiştir (p= 0.08).

İlacın çok sayıda fraksiyon sırasında her defasında intravenöz yoldan verilme güçlüğünü aşmak amacıyla deri altı yolundan verilmesi çalışmaları ve diğer organ ve bölge tümörlerinin radyasyonla tedavisi sırasında kullanılması gayretleri devam etmektedir.^{28,51} Buna Koukourakis ve arkadaşlarının²⁸ 60 toraks, 40 baş boyun ve 40 pelvik tümörlü radyoterapi gören hastada Amifostini deri altı yolundan 500 mg'lık doz ile her fraksiyondan 20 dakika önce vererek her bölgede ayrı ayrı değerlendirme yaptıkları çalışma gösterilebilir. Araştırmacılar bu çalışmada amifostin kolunda hem farengeal, özefagial ve rektal mukozitte hem de toksisite nedeniyle verilen tedavi

aralarında azalma gözlemişlerdir ($p<0.04$). Koukourakis⁵¹ hipofraksiyone akselere radyoterapi şeması ile tedavi edilen 72 meme tümörlü hastada her tedaviden önce 1000mg intravenöz amifostin verdiği bir diğer çalışmada akut gelişen cilt toksisitesinde anlamlı şekilde azalma gördüğünü bildirmektedir ($p<0.0001$).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Komitesi'nin B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK-051 sayılı izni ile gerçekleştirildi. Bütün hastalar çalışmaya girmeden önce bilgilendirildi ve kendilerinin yazılı onayı alındı. Buna göre Ağustos 2000-Mart 2001 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na baş vuran baş boyun tümörü tanısı almış toplam 7 hasta çalışmaya alındı. Tedavileri kabul edilen endikasyonlar ışığında standart tedavi alanları ve doz şemalarında hiçbir değişiklik olmaksızın yapıldı. 6 MV foton enerjisi ve uygun elektron enerjileri (6, 9 ya da 12 MeV) kullanılarak boyun lenfatikleri karşılıklı iki yan alandan, supraklavikuler bölge tek ön alandan 45-50 Gy radyoterapi gördü. Gerektiğinde primer tümör lojunda veya insizyon hattında küçültülmüş alanlarla 60-70 Gy'lik doza çıkıldı. Hastaların hepsinde, çalışma sonunda değerlendirilecek olan tükürük bezlerinden minör olanlarının ve majör olanlarından submandibular bezlerin tamamı, parotisin ise, nazofarenks ve oral kavite tümörlü hastalarda tamamı, boyun lenfatiklerinin ışınlandığı hastalarda en az yarısı tedavi alanına girdi.

Hastalar protokol gereği amifostin alan ve almayan olarak iki gruba randomize edildi. Birinci gruptaki 4 kontrol hastasına amifostin verilmezken, ikinci grupta yer alan 3 hastaya amifostin, radyoterapinin başladığı günden itibaren her tedavi günü intravenöz yoldan 200mg/m² doz hesabı ile radyoterapidenden 30 dakika önce 10-15 dakika süren hızlı infüzyon şeklinde verildi. Kontrol kolundaki hastalar herhangi bir uygulamaya maruz kalmadan, amifostin kolundaki hastalar ilaç uygulamasının bitiminden itibaren 15 dakika içinde tedaviye alındılar. Her iki gruptan elde edilen sonuçlara göre değerlendirmeler yapıldı.

5.1. OBJEKTİF DEĞERLENDİRME

Objektif değerlendirmede tükürük miktarı ölçümü ve tükürük bezi sintigrafisi (TBS) olmak üzere iki yöntem kullanıldı. Her iki yöntem de tedavinin başlamasından hemen önce (tedavi başında), radyoterapinin bitiminden itibaren 1. ve 6. aylarda olmak üzere toplam 3 defa yapıldı. Her tükürük bezine özel tükürük salgısı tayin etmenin teknik güçlüğü sebebiyle tüm tükürük miktarı ölçümü değerlendirmeye alındı.²⁹ Ölçümlerle bazal (uyarılmamış) ve uyarılmış tükürük salgısı elde edildi.

TBS ise parotis, submandibular ve sublingual bezleri tutan lezyonları değerlendirmek için kullanılan, hiçbir komplikasyonu ve kontrendikasyonu olmayan bir yöntem olarak bu çalışmada, endikasyon alanına giren baş boyun bölgesi radyoterapisi sonrasında değişen sekresyon fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla yer aldı.

5.1.1. TÜM TÜKÜRÜK MİKTARI TAYİN YÖNTEMİ

İnceleme sabah saatlerinde 09.00-12.00 arası 2 saatlik açlıktan sonra yapıldı. Hasta sakın bir odada oturtuldu ve birkaç dakika müddetle dinlendirildi. Uyarılmamış tükürük miktarı tayini öncesinde kendisinden ağzını su ile çalkalaması istendi. Akabinde 5 dakika süre ile hiç çiğneme hareketi yapmadan ve salgılanan tükürüğü

yutmadan, ağzında biriken tükürüğü 10 cc hacimli ve dereceli, üstünde huni bulunan cam tüpün içine tükürmesi istendi.

İşlem tamamlandıktan sonra hasta 10 dakika dinlendirildi. Ardından uyarılmış tükürük miktarı tayinine geçildi. Bunun için taze sıkılmış limon suyu (sitrik asit) kullanıldı. Dilin arkasına bir dil basacağı yardımı ile toplam 2 ml damlatıldı ve 1 dakika süre ile hastadan limon suyunu ağzında çalkalaması istendi. Süre dolunca hasta limon suyunu bir kaba tükürdü ve ağzında birikmeye başlayan tükürük salgısını yukarıda tarif edilen şekilde aynı sürede ikinci bir cam tüp içinde topladı. Toplama işlemi bittikten sonra biriken salgı cam tüplerin üzerinde yer alan derecelendirme yardımıyla ölçüldü ve sonuçlar kayıt edildi.

5.1.2. TÜKÜRÜK BEZİNİN SİNTİGRAFİK YÖNTEMLE İNCELENMESİ (RADYONÜKLİD SİYALOGRAFİ)

İnceleme literatürde belirtilene uygun şekilde yapıldı.²¹ Çekim öncesi 1 saat aç kalan hastaya yatar pozisyonda iken intravenöz yol ile 10 mCi (370 MBq) Tc-99m sodyum perteknetat gamma kamera altında enjekte edildi. Bunu takiben 64x64 matrikste 2'şer saniyelik 30, 60'şar saniyelik 329 dinamik görüntü elde edildi. Ardından hastanın ağzına yerleştirilen plastik bir tüp yardımı ile 2 ml limon suyu verildi ve kendisinden bunu ağzında tutması ve bir dakika sonra (10.dakikada) yutması istendi. Bu işlem limon suyu yardımıyla uyarılan tükürük bezlerinin wash-out (boşalım) fonksiyonunun değerlendirilmesi için yapıldı. Toplam çekim 30 dakika sürdü.

Çekim sonrası bilgisayar yardımı ile tükürük bezleri üzerinde çizilen ilgili alanlarından zaman-aktivite eğrisi çıkarıldı. Bu eğrideki uyarılma öncesi maksimum ilgi alanı (İA1) ve uyarılma sonrası minimum ilgi alanı (İA2) up-take (tutulum) değerleri bulunarak wash-out rate (% boşalım oranı) hesaplandı. Her hasta için tedavinin farklı dönemlerinde uygulanan incelemelerin birbiri ile karşılaştırılması sonucu fonksiyondaki değişimler değerlendirildi.

Hesaplamalar aşağıdaki formüle göre yapıldı:

$$\text{Boşalım Oranı (\%)} = \frac{IA1 - IA2}{IA1} \times 100$$

5.2. SÜBJEKTİF DEĞERLENDİRME

Ağız kuruluşunu değerlendirmek için hazırlanmış olan anket formu, objektif incelemelerin yapıldığı her görüşmede hastalara sorularak dolduruldu ve cevaplar puanlama sistemine göre kaydedildi.

Anket soruları ve soruların puanlama şekilleri aşağıda belirtildiği gibidir:

1-Ağız kuruluşunuz var mı?

- a) Yok
- b) Hafif şiddette
- c) Orta şiddette
- d) İleri şiddette

2-Yemek yerken su içmeniz gerekiyor mu?

- a) Hayır
- b) Evet, az miktarda
- c) Her lokmadan sonra
- d) Su içmeden hiç katı gıda alamıyorum.

3-Yanınızda su taşımanız gerekiyor mu?

- a) Hayır
- b) Nadiren
- c) Sık sık
- d) Sürekli

4-Tat alma duyunuz nasıl?

- a) Normal
- b) Yediğim bazı şeylerin tadını alamıyorum.
- c) Yediğim birçok şeyin tadını alamıyorum.
- d) Hiç tat alamıyorum.

5- Konuşurken ağız kuruluşu rahatsız ediyor mu?

- a) Hayır
- b) Ancak çok uzun süre konuşsam ağzımı ıslatmam gerekiyor.
- c) Her konuşmadan sonra ağzımı ıslatmam gerekiyor.
- d) Çok kısa konuşsam bile ağzımı ıslatmam gerekiyor.

6-Tedavi bittikten sonra tedaviden önce olmayan ağız içi ve diş problemi oldu mu?

- a) Hiç olmadı.
- b) Zaman zaman oluyor.
- c) Sürekli oluyor.
- d) Müdahale gerektiren diş rahatsızlığım oldu.

Puanlama: Her soru için

a	cevabı	=	0	Puan
b	cevabı	=	1	Puan
c	cevabı	=	2	Puan
d	cevabı	=	3	Puan

Genel sübjektif değerlendirme sonuçları minimum 0 puan (hiç şikâyeti olmayan) ve maksimum 13 puan (şikâyetleri çok şiddetli) olarak belirlendi.

5.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatiksel değerlendirmeler her üç yöntem için ayrı ayrı yapıldı. Bunun için TBS’de bulunan boşalım hızlarının % olarak oranları, tükürük salgısı miktarlarının ml/dakika cinsinden değerleri ve anket sorularının puanlama sonucu bulunan skorları kullanıldı.

Kontrol ve amifostin gruplarının hasta dağılımı açısından homojenitelerini karşılaştırmada tedavi başındaki değerler üzerinden Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Grupların kendi içlerinde zamana karşı değişimlerini göstermede Friedman testinden yararlanıldı. Friedman testi sonucunun kontrol grubunda anlamlı çıkması üzerine Dunn çoklu karşılaştırma testine geçildi.



6. BULGULAR

Çalışmaya sağkalım beklentisi 12 ay ve üzeri, KPS 70 ve üzeri, histolojik olarak karsinoma tanısı almış 18-70 yaş arası hastalar dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 57(37-67) idi. Bir kadın hasta dışında diğerleri erkekti. Kullanılan, günde tek fraksiyon, haftada toplam 5 fraksiyon, günlük 1.8-2 Gy doz hesabı ile uygulanan konvansiyonel radyoterapi şemasıydı ve medyan doz 60(60-70) Gy idi.

Her iki gruptaki hastalara ait özellikler Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	Kontrol (n= 4)	Amifostin (n=3)
Cinsiyet		
Kadın	0	1
Erkek	4	2
Yaş		
Medyan	50	62
Aralık	39-67	37-63
Tümör lokalizasyonu		
Nazofarenks	1	1
Larenks	1	2
Oral kavite	2	0
Evre		
IIB	1	0
III	2	2
IVA	1	1
Radyoterapi		
Primer	1	1
Postop	3	2
Toplam doz		
Medyan	60	61.2
Aralık	60-70	60-70

İki grup arasında tedavi başı değerleri ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu sonuca göre hastaların gruplara göre dağılımı homojendi.

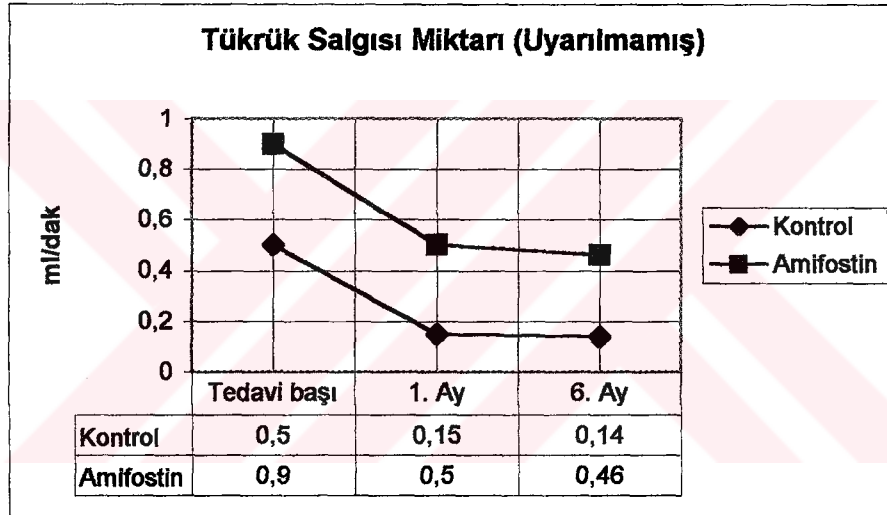
Grupların incelemelere göre karşılaştırılmasından elde edilen medyan ve p değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Grupların tedavi başı incelemelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

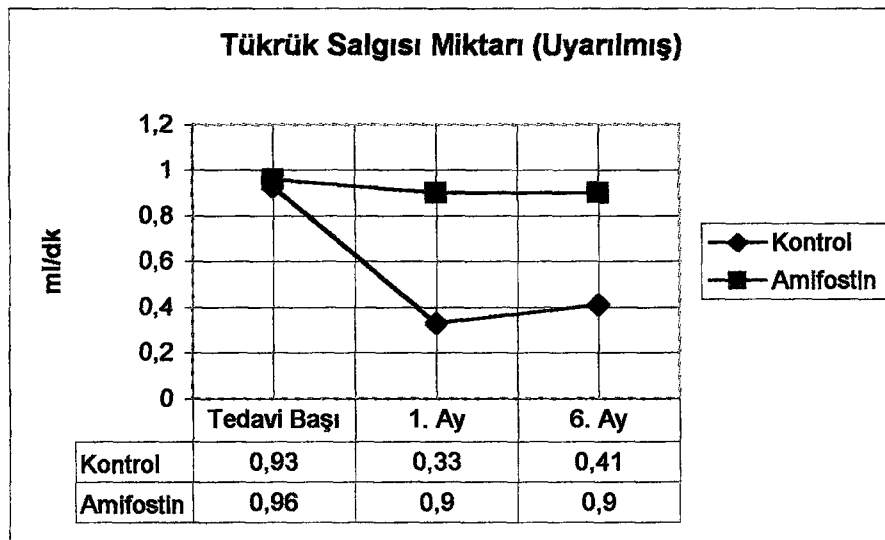
İnceleme	Kontrol medyan (aralık)	Amifostin medyan (aralık)	p
Anket Skoru	0 (0-1)	1 (0-2)	0,4
Tükürük salgısı (uyanılmamış)	0,51 (0,28-0,88)	0,90 (0,48-1,14)	0,228
Tükürük salgısı (uyanılmış)	0,93 (0,5-1,56)	0,96 (0,78-1,37)	0,857
% Boşalım Oranı (TBS)	35,821 (22,224-48,054)	18,790 (16,214-19,501)	0,06

Grupların tükürük salgısı açısından değerlendirilmelerinde kontrol grubunda 1. ve 6. ay sonuçlarında tedavi başına göre anlamlı azalma ($p<0.05$) olurken amifostin grubundaki değişiklik anlamlı değildi ($p>0.05$).

Grupların ayrıntıları şekil 1. ve şekil 2.'de gösterilmektedir.



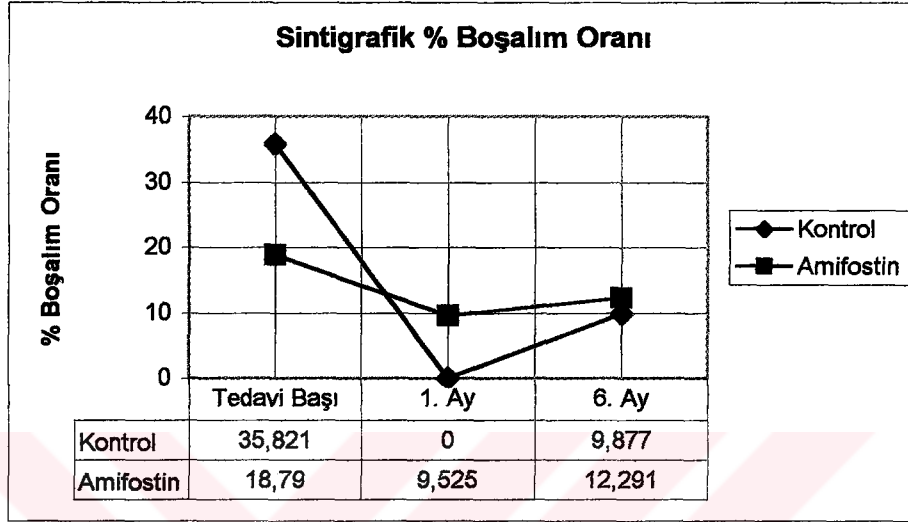
Şekil 1. Gruplardaki uyanılmamış tükürük salgısının zaman içindeki değişimi



Şekil 2. Gruplardaki uyanılmış tükürük salgısının zaman içindeki değişimi

TBS’de kontrol grubunun 1. ay ve 6. ay % boşalım oranları tedavi başına göre anlamlı olarak daha kötü bulundu ($p<0.05$). Amifostin grubunda ise aynı kötüleşme anlamlı değildi ($p>0.05$).

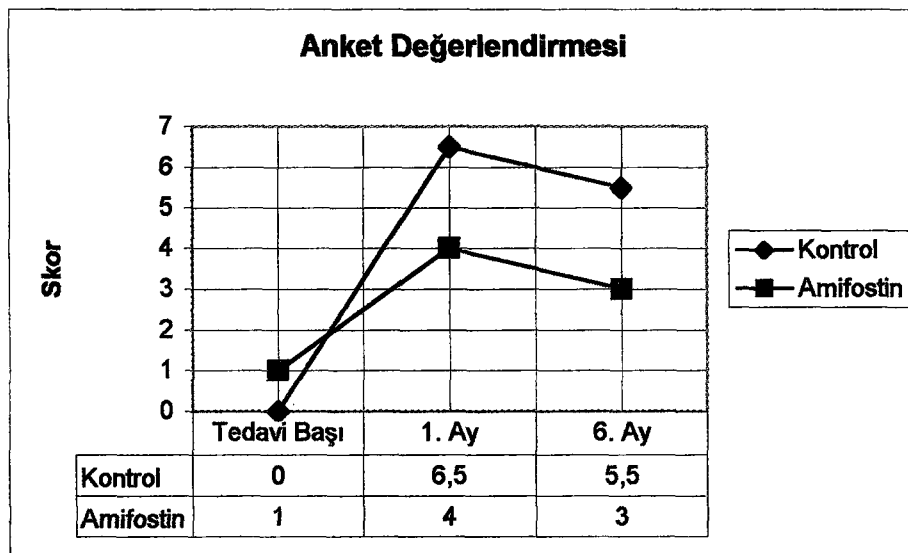
TBS ile ilgili grafik şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Gruplardaki sintigrafik % boşalım oranlarının zaman içinde değişimi

Kontrol grubunda tedavi başı anket skorları ile 1. ve 6. ay skorlarının karşılaştırmaları anlamlı olarak tedavi başında daha düşük bulundu ($p<0.05$). Amifostin kolundaki hiçbir değer tedavi başına göre anlamlı olarak farklı bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplardan elde edilen sonuçlar şekil 4’de belirtildiği gibidir.



Şekil 4. Gruplardaki anket skorunun zaman içindeki değişimi

Amifostin grubundaki hastalara ilacın verililişine dair bilgiler şu şekildedir:

1. hastaya toplam 30 fraksiyonda 60 Gy radyoterapi uygulandı. Tedavinin son haftasında yaygın cilt döküntüleri gözlemlendi. Dermatoloji konsültasyonu ile ilaç erüpsiyonu tanısı kondu ve son 5 tedavi sırasında ilaç verilmedi.

2. hastaya toplam 32 fraksiyonda 61.2 Gy radyoterapi verildi. Sistolik kan basıncında tedavi boyunca progresyon gösteren ve 25. tedaviden sonra başlangıç değere göre % 25'in üzerinde kaydedilen düşüş üzerine ilaç kesildi.

3. hasta ise toplam 35 fraksiyonda 70 Gy radyoterapi uygulandı. Teknik nedenlerle son 2 tedavi ilaç verilmedi. Hastanın 25. tedavisi sonrasında dermatoloji konsültasyonu ile ilaç erüpsiyonu tanısı alan hafif cilt döküntüleri oldu. Medikasyon ile tedavisine devam edildi.



7. SONUÇ

Bu çalışmada amifostinin tükürük bezlerini radyasyonun hasarına karşı korumadaki rolü araştırıldı. Baş boyun tümörü tanısı almış toplam 7 hastanın 3'üne amifostin her tedaviden önce 200 mg/m² doz hesabı ile verildi. Tedavi sonrası tükürük bezlerindeki erken dönem hasar 1. ayda, geç dönem hasar 6. ayda değerlendirildi ve sonuçlar tedavi başındaki değerlerle karşılaştırıldı. Buna göre kontrol kolunda erken ve geç dönem incelemelerde tedavi başına göre tükürük salgısında anlamlı azalma izlendi. İlaç kolunda ise tedavi başındaki inceleme sonuçları ile sonrakiler arasında anlamlı değişiklik görülmedi. Amifostin hastaların hepsinde radyoterapinin en az 25 fraksiyonu sırasında uygulandı. İlaç 1 hastada allerjik cilt döküntüsü ve 1 hastada verilışı sırasında kan basıncında % 25'den fazla düşme görülmesi üzerine kesildi.

8. TARTIŞMA

Malign hastalıklarda sağkalımı uzatmanın yanında hastanın tedavi sonrası hayat kalitesinin tedavinin bir parçası olarak düşünölmeye başlandığı günümüzde, radyoterapinin baş boyun tümörlerinin tedavisindeki tartışmasız yerini artık minimum toksisite ile radyoterapi yapılması prensibi almıştır. Tedavi alanında kalan ve hastalık bölgesi ile aynı dozu alan normal dokuların radyasyon hasarına karşı korunmasının hedef seçilmesiyle daha doğru ve hassas planlama teknikleri geliştirilmiş, buna normal dokuyu koruyacak yeni ilaç üretme projeleri de eklenmiştir.

Bu maksatla son yıllarda üzerinde özellikle durulmaya başlanan ilaçlardan biri olan amifostin, çalışmamızda tükürük bezlerini radyasyonun hasarına karşı korumadaki rolünü araştırmak üzere seçildi. İlaç baş boyun tümörü tanısı almış toplam 7 hastanın 3'üne her tedaviden önce 200 mg/m² doz hesabı ile verildi. Tedavi sonrası tükürük bezlerindeki erken dönem hasar 1. ayda, geç dönem hasar 6. ayda uyarılmamış ve uyarılmış tükürük salgısı toplanarak, ağız kuruluşuna özel hazırlanan anket soruları sorularak ve tükürük bezlerinin sintigrafik görüntölemesi yapılarak değeriendirildi. Sonuçlar tedaviden hemen önce aynı yöntemler kullanılarak elde edilen değerielerle karşılaştırıldı. Buna göre kontrol kolunda erken ve geç dönemde tükürük salgısında tedavi başına göre anlamlı azalma izlenirken aynı değerişiklik amifostin kolunda görölmeydi. Bu sonuç bugüne kadar yapılan hasta sayısı en geniş çalışma olan Brizel ve arkadaşlarının²⁷ 315 hastalık, amifostinle erken ve geç dönem ağız kuruluşunun anlamlı olarak azaldığını gösterdikleri çalışma ile uyumluydu. Ancak çalışmamızdaki hasta sayısı az ve takip süresi sınırlıydı. Bu nedenle sonuç ümit vaat etse de daha fazla hastayla daha uzun takipli araştırma yapılması gereği doğdu.

İlacın belirtilen en sık yan etkilerinden infüzyon sırasında oluşın kan basıncı düşüklüğü, her üç hastada da izlendi Bir hastada % 25'in üzerinde düşüş izlenmesi üzerine 25. tedaviden sonra uygulama durduruldu. Buna karşılık Brizel ve arkadaşlarının²⁷ çalışmasında bütün uygulamaların % 1'inden azında kan basıncı düşüklüğü kaydedilmişti. Tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar düşüş ise sadece 2 hastada görölmüşti.

Çalışmamızda 1 hastada hafif 1 hastada da tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeyde cilt döküntüleri göröldü. Literatüre baktığımızda Brizel ve arkadaşlarının²⁷ çalışmasında allerjik reaksiyonların 4'ü grad 3 olmak üzere toplam 12 hastada kaydedilerek nadir olarak rapor edildiğini gördük. Bourhis ve ark⁹ amifostini 300mg/m²/gün olarak verdikleri 26 hastalık çalışmalarında generalize eritemi 3 hastada gördüklerini ve bu nedenle ilacı kestiklerini bildirmekteydiler. Dorr ve Holmes⁵⁰ dozlam ile ilgili makalelerinde allerjik reaksiyonları %1'in altında ifade etmekteydiler. Atahan ve ark.¹⁰ ise 250mg/m²/gün şeklinde uyguladıkları amifostinle 2 hastada biopsi ile doğrulanın toksik epidermal nekrolizis (TEN) görmüşlerdi.

Literatürde ilacın koruyucu etkisini sadece normal hücrelerde değil tümör hücrelerinde de gösterdiğine dair yayınlar da görmekteyiz. Bu yayınların hemen hepsini Lindegaard ve Grau¹⁷ makalelerinde toplamışlardır. Burada amifostinin tümör protektif etkisinden birkaç şekilde bahsetmektedirler. Buna göre ilaçla ilgili yapılan ve tümör protektif özelliği gösterilen hayvan çalışmalarının eksik, yanlış ve hatta klinikle

uyumsuz kabul edildiğine işaret etmekte, ilacın enjekte edilmesinin ardından gözlenen hipotansif etkinin tümör hipoksisini arttırarak radyorezistansa neden olduğunu vurgulamaktadırlar. Normal dokuyu koruyucu özelliğin gösterildiği hayvan çalışmaları ise tümör yıkımının daha fazla olduğu büyük tümörde tek fraksiyonla yapılmıştır ve sonuçlar reoksijenasyon faktörünün işin içine dâhil olduğu multifraksiyone yapılan klinik tedavilere uygun değildir. Aynı yayında ilacın platin bazlı kemoterapötik ilaçları defosforile etmek suretiyle inaktif duruma getirdiğini gösteren sonuçlar da yer almaktadır. Sonuçta klinik olarak hem tümörü korumadığını hem de normal dokuyu koruduğunu gösteren yayınların kısıtlı olduğunu ve bir kısmının istatistiksel gücünün zayıflığını anlatmakta, çalışmaların uzun dönem takip sonuçlarının henüz belli olmadığına değinmektedirler. Bizim çalışmamızda amifostin verilen 3 hasta medyan 14 aydır takiptedir. Hiçbirinin primer tümör progresyonu veya metastatik yeni bir odağı düşündürülen bulgusu yoktur.

Radyoterapinin oral bölgede yarattığı toksisite ile baş etmek zor ve pahalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik ağız kuruluğunun 12 aylık maliyeti ortalama 2000 Amerikan dolarıdır ve bunun da % 75'lik kısmını diş sağlığı ile ilgili harcamalar oluşturur.⁵³ Hastanın konforunu artırma ve iş kaybını azaltma gereği de düşünüldüğünde ağız kuruluğunu engelleme önemi ortaya çıkar. Sağlıklı dokuda radyoproteksiyon sağlamayı amaçlayan çalışmamızda da bahsedilen yan etkinin aşılması hedeflenmiştir.

Sonuç olarak amifostinin radyoterapi gören baş boyun tümörlü hastalarda tükürük salgısını koruduğuna dair çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular mevcut literatürdekine benzer özellik göstermektedir; ancak hasta sayısı az ve takip süresi sınırlıdır. Konuyla ilgili prospektif randomize çalışmaların artması ve uzun dönem takiplerin yapılması gerekmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Peters GJ, van der Vijgh WJF. Protection of Normal Tissues from the Cytotoxic Effects of Chemotherapy and Radiation by Amifostine (WR-2721): Preclinical Aspects. *Eur J Cancer* 1995; Vol.31A, Suppl. 1: S1-S7.
2. Capizzi RL. Clinical Status and Optimal Use of Amifostine. *Oncology* January 1999.
3. Tannehill SP, Mehta MP. Amifostine and Radiation Therapy: Past, Present and Future. *Sem Oncol* 1996; Vol.23, No.4, Suppl.8: 69-77.
4. Ethyol® (amifostin) for injection. Prospectus.
5. Viele CS, Holmes BC. Amifostine: Drug Profile and Nursing Implications of the First Pancytoprotectant. *Oncology Nurs F* 1998; Vol.25, No.3: 515-523.
6. McCauley DL. Amifostine: A Novel Cytoprotective Agent. *Cancer Practice* 1997; May-June. Vol.5, No.3: 189-191.
7. Todd Wasserman. Radioprotective Effects of Amifostine. *Sem Oncol* 1999; Vol.26, No.2, Suppl. 7(April): 89-94.
8. Stupp R, Chung TDK, Collins SL. Head and Neck cancer. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS. *Clinical Oncology* 2nd ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2000.
9. Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B, Deutsch E, *et al.* A Randomized Study of Very Accelerated Radiotherapy With and Without Amifostine in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; Vol.46, No.5: 1105-1108.
10. Atahan İL, Özyar E, Şahin Ş, *et al.* Two cases of Stevens-Johnson syndrome: toxic epidermal necrolysis possibly induced by amifostine during radiotherapy. *British J Dermatology* 2000; 143: 1072-10723.
11. Capizzi RL, Schein PS. Chemo and Radiation Protection with Amifostine. *Advances in Biosciences* 1994; Vol.94: 91-101.
12. Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, *et al.* Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpin: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol* 2000; Vol.55 No.3: 233-239.
13. Naresh Jha, Seikaly H, McGraw T, Coulter L. Submandibular Salivary Gland Transfer Prevents Radiation-Induced Xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; Vol.46, No.1: 7-11.

14. Roesink MJ, Terhaard CHJ, Moerland MT, van Iersel F, Battermann J. CT-based parotid gland location: implications for preservation of parotid function. *Radiother Oncol* 2000; Vol. 55, No.2: 131-134.
15. Bratengeier K, Pfreundner L, Flentje M. Radiation techniques for head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2000; Vol.56 No.2: 209-220.
16. Eisbruch A, Marsh LH, Martel MK, Ship JA, *et al.* Comprehensive Irradiation of Head and Neck Cancer Using Conformal Multisegmental Fields: Assessment of Target Coverage and Noninvolved Tissue Sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; Vol.41, No.3: 559-568.
17. Lindegaard JC, Grau C. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector? *Radiother Oncol* 2000; Vol.57, No.2: 113-118.
18. Chao KSC, Majhail N, Huang C, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001; Vol.61, No.3: 275-280.
19. Eisbruch A, Kim HM, Terrel JE, *et al.* Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and- neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; Vol.50, No. 3: 695-704.
20. Jellema AP, Langendijk H, Bergenhenegouwen L, *et al.* The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study. *Radiother Oncol* 2001; Vol.59, No.2: 157-160.
21. Kosuda S, Satoh M, Yamamoto F, *et al.* Assessment of Salivary Gland Dysfunction Following Chemoradiotherapy Using Quantitative Salivary Gland Scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; Vol. 45, No.2: 379-384.
22. Rode M, Smid L, Budihna M, *et al.* The Effect of Pilocarpine and Biperiden on Salivary Secretion During and After Radiotherapy in Head and Neck Cancer Patients. *Int J Radiat Biol Phys* 1999; Vol. 45, No. 2: 373-378.
23. Johnstone PAS, Peng YP, May BC, *et al.* Acupuncture for Pilocarpine-Resistant Xerostomia Following Radiotherapy for Head and Neck Malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; Vol.50, No.2: 353-357.
24. Kemp G, Rose P, Lurain J, *et al.* Amifostine Pretreatment for Protection Against Cyclophosphamide-Induced and Cisplatin-Induced Toxicities: Results of a Randomized Control Trial in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2101-2112.
25. McDonald S, Meyerowitz C, Smudzin T, *et al.* Preliminary Results of a pilot Study Using WR-2721 Before Fractionate Irradiation of the Head and Neck to Reduce Salivary Gland Dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; Vol.29, No.4: 747-754.

26. Brizel DM, Herman T, Goffinet D, *et al.* A phase I/II trial of escalating doses of recombinant human keratinocyte growth factor (rHuKGF) in head and neck cancer (HNC) patients receiving radiotherapy (RT) with concurrent chemotherapy (CCT). Programs and abstracts of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 43rd Annual Meeting; November 4-8, 2001; San Francisco, California. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51(suppl 1):40. Abstract 67.
27. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, *et al.* Phase III Randomized Trial of Amifostine as a Radioprotector in Head and Neck Cancer. J Clin Oncol 2000; Vol. 18, No. 19: 3339-3345.
28. Koukourakis M, Kyrias G, Kakalyris S, *et al.* Subcutaneous Administration of Amifostine During Fractionated Radiotherapy: A Randomized Phase II Study. J Clin Oncol 2000; 18:2226-2233.
29. Shannon IL and Chauncey HH. A Parotid Collection Device With Improved Stability Characteristics. Journal of Oral Therapeutics and Pharmacology September 1967; Vol.4, No. 2:93-97.
30. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy (PDQ®). Supportive Care-Health Professionals. Cancer Net NCI. <http://www.cancer.gov>
31. Rudat V, Meyer J, Momm F, *et al.* Protective Effect of Amifostine on Dental Health After Radiotherapy of the Head and Neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; V.48, No. 5: 1339-1343.
32. Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, *et al.* Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. Radiother Oncol 2001; Vol.61, No.3: 271-274.
33. Mira JG, William BW, Starcke EN, *et al.* Some Factors Influencing Salivary Function When Treating With Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; Vol.7: 535-541.
34. Sanford PA. Digestive System Physiology. Chapter 2 The mouth and oesophagus. First ed. Edward Arnold.Pub.1982.
35. Bergonié J, Spéder E. Sur quelques formes de reactions précoces après des irradiations Röntgen. Arch Electric Med 1911; 19: 241-251.
36. Sodicoff M, Conger AD, Trepper P, *et al.* Short-term Radioprotective Effects of WR-2721 on the Rat Parotid Glands. Radiat Res 1978; 75: 317-326.
37. Sodicoff M, Conger AD, Pratt E, *et al.* Radioprotection by WR-2721 against Long-Term Chronic Damage to the Parotid Gland. Radiat Res 1978; 76: 172-179.

38. Menard TW, Izutsu KT, Ensign WY, *et al.* Radioprotection by WR-2721 of gamma-irradiated rat parotid gland: effect on gland weight and secretion at 8-10 days irradiation. In J Radiat oncol Biol Phys 1984; Vol 10, No.9: 1555-1559.
39. Rasey JS, Grunbaum Z, Krohn KA, *et al.* Biodistribution of the radioprotective drug 35S-labeled 3-amino-2-hydroxypropyl phosphorothioate (WR77913). Radit Res 1985; Vol.102, No.1: 130-137.
40. Takahashi I, Nagai T, Miyaishi K, *et al.* Clinical study of the radioprotective effects of Amifostine (YM 08310, WR-2721) on chronic radiation injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; Vol. 12, No.6, 935-938.
41. Büntzel J, Küttner K, Fröhlich D, *et al.* Selective cytoprotective with amifostine in concurrent radiotherapy for head and neck cancer. Ann Oncol 1998; Vol.9: 505-509.
42. List MA and Stracks J. Evaluation of quality of life in patients definitively treated for squamous carcinoma of the head and neck. Curr Op Oncol 2000; Vol.12: 215-220.
43. Sreebny LM. Recognition and treatment of salivary induced conditions. Int Dent J 1989; 39: 197-204.
44. Shannon IL, Trodahl JN, Starcke EN. Radiosensitivity of the human parotid gland. Proc Soc Exp Biol Med 1978; 157: 50-53.
45. Antonadou D, Marizenia P, Synodinou M, *et al.* Prophylactic Use of Amifostine to Prevent Radiochemotherapy-Induced Mucositis and Xerostomia in Head-and-Neck Cancer. In J Radiat Oncol Biol Phys 2002; Vol.52, No.3: 739-747.
46. Trog D, Bank P, Wendt TG, *et al.* Daily Amifostine Given Concomitantly to Chemoradiation in Head and Neck Cancer. Strahlentherapie und Oncologie 1999; Vol.. 175: 444-449.
47. Trotti A, Johnson DJ, Gwede C, *et al.* Development of a Head and Neck Companion Module for the Quality of Life Therapy Instrument (QOL-RTI). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; Vol.42, No.2: 257-261.
48. Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, *et al.* Major Salivary Gland Function in Patients With Radiation Induced Xerostomia: Flow Rates and Sialochemistry. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; Vol. 25: 41-47.
49. Eisbruch A, Randall K, Haken T, *et al.* Dose, Volume, and Function Relationships in Parotid Salivary Glands Following Conformal and Intensity-Modulated Irradiation of Head and Neck Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; Vol.45, No.3: 577-587.
50. Dorr RT and Holmes BC. Dosing Considerations With Amifostine: A Review of the Literature and Clinical Experience. Semin Oncol 1999; Vol.26, (suppl.7): 108-119.

51. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Kouroussis C, *et al.* Hypofractionated and Accelerated Radiotherapy With Cytoprotection (HypoARC): A Short, Safe and Effective Postoperative Regimen For High-Risk Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; Vol.52, No.1: 144-155.
52. Stephens LC, Schultheiss TE, Ang KK, *et al.* Pathogenesis of Radiation Injury to the Salivary Glands and Potential Methods of Protection. *Cancer Bull* 1989; 41: 106-114.
53. Wasserman T, Mackowiak JI, Brizel DM, *et al.* Effect of Amifostine on Patients Assessed Clinical Benefit in Irradiated Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; Vol.48, No.4: 1035-1039.
54. Valdés Olmos RA, Keus RB, Takes RP, *et al.* Scintigraphic assessment of salivary function and excretion response in radiation-induced injury of the major salivary glands. *Cancer* 1994; Vol.73: 2886-2893.
55. Wagner W, Prott FJ, Schönekaes KG. Amifostine: a radioprotector in locally advanced head and neck tumors. *Oncology Reports* 1998; Vol.5: 1255- 1257.