

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

MEDİASTEN İŞINLAMASI YAPILAN AKCİĞER KANSERLİ
OLGULARDA ORAL GLUTAMİN DESTEĞİNİN ÖZOFAGUSA
OLAN ETKİLERİ (GÖZLEM ÇALIŞMASI)

UZMANLIK TEZİ
Dr. GÜL KANYILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. MÜGE AKMANSU

ANKARA
AĞUSTOS 2010

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

MEDİASTEN İŞINLAMASI YAPILAN AKCİĞER KANSERLİ
OLGULARDA ORAL GLUTAMİN DESTEĞİNİN ÖZOFAGUSA
OLAN ETKİLERİ (GÖZLEM ÇALIŞMASI)

UZMANLIK TEZİ
Dr. GÜL KANYILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. MÜGE AKMANSU

ANKARA
AĞUSTOS 2010

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve bu tezin hazırlanmasında benden desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. Müge AKMANSU olmak üzere, Prof. Dr. Yücel PAK, Prof. Dr. Eray KARAHACIOĞLU, Doç. Dr. Hüseyin BORA ve Doç. Dr. Diclehan KILIÇ'a, birlikte çalıştığımız Anabilim Dalımız araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, medikal fizik uzmanlarımıza, klinik hemşiremize, birimdeki diğer tüm çalışma arkadaşlarıma, hayatımın her döneminde arkamda olan aileme, en büyük destekçim ve hayatın zorluklarını aşabilmemdeki en önemli yardımcım olan eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ABD.....Amerika Birleşik Devletleri

KHAK.....Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK.....Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

RT.....Radyoterapi

KT.....Kemoterapi

KRT.....Kemoradyoterapi

BT.....Bilgisayarlı Tomografi

USG.....Ultrasonografi

MRG.....Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET-CT..... Pozitron Emisyon Tomografi

AJCC.....American Joint Committee on Cancer

EP.....Etoposid-Sisplatin kombinasyonu

3D-RT.....Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

RTOG.....Radiation Therapy Oncology Group

TNF.....Tümör Nekroz Faktör

IL.....İnterlökin

GSH.....Glutasyon

DVH.....Doz Volüm Histogram

GLN.....Glutamin

ÖTZ.....Özafagus Transit Zamanı

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Evre 0, I, IIa Şematik Örnekleme	20
1.2. Evre IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb Şematik örnekleme	21
Şekil 2. Akciğer radyoterapisinde primer tümörün anatomik yerleşimine göre kullanılan saha örnekleri	27
Şekil 3. Üç boyutlu konformal radyoterapi planlama örnekleri	30
Şekil 4: Glutamin sentezinde ve metabolize edilmesinde kullanılan anahtar enzimler ve GSH oluşumu	40
Şekil 5: Glutamin varlığında doku GSH seviyesinde artış olurken intratümöral seviyenin azalmasını açıklayan mekanizma	42

TABLolar

Tablo 1. Akciğer tümörlerinin patolojik sınıflaması	14
Tablo 2. TNM sınıflaması	18
Tablo 3. TNM evre Gruplaması	20
Tablo 4. KHDak'de akselere hiperfraksiyasyon çalışmaları	28
Tablo 5. RTOG RT' ye bağlı akut özafajit skorlama kriterleri	48
Tablo 6. Her iki grubun demografik özellikleri	52
Tablo 7. Her iki grubun hasta karakteristikleri	53
Tablo 8. İki grubun tedavi alanına giren özefagus uzunluk ve hacim özellikleri	54
Tablo 9. İki grubun ortalama V5- V55 değer dağılımları	55
Tablo 10. İki grubun maksimum ve ortalama özafagus dozları	56

Tablo 11. Tüm hastalarda tedavi başı ve sonu ortalama özafagus transit zamanı değişimi	60
Tablo 12. İki grubun ÖTZ değişimleri	61
Tablo 13. İki grubun TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 ve IL-8 değişimleri	62
Tablo 14. İki grubun kilo değişimleri	64
Tablo 15. Haftalara göre iki grup arasında RTOG özafajit şiddetinin karşılaştırılması	65
Tablo 16. İki grubun özafajit görülme zamanı, toplam özefajit süresi ve maksimum özafajit gradı açısından karşılaştırması	67

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kısaltmalar

Tablolar

Şekiller

İçindekiler

1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anatomi.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Risk Faktörleri.....	7
2.4. Doğal Seyir ve Yayılım Paterni.....	10
2.5. Tarama Yöntemleri.....	11
2.6. Klinik Bulgular.....	11
2.7. Tanısal Çalışmalar.....	13
2.8. Histopatoloji.....	14
2.9. Evreleme.....	17
2.10. Prognostik Faktörler.....	22
2.11. Tedavi Modaliteleri.....	23
2.12. Radyoterapi ve Özafajit.....	34

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	44
3.1. Hasta Özellikleri.....	44
3.2. Tedavi Öncesi Değerlendirme.....	45
3.3. Glutamin Uygulaması.....	45
3.4. Tedavi.....	45
3.5. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analizler.....	49
3.6. Etik Kurul.....	49
3.7. Hasta Onam.....	49
3.8. Tez Bütçesi.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇLAR.....	83
7. KAYNAKLAR.....	85
8. ÖZET.....	101
9. SUMMARY.....	103
10. ÖZGEÇMİŞ.....	105

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, günümüzde kanser mortalitesinin Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve tüm dünyadaki en yaygın nedenidir ⁽¹⁻³⁾. Amerikan Kanser Derneği 2006 yılı istatistikleri doğrultusunda erkek ve kadınlarda en sık görülen kanserler sıralamasında akciğer kanserinin 2. sırada olduğunu ayrıca her iki cinsiyette de kansere bağlı ölümlerde 1. sırada olduğunu bildirmiştir ⁽⁴⁾.

T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı' nın 2004- 2006 yılları arasında kanser bildirimlerinin değerlendirilmesinde akciğer kanserinin erkeklerde en sık görülen malign tümör olduğu rapor edilmiştir. Kanser tanılı toplam 41.448 erkek hastanın 11.177' si (%27) akciğer kanseri tanısı almıştır ⁽⁵⁾.

Akciğer kanseri, histopatolojik olarak küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Tüm akciğer kanserleri vakalarının yaklaşık %80' ini KHDAK oluştururken, KHAK %15-20 kadarını oluşturmaktadır ⁽⁶⁾.

Radyoterapi (RT), akciğer kanserinin tedavisinde etkinliği iyi bilinen bir tedavi modalitesidir ⁽⁷⁻¹⁷⁾ ve akciğer kanser tanılı olguların üçte ikisine bu tedavi modalitesi uygulanmaktadır ⁽¹⁸⁾.

Mediasten ışınlanması yapılan torasik kanserli olgularda en sık görülen yan etki **akut özofajit**'dir. Bazı durumlarda toksisitesi nedeniyle doz kısıtlayıcı olarak tedaviye ara verilmesine yol açan önemli bir sorun olabilmektedir. ⁽¹⁹⁾. Tedavide

çok daha etkin olan eş zamanlı kombine RT ve kemoterapi (KRT) uygulamaları ile bu toksisitenin insidans ve derecesinde de artış olmaktadır ⁽²⁰⁻²²⁾.

Mediasten yerleşimli tümörler için torasik RT planlanan onkoloji hastalarında muhtemel özofajit gelişimini engelleyebilecek standart bir tedavi ürünü mevcut değildir. Günlük klinik rutinde mukozit geliştikten sonra semptomları azaltmak amacıyla sıklıkla anti-inflamatuar ve analjezik ürünler kullanılmaktadır ⁽²³⁾.

Glutamin insan dokularının tümünde en sık bulunan non-esansiyel serbest aminoasittir. Yapılan insan çalışmalarında ise glutamin desteği ile nitrojen metabolizması, immünolojik parametreler, bazı nutrisyon belirteçleri ve özofajit gelişimi üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir ^(24,25).

Bu çalışmada mediasten radyoterapisi uygulanan akciğer kanserli olgularda oral glutamin kullanımının özafagus üzerindeki etkisi, özafagus sintigrafisi ve serum immünolojik parametreleri gibi kantitatif yöntemlerle değerlendirilirken; klinik ve dozimetrik faktörlerin akut radyasyon özofajiti gelişimi üzerine etkileri de prospektif olarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Akciğer anatomisi:

Alt solunum sistemi trakea ve akciğerlerden oluşmaktadır. Trakea torasik kavitedeki ana hava yoludur. Duvarı, kıkırdak halkalar, düz kas ve bağ dokusundan ibarettir ve trakeanın iç yüzeyi epitel hücreleriyle örtülüdür. Trakea, larenksin alt ucundan başlayıp bifürkasyon yaptığı 5. torasik vertebra seviyesinde sonlanmaktadır⁽²⁶⁾. Bu bifürkasyon karina olarak adlandırılır. Karina hem anatomik hem de radyografik olarak torasik 4 ve 5. vertebra seviyesine denk gelmektedir. Trakea, bifürkasyonda sağ ve sol ana bronşlara bölünmektedir. Bu bronşlar daha sonra ağaç yapısına benzeyen bir dallanma sürecine başlamaktadırlar. Ana bronşlar sekonder bronş olarak bilinen lobar bronş dallarını oluştururlar ve lobar bronşlar daha küçük olan segmenter bronşlara bölünmeye devam ederler. Segmenter bronşlar ise mikroskobik yapılar olan bronşiolle bölünürler ve bronşiollede alveolar duktusları oluştururlar. Bu düzeyde pek çok kapiller damar alveolar duktusları beslemektedirler. Gazlar alveolar-kapiller membrandan diffüzyon yapmaktadırlar. Oksijen ve karbondioksit değişimi bu mikroskobik seviyede gerçekleşir⁽²⁶⁾.

Sağ akciğer oblik (majör) ve horizontal (minör) fissürlerle ayrılmış üst, orta ve alt loblardan oluşur. Sol akciğer tek fissürle ayrılmış iki lobdan oluşur. Sol üst lobun lingular bölümü sağ taraftaki orta loba uymaktadır.

Akciğerlerin hilusu, kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirlerin akciğere girdiği ve çıktığı yerdir. Mediasten ise iki akciğer arasındaki boşluktur ve içerisinde kalp, timus, özofagus, ana damarlar ve lenfatikler bulunmaktadır ⁽²⁶⁾.

Lenfatik sistem, akciğer kanserinde en önemli bölgesel yayılım yollarından biri olduğundan önemlidir. Akciğerin lenfatikleri pek çok şekilde sınıflandırılır. TNM sistemine göre; anatomik olarak, mediastinal ve intrapulmoner olarak gruplandırılırlar. Mediastinal nodlar süperior ve inferior mediastinum olmak üzere ikiye ayrılır ve sayı ve yerleşime göre ayrıca sınıflandırılır. Süperior mediastinal nodlar; üst mediastinal, üst paratrakeal, pretrakeal ve alt paratrakeal (azigos nodları dâhil) nodlardan oluşur. Alt mediastinal nodlar; subkarinal, paraözofajeal (karinanın aşağısı) ve pulmoner ligamandan oluşur. Diğer majör lenf nodu grupları, aortik, subaortik aortikopulmoner pencere, paraaortik (asendan aortik veya frenik), hiler, intralobar, lobar, segmental ve subsegmental nodlardır ⁽²⁶⁾.

Sağ üst lob lenfleri hiler ve trakeobronşial lenf nodlarına dökülür. Sol üst lobun lenfleri aynı taraf venöz açıyla ve sağ süperior mediastene doğru ilerler. Sağ ve sol alt lob lenfatikleri, inferior mediasten ve subkarinal lenf nodlarına ve buradan sağ superior mediastene (sol alt lob sol superior mediastene de direne olabilir) direne olur ⁽²⁷⁾. Solunum sisteminin kan dolaşımı lenfatiklerine benzer. Çoğu damar benzer isimlere sahiptirler. Mesela, trakeayı besleyen damarlar trakeal ven ve arterler olarak adlandırılırlar.

Özofagus anatomisi:

Özofagus, ince duvarlı yaklaşık 25 cm uzunluğunda bir yapıdır. Skuamoz hücrelerle örtülüdür ve krikoid kartilajdan gastroözefageal bileşkeye (GÖB) kadar krikofrengeal kaslarla çevrilidir. Alt 1/3'lük kısmı oluşturan kısım (5-10 cm) glandüler elementleri içermektedir. Endoskopik olarak skuamoz hücreli kısımdan glandüler epitele geçişin izlendiği kısma Z-çizgisi adı verilir. İç epiteli sırasıyla; iç circular kaslar, dış longitudinaler kaslar ve adventisiya tabakası çevreler. Etrafında seroza tabakası bulunmadığı için ekstra özofageal yayılım kolaylaşmaktadır.

Özofagus servikal ve torasik olmak üzere 2 kısımdan oluşmaktadır. Servikal özofagus krikoid kartilajdan torasik inlete kadar olan kısımdır. Torasik özofagus ise kendi içinde 3 kısma ayrılmaktadır (üst, orta, alt). Üst torasik özofagus, torasik inletten trakeal bifurkasyona kadar; orta torasik özofagus trakeal bifurkasyondan GÖB'nin üstüne kadar; alt torasik özofagus ise GÖB' ü içermektedir.

2.2. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık olduğu halde, günümüzde bazı ülkelerde kanser ölümlerinin en sık nedeni haline gelmiştir ^(28,29). Bu yüzyılın başlarında, bağımlılık yapıcı maddeler içeren sigaranın imal edilmeye başlanması, akciğerlerin solunumla sürekli karsinojenlere maruz kalmasına neden olmuştur. Pasif içiciliğin de akciğer kanserine neden

olduğunu gösteren çalışmalar vardır ⁽³⁰⁾. Yakın zamanda yapılan analizlerde sigara içmeyen erkeklerde akciğer kanseri riskinin arttığı görülmekte fakat bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir ⁽³¹⁾.

Erkeklerde en sık, %29' luk oranla prostat kanseri, ardından %14 ile akciğer kanseri görülmektedir. Kadınlarda da durum çok farklı değildir. En çok %30 ile meme kanseri ve ardından %12'lik oranıyla akciğer kanseri görülmektedir ⁽³²⁾.

Erkeklerde akciğer kanserine bağlı mortalite, 1930' li yıllardan sonra hızla artmaya başlamış, 1950' lerin ortalarında ölüm nedenleri arasında ilk sıralara yerleşmiştir ⁽³³⁾. Kadınlarda bu oran 1980' lerde artmış ve akciğer kanseri ABD' de meme kanserinin önüne geçmiştir (34). ABD' de akciğer kanseri mortalite ve insidansında ırk, etnik köken ve cinsiyet arasında önemli farklılıklar vardır. Siyah ırkta beyaz ırka oranla %50 daha fazla görülmektedir ⁽³⁵⁾. Erkeklerde akciğer kanseri riski, kadınlarda olduğundan daha yüksektir ⁽³⁶⁾.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği kanser kayıt sistemi verilerine göre, 2004-2006 yıllarında Türkiye' de yeni tanı alan 69,147 kanser hastasının 12,557' sinin akciğer kanseri olduğu bildirmiştir. Bu sonuçlara göre, ülkemizde akciğer kanseri tüm kanserler içerisinde %18.15' lik oranla birinci sırada yer almaktadır ⁽⁵⁾. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde en düşük değerlerdedir ⁽³⁷⁾.

Akciğer kanseri gelişimi yaşla birlikte artmaktadır. 45 yaşından sonra risk belirgindir. 55 ve 60 yaşlar arasında ise insidans en yüksek değerini alır ⁽³⁸⁾.

Akciğer kanseri, günümüzde en yaygın kanser türü olmasına rağmen, coğrafik dağılımlara göre alt gruplarında belirgin farklılıklar göstermektedir ⁽³⁹⁾. ABD ve Japonya'da en sık adenokarsinoma saptanırken, Asya ülkelerinde skuamöz hücreli kanser en sık görülen akciğer kanseri türüdür ^(40,41). Ülkemizde ise en çok görülen akciğer kanseri türü, skuamöz hücreli akciğer kanseridir (yaklaşık %20) ve daha düşük oranda da adenokarsinomaya rastlanır. En az görülen ise %2' lik oranıyla büyük hücreli akciğer kanseridir ⁽⁴²⁾.

2.3. Risk Faktörleri:

Aktif sigara kullanımı, çevresel sigara dumanı, çeşitli mesleki maruziyetler ve hava kirliliği gibi pek çok faktör, akciğer kanseri oluşumunda önemli rol oynamaktadır ⁽⁴³⁾. Yaşam tarzı, kanser riskini değiştirebilen bir faktördür ⁽⁴⁴⁾. Genellikle yapılan çalışmalar; sigara kullanımı, mesleki ve çevresel maruziyetlere odaklanarak, akciğer kanseri etiyolojisini açıklamayı hedeflemektedir. Ancak akciğer kanseri gelişiminde bireysel duyarlılık kadar karsinojenlerin aktivasyonu veya inaktivasyonundaki genetik kapasite de etkilidir ⁽⁴⁵⁾.

Akciğer kanseri ve diyet arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar, genellikle antioksidan maddeler yönünden zengin gıdalarla akciğer kanseri riskinin azalması ile ilgilidir ⁽⁴⁶⁾. Örneğin; vitamin A ve beta karotenin akciğer kanseri riskinin azalması ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır ⁽³⁸⁾.

2.3.1. Sigara

Etiyolojide en önemli faktör sigaradır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-%90'ından sorumludur. Sigaranın, akciğer kanseri riskini, sigara içmeyenlere oranla 20 kat arttırdığı düşünülmektedir ⁽⁴⁷⁾. On yıl, günde bir paketten fazla sigara içenlerde ölüm sıklığı, içmeyenlere göre belirgin olarak artmaktadır. Risk, kullanılan sigara sayısı ve kullanım süresine göre farklılık göstermektedir. Sigara bırakıldıktan sonra akciğer kanseri riski, 15 yılda içmeyen kişilere yakın düzeyde bir riske inmektedir ⁽³¹⁾. Fakat sigarayı bıraktıktan sonra 40 yıldan daha uzun bir süre geçmiş olsa bile, risk hiç kullanmayanlara göre daha fazladır ⁽⁴⁸⁾. Çevresel sigara dumanına maruziyet de akciğer kanserinin sebepleri arasında kabul edilmektedir ⁽⁴⁹⁾. Pasif sigara içicileri, çevresel dumanı dolaylı olarak inhale ederler. Kendisi sigara içmeyip eşi sigara içen kadınlar üzerinde yapılan iki çalışmada, bu kadınların akciğer kanseri olma riskinin %30 daha fazla olduğu gösterilmiştir ^(50,51).

2.3.2. Mesleki ve Çevresel Maruziyetler

Türkiye'de akciğer kanseri oluşumunda rol oynayan bir diğer faktör de asbest ile temastır. Havayla taşınan küçük partiküllere bölünen bir mineral bileşiği olan asbest, özellikle de sigara içenlerde, akciğer kanseri riskini arttırdığı bilinen bir karsinojendir. Sigara içen kişilerde asbest ile temas, kanser riskini 90 kat arttırmaktadır ⁽⁵²⁾.

Radyasyona maruz kalanlarda da akciğer kanseri riski artmaktadır. Radon gazı, doğada değişik bölgelerde yüksek oranlarda bulunabilmektedir ⁽³¹⁾. Özellikle madencilerde görülen bu mesleksel maruziyete, ev içi havasından da maruz kalmak mümkündür fakat; madenlerdeki radon konsantrasyonu ev içindeki konsantrasyondan 50-100 kat daha fazladır ⁽³³⁾. Ayrıca, arsenik ⁽⁵³⁾, krom ⁽⁵⁴⁾ ve nikel ⁽⁵⁵⁾ gibi çeşitli metallerle temasın da akciğer kanserine neden olduğu düşünülmektedir.

2.3.3. Yaş, Cinsiyet ve Etnik Farklar

Hastaların çoğu 50- 70 yaş arasındadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir ancak son yıllarda insidans, kadınlarda erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir ⁽⁵⁶⁾. Beyazlara oranla zencilerde daha sık görülmektedir ⁽²⁸⁾.

2.3.4. Diyet

Bazı çalışmalarda taze sebze ve meyve tüketiminin akciğer kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir ⁽⁵⁷⁾. Vitamin A ve beta karotenden başka, C ve E gibi antioksidan vitaminlerin de serbest radikalleri yok ederek DNA'yı oksidatif hasardan koruduğu saptanmıştır ⁽⁵⁸⁾.

2.3.5. Alkol

Akciğer kanseri için alkolün etkisi kesin olarak belirlenememiştir. Alkol tüketimi ve akciğer kanseri arasında ilişki olduğu varsayılmakla birlikte, çalışmalardan elde edilen veriler yetersiz kalmaktadır ⁽⁵⁹⁾.

2.3.6. Sosyo-ekonomik durum

Akciğer kanserini de içeren pek çok hastalığın riskinin, düşük sosyal statüdeki bireylerde sigara ve pasif içicilikten bağımsız olarak 2-3 kat daha fazla olduğu bilinmektedir ⁽⁶⁰⁾.

2.3.7. Akciğer hastalıkları

Daha önceden geçirilmiş astım, tüberküloz, kronik bronşit, amfizem ve obstrüktif akciğer hastalıklarının, akciğer kanseri riskini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır ⁽⁶¹⁾.

2.3.8. Genetik yatkınlık

Tüm sigara içicilerinin %10-20' sinde akciğer kanseri gelişimi genetik yatkınlığa işaret etmektedir. Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen hem de içmeyen akrabalarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmıştır.

2.4. Doğal Seyir ve Yayılım Paterni ⁽⁴⁾:

Akciğer kanserinin köken aldığı alanı bulmak oldukça zordur. Garland ve ark. 463 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, lezyonların %58' nin sağ %42' sinin ise sol akciğerden kaynaklandıklarını bildirmişlerdir. Tümör ikilenme süresi açısından karşılaştırıldığında skuamöz hücreli karsinomun adenokarsinoma göre daha hızlı ikilendiği saptanmıştır.

Akciğer kanseri lokal (intratorasik), bölgesel (lenfatik) ve uzak (hematojen) yayılım gösterebilir. Undiferansiye KHAK, KHDAK ile kıyaslandığında daha

fazla insidansta uzak metastaz yapmaktadır. KHDAK içerisinde ise adenokarsinom yüksek oranda uzak metastaz riskine sahiptir.

Hastaların birçoğunda uzak metastazdan önce lenfatik tutulum izlenmektedir. Hasta seçimi ve tümör evresine göre çeşitli oranda nodal tutulum insidansları bildirilmiştir. Sağ akciğer tümörleri en fazla alt paratrakeal ve subkarinal lenf nodlarına giderken, sol akciğer yerleşimliler subaortik ve subkarinal lenf nodlarına giderler. Skip metastaz adenokarsinomlarda daha sık görülmektedir.

Diğer tiplere göre skuamöz hücreli kanserler lokal kalma eğilimi gösterirler. Tedavilerden sonra da lokal tekrarlamalar daha fazladır. Bronşiyoloalveoler karsinom (BAK), pulmoner adenokarsinomun önemli bir alt tipidir. Saf BAK'ta stroma, plevra veya lenfatik boşluk invazyonu olmaması gerekir.

2.5. Tarama Yöntemleri:

Akciğer kanserli hastaların erken evrede saptanabilmesi amacı ile riskli gruplara tarama yapılması fikri ortaya atılmıştır. Bu amaçla balgam sitolojisi, akciğer grafisi ve düşük doz Bilgisayarlı Tomografi (BT) yöntemleri kullanılarak yakınmasız olgulara tarama uygulanmıştır. Çalışmaların sonuçları, yakınmasız hastalara bu yöntemlerle tarama yapılmasını önermemektedir ⁽⁶²⁾.

2.6. Klinik Bulgular:

Akciğer kanserinin şikayet ve bulguları genellikle sinsidir ve sıklıkla karşılaşılan KOAH' dan ayırt etmek çoğunlukla güçtür. Hastalık bulguları lokal hastalığa, hastalığın bölgesel ve uzak yayılımına bağlı olabilir ⁽⁶³⁾.

2.6.1. Lokal Hastalık

Hasta en sık lokal hastalığın neden olduğu şikayetlerle başvurur. Ciddi ve gerilemeyen öksürük (hastaların %75'inde), hemoptizi (hastaların %60' ında), dispne (hastaların %15' inde) ve göğüs ağrısı en sık rastlanan ilk başvuru şikayetleridir.

2.6.2. Bölgesel Hastalık

Hastalığın bölgesel yayılımı (genellikle santral mediastinal, paratrakeal, parahiler ve subkarinal lenf nodlara) ağrı, öksürük, dispne ve nadiren obstrüktif pnömoniye sekonder abse oluşumuna neden olabilir. Mediastinal yayılım özafageal basıya bağlı olarak disfaji ile kendini gösterebilir. Dispne, fasiyal, boyun ve kol ödemi, ortopne ve siyanozla karakterize süperior vena kava sendromu, rekürren larenjeal sinir tutulumuna bağlı olarak disfoni ve frenik sinir tutulumuna bağlı olarak diyafram felcinin neden olduğu dispne de görülebilir. Ayrıca süperior sulkus tümörlerinde (pankoast) servikal sempatik sinir tutulumuna bağlı olarak Horner sendromu beklenebilir ^(64,65).

2.6.3. Metastatik Hastalık

Uzak metastaz genellikle anoreksi, kilo kaybı, halsizlik, ağrı veya nörolojik bulgulara neden olabilmektedir. Ayrıca akciğer kanserli hastaların %2' sinde tümör tarafından salınan kimyasallar veya hormonların sebep olduğu bulgularla karakterize paraneoplastik sendromlar gösterilmiştir ⁽⁶⁶⁾.

2.7. Tanısal Çalışmalar:

Rutin akciğer grafisi (postero-anterior ve lateral) en yaygın kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemidir. Garland ve ark ⁽⁶⁷⁾, bir akciğer tümörünün direkt grafide saptandığı anda doğal seyrinin neredeyse %75'ini tamamlamış olacağını ileri sürmüştür.

BT, akciğer kanserinde değerlendirmede, evrelemede ve tedavinin planlanmasında en değerli radyolojik yöntemdir, fakat enflamatuvar hastalıkları neoplaziden ayırt etmede yetersiz kalmaktadır ^(68,69). Bir santimetreden küçük (<1) mediastinal lenf nodlarının metastatik hastalık içermesi olağan değildir. Bronkojenik kanseri olan hastalarda 1-2 cm arası lenf nodu büyüklüğü metastaz açısından orta riskliken, 2 cm' den büyük lenf nodları çoğunlukla metastatiktir ⁽⁷⁰⁾.

Manyetik Resonans Görüntüleme (MRG), spesifik organ semptomlarının yokluğunda gerekli değildir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) şüpheli lezyonların malign doğasını tespit etmede, lenf nodu tutulumu da dahil olmak üzere ⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾ tümör yayılımını daha doğru belirlemede, ve 3-boyutlu konformal RT tedavi planlamasında giderek daha fazla kullanılmaktadır ⁽⁷⁵⁾. Çalışmalar, evrelemede PET ile birlikte BT kullanılmasıyla sensitivite ve spesifisitenin %60'dan %85'lere çıktığını göstermiştir ⁽⁷⁴⁾.

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) hastanın cerrahi rezeksiyona ve RT' ye dayanabilirliğini değerlendirmede önemli testlerdir. Balgam sitolojisiyle hastaların %65-75'de malignite tespit edilebilmektedir. Bronkoskopik değerlendirme, preoperatif sitolojik kanser tanısı varlığında bile önemli bilgi sağlar. Akciğer grafilerinde görülen şüpheli, tanı konulamamış periferik yerleşimli lezyonlarda floroskopi altında perkütan biyopsi yapılabilir. Evrelemede kullanılan yöntemler arasında mediastinoskopi, skalen nod biyopsisi ve eksploratuar torarakotomi sayılabilir.

2.8. Histopatoloji ⁽⁷⁶⁾:

Tablo 1' de akciğer tümörlerinin 1999 WHO/IASLC patolojik sınıflaması verilmiştir ⁽⁷⁷⁾. Sınıflandıma 2004 yılında revize edilmiştir ⁽⁷⁶⁾.

Tablo 1. Akciğer tümörlerinin WHO/IASLC patolojik sınıflaması ^(76,77)

- I. Epitelyal tümörler
 - A. Benign
 - 1. Papillom
 - 2. Adenom
 - B. Displazi/karsinoma in situ
 - C. Malign
 - 1. Skuamöz hücreli karsinom
 - a. Spindle hücreli varyant
 - 2. Küçük hücreli karsinom
 - a. Oat hücreli karsinom
 - b. İntermedier hücreli karsinom
 - c. Kombine oat hücreli karsinom
 - 3. Adenokarsinom
 - a. Asiner
 - b. Papiller
 - c. Bronkoalveoler
 - d. Müsin üreten solid karsinom
 - 4. Büyük hücreli karsinom
 - a. Dev hücreli karsinom
 - b. Berrak hücreli karsinom
 - 5. Adenoskuamöz karsinom
 - 6. Karsinoid tümör
 - 7. Bronşiyal bez karsinomu

- II. Yumuşak doku tümörleri
- III. Mezotelyal tümörler
 - A. Benign
 - B. Malign
- IV. Diğer tümörler
 - A. Benign
 - B. Malign
- V. Sekonder tümörler
- VI. Klasifiye edilemeyen tümörler
- VII. Tümör benzeri lezyonlar

2.8.1. Skuamöz Hücreli Karsinom

En sık görülen akciğer kanseri histolojik alt tipidir. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Trakeobronşial ağacın proksimalinde yerleşme eğilimindedir.

Yıllar süren karsinogenez sonucu bronş epitelinde yavaşça gelişir. Bu nedenle radyolojik ve klinik bulgu olmadığı halde balgam ve bronş lavaj örneklerinde atipik hücreler görülebilir. Keratinizasyon ve interselüler köprüler oluşturan iyi diferansiye tipten, indiferansiye tipe kadar giderek değişiklik görülebilir. Tümör hücreleri belirgin tabakalar yaparlar (stratifikasyon). Metastaz yapmadan, ana bronşları endobronşial kitle lezyonu oluşturup tıkayarak semptom verdiğinden, teşhisi daha erken ve prognozu daha iyidir. Az diferansiye formunda metastaz sıkken, iyi ve orta diferansiyasyon gösterenlerde direkt yayılım ve lenfojen yayılım daha yaygındır.

2.8.2. Adenokarsinom

Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. Sıklıkla akciğerin periferik tümörleridir. Daha önce geçirilmiş olan hastalıklarla bağlı oluşan skar zemininde de gelişebilmektedir. Sigara etiyolojisinde rol oynasa da, skuamöz hücreli

karsinomdaki kadar sorumlu değildir. Neoplastik hücreler küboidal ve kolumnar olup sıklıkla müsin salgılarlar. Tipik olarak tübüler, asiner veya papiller yapılar oluştururlar. Özellikle plevraya, karşı akciğer hiler veya mediastinal lenf bezlerine yayılma eğilimindedirler. Metastazlarını sıklıkla kemik, santral sinir sistemi, adrenal bezler ve karaciğere yaparlar.

2.8.3. Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu

Erkeklerde daha sık görülen ve sigara içimi ile yakın ilişkili alt tiptir. Genellikle santral yerleşimlidirler. Klinik morfolojik özellikleri, KT ve RT' ye duyarlı oluşları nedeni ile diğer akciğer kanseri alt tiplerinden ayrılırlar. Küçük oval, yuvarlak, lenfositten biraz büyük, dar sitoplazmalı, hiperkromatik nüveli ve çok mitoz gösteren hücrelerden oluşmaktadırlar. Klasik yulaf hücreli karsinom dışında spindle veya füziform hücreli de olabilirler. Hızlı büyüyen, geniş infiltrasyon yapabilen ve erken yayılan lezyonlar olup; nadiren rezektabl durumda yakalanırlar. İkiye katlama zamanı yaklaşık 30 gündür. Bu durum tümörün KT ve RT'ye duyarlı oluşunu açıklamaktadır. Tanı konulduğunda hastaların %80'i uzak metastaz yapmıştır. Nöroendokrin özellikler gösterirler. (Nöron spesifik enolaz, elektron mikroskopide nörosekretuar granüller görülmesi, nöroflament bulunması). Paraneoplastik sendromların en sık görüldüğü akciğer karsinomudur. (Uygunsuz ADH Sendromu, Hiperkalsemi, Cushing Sendromu gibi)

2.8.4. Büyük Hücreli Akciğer Karsinomu

Sitolojik diferansiyasyon göstermeyen skuamöz veya glandüler neoplazmaların oldukça indifferansiye şeklidir. Hücreler anaplastik olup büyük veziküler çekirdekleri vardır. Periferik yerleşim gösteren büyük hacimli tümörlerdir. Erken metastaz gösterdiğinden prognozu kötüdür.

2.8.5. Karsinoid Tümörler

Küçük hücreli akciğer karsinomu gibi Kulchitzky hücrelerinden kaynaklanırlar. Tipik karsinoidler metastaz olasılığı düşük olan iyi prognozlu tümörlerdir. Karsinoid sendrom bulguları nadir olarak görülmektedir. Mitoz, nekroz ve sitolojik atipinin görüldüğü atipik karsinoid tümörler erken dönemde metastaz yapabilirler. Beş yıllık sağkalım küçük hücreli akciğer karsinomu kadar kötü olmasa da tipik karsinoid tümörden daha kısadır.

2.9. Evreleme:

“American Joint Committee on Cancer (AJCC)”, ilk olarak Mountain ve ark⁽⁷⁸⁾ tarafından ileri sürülen ve genel olarak cerrahi bulguları temel alan TNM sınıflamasını kabul etmiştir. Bu evreleme sistemi günümüzde tekrardan güncellenmiştir^(77,79). (Tablo 2,3 ve Şekil 1).

Tablo 2. TNM sınıflaması ⁽⁷⁹⁾

Primer tümör (T)

Tx: Primer tümörün belirlenememesi. Balgam veya bronş lavaj sıvısında malign hücreler görülmesine rağmen radyolojik veya bronkoskopi ile tümörün saptanamaması.

T0: Primer tümör belirtisi yok

Tis: İnsitu karsinom

T1: En geniş çapı < 3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa*) invazyon yapmayan tümör.

T1a: ≤ 2 cm tümör

T1b: >2 cm ancak ≤ 3 cm tümör

T2: >3 cm ancak ≤ 7 cm tümör yada;

- Ana bronşa invaze ancak ana karinadan 2 cm uzakta
- Visseral plevraya invaze
- Hiler bölgeye uzanan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni

T2a: >3 cm ancak ≤ 5 cm tümör

T2b: >5 cm ancak ≤ 7 cm tümör

T3: >7 cm yada;

- Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, nervus frenikus, nervus vagus, mediastinal plevra veya parietal perikarddan herhangi birine invaze
- Karinaya <2 cm yakın fakat karinayı invaze etmeyen
- Bütün bir akciğerde atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olan tümör.

- Aynı lobda bulunan ayrı nodüller

T4: Herhangi bir büyüklükte; mediasten, kalp (myokard), büyük damarlar, perikard içi pulmoner arter ve ven tutulumu, trakea, özefagus, vertebra, trakeal karina' dan herhangi birine invaze

- Farklı ipsilateral lobda bulunan ayrı nodüller

Bölgesel lenf nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilememesi.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya hiler lenf nodu metastazı, primer tümörün direkt invazyonu ile intrapulmoner lenf nodu tutulumu.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod(lar)una metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal-hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya Supraklavikuler lenf nodlarına metastaz.

Uzak metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Kontralateral lobda bulunan ayrı nodüller; yada malign pleural nodül; yada malign pleural efüzyon**

M1b: Uzak metastaz

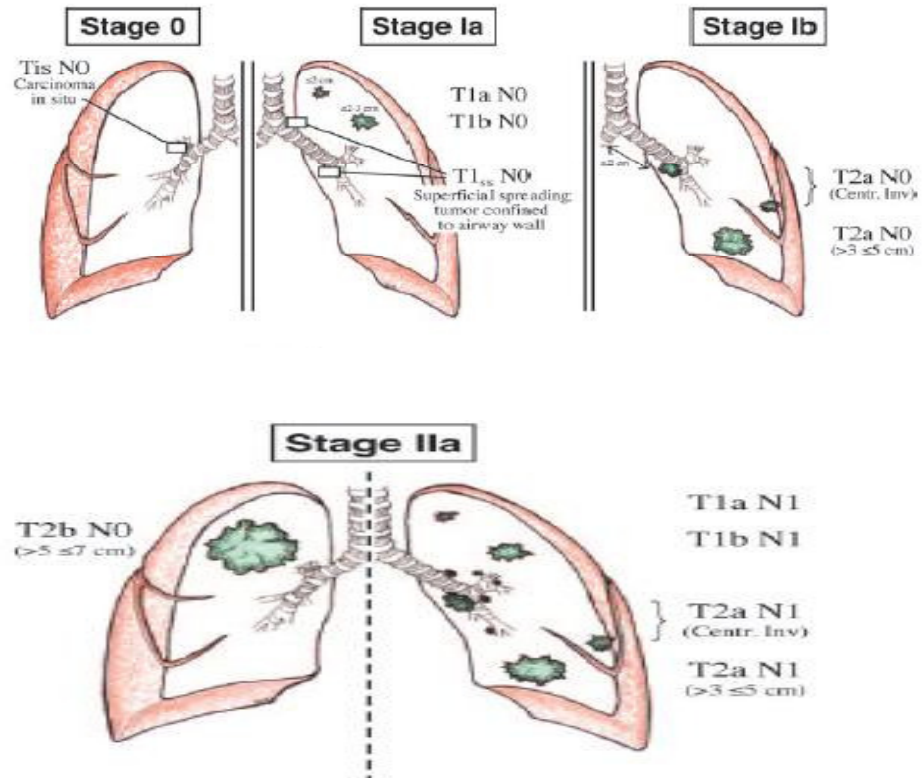
* Bronş duvarına sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki mukozal yüzeyel tümörler ana bronş proksimaline yayılmış olsalar bile T1 olarak evlenirler.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Ancak bazı olgularda tekrarlanan efüzyon sitolojik değerlendirmesinde tümör hücresi saptanamayabilir.

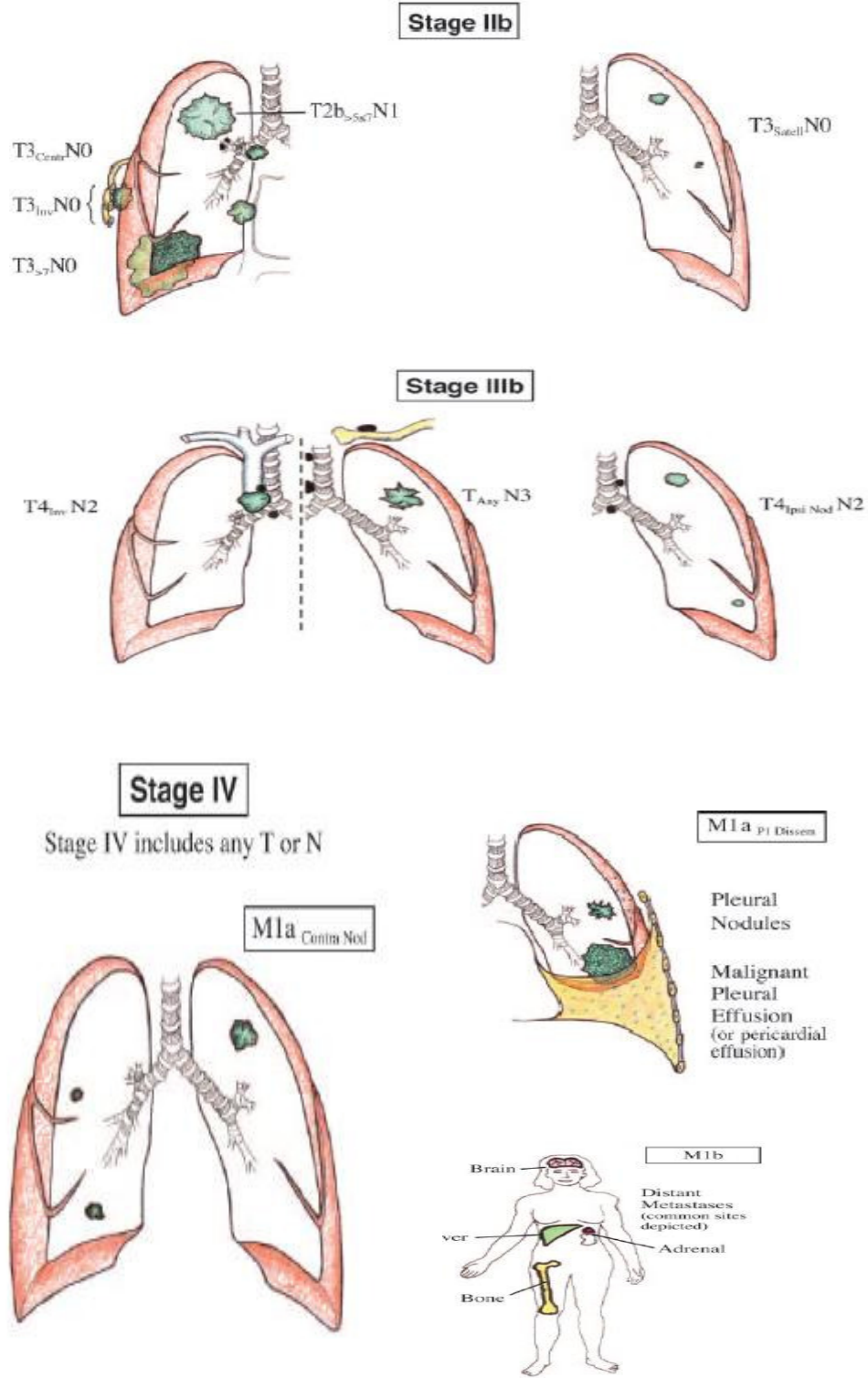
Genellikle kansız, transüda özelliğinde olan, klinik ve sitolojik olarak malignite düşündürmeyen plevral- perikardiyal efüzyonlar evrelemede dikkate alınmamalı, tümör diğer özelliklerine göre T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 3: TNM Evre Gruplaması ⁽⁷⁹⁾

T/M	Subgroup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 >7	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Inv}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Satell}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 _{Inv}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 _{Ipsi Nod}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a _{Contra Nod}	IV	IV	IV	IV
	M1a _{R Dissem}	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV



Şekil 1.1. Evre 0, I, IIa Şematik Örneklemesi ⁽⁷⁹⁾



Şekil 1.2. Evre IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb Şematik Örneklemesi ⁽⁷⁹⁾

2.9.1.VALC STUDY GROUP EVRELEMESİ

KHAK' de tanı aşamasında olguların çoğunda metastatik hastalık olduğundan ve lokorejyonel tümör yaygınlığı prognozu çok etkilemediğinden ilk aşamada daha basit olan "Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALC) evrelemesi (sınırlı - yaygın) pratikte kullanılmaktadır. Ancak, etkili lokal tedavi açısından sınırlı evredeki seçilmiş olgularda TNM evrelemesi tam olarak yapılmalıdır.

Rutin pratikte genellikle aşağıdaki evrelemeyi tercih etmekteyiz:

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı, bölgesel lenf nodu (aynı ya da karşı tarafta hiler, mediastinal, supraklavikuler) metastazı (tek RT sahasında) olan KHAK. (TNM sistemine göre; Evre: I, II, III). Olguların % 20- 40'ı bu evrede başvurur.

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalığı aşmış, uzak metastaz yapmış KHAK. .

2.10. Prognostik Faktörler:

Akciğer kanserli hastalar için prognostik faktörler; hasta, tümör ve tedaviye özgü değişkenler olmak üzere ayrılmaktadır. Stanley ⁽⁸⁰⁾, yaklaşık 5000 inoperabl akciğer karsinomlu hastada (V.A. Akciğer Grup Protokolleri) 77 prognostik faktörü değerlendirmiştir. Sağkalımı etkileyen en önemli 3 prognostik faktör olarak; performans durumu (Karnofsky skoru), hastalığın yaygınlığı ve kilo kaybı gibi hastaya özgü değişkenler olarak saptanmıştır. Tümör boyutu ve histolojik alt tipi gibi tümöre özgü faktörler tek başlarına dikkate alındıklarında önemli

22

görünşeler de çok değişkenli analizler bunu desteklememiştir. International Association for The Study Of Lung Cancer (IASLC)' de benzer şekilde tümör evresinin ve performansın KHDAK için önemli prognostik faktörler olduğunu göstermiştir ⁽⁸¹⁾.

Akciğer kanserinde moleküler prognostik belirteçlerin listesi büyümeye devam etmektedir. Negatif prognostik faktörler şunlardır; K-ras onkogen mutasyonu, tümör süpresör gen delesyonu (örn. p53), NCAM (nöral hücre adezyon molekülü) ekspresyonu, yüksek serum nöron-spesifik enolaz düzeyi, ErbB-1 (epidermal büyüme faktör reseptörü) ve ErbB-2 (Her2/neu) gibi ErbB ailesinden genlerin aşırı ekspresyonu, proliferatif belirteçlerin (Ki67, siklin D1, P16 kaybı, siklin E ve siklin B1), yüksek anjiyogenez belirteçleri (microvessel density, VEGFR ve matriks metalloproteinazlar) ve düşük apoptotik belirteçler (apoptotik indeks, fas hücre yüzey reseptörü ve kaspaz-3). Bu faktörler akciğer kanserinin biyolojisine yeni bir klinik anlayış getirmişlerdir ve bu biyobelirteçlerle halen yapılmakta olan prospektif çalışmaların, prognostik ve terapödik etkilerinin olması muhtemeldir.

2.10. Tedavi Modaliteleri:

Akciğer kanserinin tedavisinde tüm konvansiyonel modaliteler (cerrahi, RT ve KT) tek başına yada kombinasyonda yoğun bir şekilde çalışılmıştır.

2.10.1. Cerrahi

KHDAK' de Cerrahi:

Eğer rezektabl ise, KHDAK cerrahi olarak tedavi edilmelidir ⁽⁸²⁾. Ancak, tüm akciğer kanserli hastaların yaklaşık %20' si cerrahiye aday gösterilmekte ve bunların %90' ı rezektabl olabilmektedir. Tam rezeksiyon (cerrahi sınır negatif ve bölgesel lenf nodu tutulumu yok) uygulanmış olan hastalarda 5- yıllık sağkalım klinik evre IA için %60-70, IB için %50-60 ve IIA için ise yine %50-60 civarındadır. İlerlemiş evrelerde, tümör yayılımı ve lenf nodu tutulumuna bağlı olarak total eksizyon şansı azalmakta ve bunun sonucunda 5-yıllık sağkalım kötüleşmektedir ^(83,84).

Sınırlı evre hastalıkta, Video Yardımcılı Torasik Cerrahi (VATS) ile sınırlı wedge rezeksiyon iyi sonuçlar doğursa da lokal nüks gelişimini azaltması nedeniyle tercih edilen prosedür lobektomi artı lenf nodu örneklemesidir. Eğer lezyon santral yerleşimli ve ana bronşa yakınsa total pnömonektomi gerekmektedir, ancak bu durumda preoperatif ve postoperatif pulmoner fonksiyon dikkatlice değerlendirilmelidir.

KHAK' de Cerrahi:

Klinik olarak, T1-2, N0'dan daha ileri evre hastalığı olan hastalar cerrahiden yarar görmemektedir. Hastaların %5'inden azında KHAK erken evrede tespit edilir ⁽⁸⁵⁾. Preoperatif patolojik olarak tanısı koyulan evre I hastalarda (T1-T2N0M0) tüm evreleme girişimleri yapıldıktan sonra (göğüs ve üst batin

BT'si, kemik taraması, beyin görüntülemesi ve olasılıkla PET görüntüleme ve tüm hastalara cerrahi mediastinal evreleme yapılmalıdır.) hasta cerrahi açıdan değerlendirilmelidir ⁽⁸⁶⁾.

2.10.2. Kemoterapi

Pek çok bronkojenik kanser tek ajan KT' ye cevap verse de bu nadiren tam cevaptır ve tipik olarak kısa sürelidir. En etkili tek ajan ilaç halen sisplatindir. 1990' lardan itibaren vinorelbin, paklitaksel, gemsitabin, dosetaksel ve irinotekan gibi yeni ajanlar KHDAK tedavisinde tek ajan olarak veya platinlerle kombine tedavide kullanılmışlardır ⁽⁸⁷⁻⁹²⁾. Bu ajanlar tek başlarına orta derecede (%20-50) cevap gösterirken, platinlerle kombinasyonda daha iyi cevap ve daha iyi 5-yıllık sağkalım oranları sağlamaktadırlar.

Tek ilaç içeren ve kombine KT rejimlerinin KHAK'de etkin oldukları gösterilmiştir ⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. Kombinasyon KT' si tek ajan ile tedaviden üstündür. Bütün KHAK' li hastalarda KT, tedavinin temel bir unsurudur ⁽⁹⁶⁾. En sık kullanılan kombine KT başlangıç rejimi, etoposid ve sisplatindir (EP) ^(96,97). Etoposid ve Sisplatin kombinasyonu, sınırlı evre hastalık durumunda toksisitesi daha fazla olan alkileyici/antrasiklin temelli rejimlerin yerini almıştır ⁽⁹⁸⁾.

2.10.3. Radyoterapi

Postoperatif RT' nin, cerrahi sınır negatif ve lenf nodu tutulumu olmayan olgularda faydası gösterilememiştir. Ancak, postoperatif RT' nin lenf nodu pozitifliğinde ve

rezidüel lokal hastalıkta 3 ve 5 yıllık sağkalımı ve lokal kontrolü iyileştirdiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir ^(99,100).

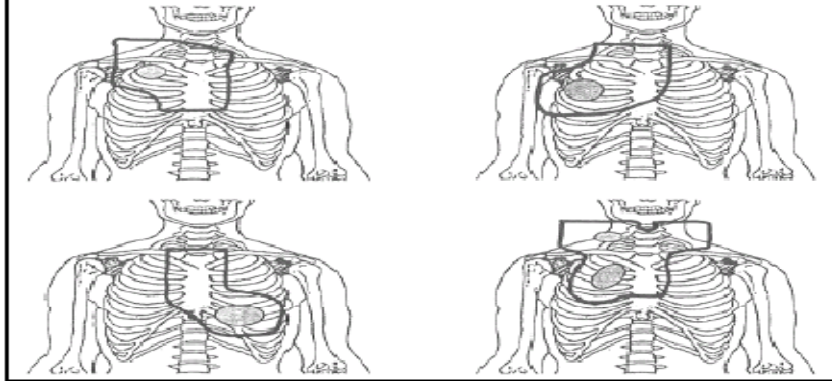
KHDAK'de cerrahi açıdan uygun olmayan hastalarda (Evre I/II ve bazı Evre III hastalar) ve lokal ileri evre hastalarda (N2 hastalığı olan evre IIIA ve IIIB hastalar) sıklıkla eş zamanlı KRT önerilmektedir. KHAK' de ise hem lokal kontrol hem de sağkalım avantajı sağladığı kesinleşen KRT güncel tedavi şeklidir ⁽⁴⁾.

Konvansiyonel Radyoterapi Teknikleri

Tedavi edilecek volüm ve RT sahaları, primer tümörün yerleşimine, büyüklüğüne, lenfatik drenaj alanlarına, histolojik tipe ve mevcut cihaz ve ışın enerjilerine göre ayarlanmaktadır. Akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan tipik RT alanı, primer tümör volümünü ve komşu mediasteni içeren karşılıklı paralel ön-arka mediastinal sahalardan oluşur. Tipik olarak AP/PA saha dizaynı, herhangi bir gros tümör etrafında 1,5-2 cm sınırla ve eğer ışınlanacaksa elektif lenf nodlarının etrafında 1 cm sınırla ayarlanır. Primer tümör volümüne ve tutulmuş lenfatiklere 45-50 Gy sonrasında ek doz sahası planlanır.

Çeşitli çalışmalarda, klinik evre I seçilmiş vakalarda, bölgesel lenfatiklere elektif ışınlama yapılmadığında, yapılanlarla benzer tümör kontrolü ve sağkalım görülmüştür ve bu nedenle elektif nodal ışınlama bu çalışmalarca önerilmemektedir ⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾.

Geleneksel RT saha dizayn örnekleri Şekil 2’ de görülmektedir.



Şekil 2. Akciğer radyoterapisinde primer tümörün anatomik yerleşimine göre kullanılan saha örnekleri.

Modern üç boyutlu konformal RT teknikleri (3D-RT) ile KHAK’ de doz eskalasyonu çalışmaları halen güncelliğini korurken konvansiyonel RT teknikleri ile sınırlı evre KHAK’de, 1.5 Gy fraksiyon dozda günde iki kez toplam 45 Gy yada 1.8-2 Gy fraksiyon dozda en az 50 Gy verilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Akciğer kanserinde lokal başarısızlık oranlarının düşürülmesini sağlamak ve sağkalım avantajı yakalamak amacıyla çeşitli KHDAK’ de çeşitli doz eskalasyonu çalışmaları yapılmıştır. 1983 yılında Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) yürüttüğü çalışmada hastaları 5 gruba ayırarak, hiperfraksiyasyon şeması ile [1,2 Gy- günde 2 kez (BID)] normal doku toksisitesini artırmadan yüksek dozlara çıkmayı hedeflemiştir. Hastalar sırasıyla 60 Gy, 64.8 Gy, 69.6 Gy, 74.4 Gy ve 79 Gy uygulanan gruplara randomize edilmiştir. En iyi sonuçlar 69,6 Gy uygulanan grupta elde edilmiştir; 1 yıllık sağkalım oranı %58, 3 yıllık sağkalım oranı %20 olarak saptanmıştır. Daha sonraki RTOG faz III çalışmasında hiperfraksiyone uygulanan 69.6 Gy,

konvansiyel fraksiyonasyon (60 Gy) ile karşılaştırılmıştır. Hiperfraksiyone şemanın konvansiyonel fraksiyonasyondan istatistiksel olarak farkı bulunmamıştır. Aşağıda Tablo 4’ de akselere hiperfraksiyone RT şemaları ve konvansiyonel şemayı karşılaştıran diğer çalışmalar gösterilmektedir.

Tablo 4: KHDAK’ de akselere hiperfraksiyonasyon çalışmalarını

Rejim	Doz (Gy)	Fx/gün	RTsüresi (gün)	Toplam doz(Gy)	Yaşam süresi		
					1yıl (%)	2yıl (%)	ortalama
Faz III randomize CHART Saunders ve ark.	1,5	3	12	54	63	29	*
Tek başına RT	2	1	42	60	—	20	—
Faz II non- randomize HART Mehta ve ark.	1,5-1,8	3	15	57,6	57	*	13 ay

*
bilgilerine ulaşılamıyor

Altere fraksiyone şemalar ve doz eskalasyonu özellikle evre III KHDAK’ inde çalışılmaktadır. Ancak akciğer kanserinde uzak metastazların sık olması (>%50) ve RT sırasında tümörün hareket etmesi (tümörün %50’ sinden fazlası 5 mm hareket etmektedir) nedeniyle kemoterapi ve yeni 3D-RT tekniklerinin tedavide daha önemli rol oynayacağı düşünülmektedir⁽⁴⁾. Unrezektable KHDAK tedavisinde son 30 yıldır kullanılagelmiş standart konvansiyonel RT dozu RTOG 73-01 çalışmasında öngörülen günlük 2 Gy fraksiyonlarda toplam 60 Gy’ dir⁽¹⁰⁴⁾.

Üç boyutlu Konformal Radyoterapi

Akciğer kanserinde, yüksek RT dozlarının daha az morbiditeyle verilmesine imkan sağlayan, 3-boyutlu konformal radyoterapi (3D-RT) teknikleri detaylı olarak tanımlanmıştır^(105,106).

3D-RT kullanılarak yapılmış pek çok çalışma göstermiştir ki; evre I-III akciğer kanseri tedavisinde 60 Gy ötesine çıkmış dozlar daha iyi sağkalım ve lokal kontrol oranları sağlamaktadır^(107,108).

Gross tümör volümünün büyüklüğünü belirlerken gerçek tümör ile postobstrüktif atelektazi veya pnömoninin ayrımını yapabilmek önemli bir problemdir. Hedef volümün sınırlanmasında klinisyenler arasında önemli farklılıklar görülmüştür⁽¹⁰⁹⁾. Radyolog ile konsültasyon önemli bir katkı sağlamamaktadır. MRG ve PET gibi görüntüleme yöntemleri, tümör sınırlarının belirlenmesinde daha fazla katkıda bulunabilir⁽⁷⁵⁾.

Akciğer kanserinde klinik hedef volümün (CTV) belirlenmesi zordur. Genel olarak, primer gros tümör volüme (GTV) önemli bir klinik hedef volüm sınırı eklenmemektedir.

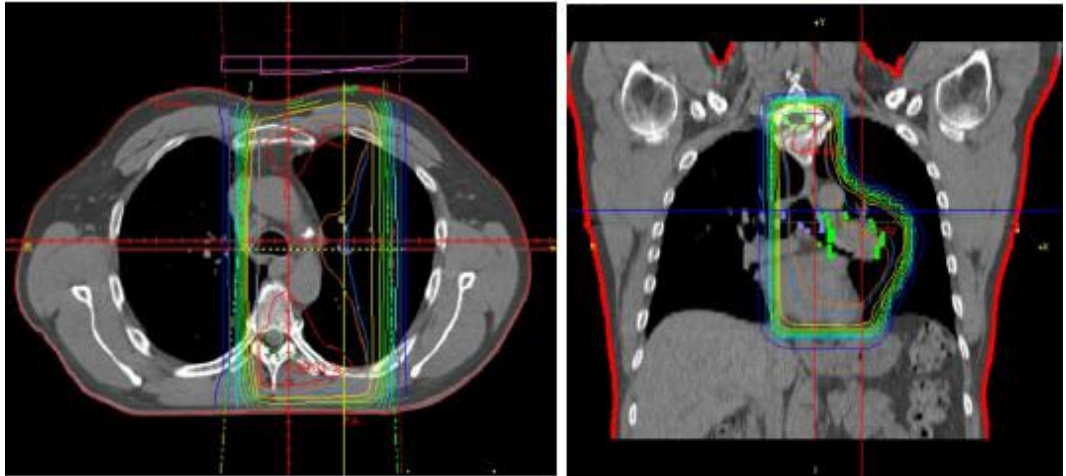
Akciğer kanseri cerrahi piyeslerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Giraud ve ark.⁽¹¹⁰⁾ hastaların %95' inde mikroskobik tümörü kapsamak için (CTV) GTV etrafına, adenokanser için 6 mm, skuamöz hücreli kanser için ise 8 mm sınır eklemenin gerekli olduğunu bildirmiştir.

Aynı taraf hiler veya mediastinal lenf nodları da tedavi edilecekse, bunlar da CTV içerisine dahil edilmelidir. Lenf nodları 1.5cm'den büyük olduğunda, %90 olasılıkla patolojik tutulum gösterdiğinden, mutlaka GTV içine katılmalıdır.

Planlanan hedef volüm (PTV) ve tedavi edilen volüm hesaplanırken, tümörün ve normal organların solunumla hareketi de dikkate alınmalıdır. Aktif solunum kontrolü ⁽¹¹¹⁾, eş zamanlı tümör izleme sistemi ⁽¹¹²⁾ ve derin solunumda nefes tutma ⁽¹¹³⁾ gibi çeşitli sistemler bu belirsizliği azaltmak için değerlendirilmektedirler.

Konturlarının çevrelenmesi gereken kritik organlar genellikle akciğerler, kalp, spinal kord, özofagus, karaciğer, brakiyal pleksus ve cilttir.

Akciğer kanseri tedavisinde üç boyutlu konformal planlama örnekleri şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3. Üç boyutlu konformal radyoterapi planlama örnekleri.

KHDAK' de başlangıç hacim 1,8-2 Gy' lik fraksiyon dozuyla 45-50 Gy doz ile tedavi edilir. Yakın ya da pozitif cerrahi sınır için 60-63 Gy' e kadar ya da gros hastalık için 66 Gy' e kadar ek doz verilebilir. 1,8- 2,15 Gy/fx ile >70 Gy doz artırma ve radyocerrahi teknikler halen araştırma konusudur. KHAK'de ise 1,5 Gy/BID dozlarla 45 Gy yada konvansiyonel fraksiyonasyon ile 50-70 Gy doz uygulanabilir.

Doz dağılımı ve doz volüm histogramlarının analizi sırasında, hedef volümün kapsanmasına ve belirli bir dozu alan normal doku volümünün ayarlamasına özellikle dikkat edilmelidir. Akciğerlerin radyasyon toleransının düşük olması nedeniyle, elektif nodal doku ışınlaması ihmal edilerek veya primer tümör ve nodal volüm alanlarının elektif tedavisinde daha az doz verilerek, normal akciğer dozu azaltılmaya çalışılmıştır ^(116,114).

Biyofiziksel veya biyolojik fonksiyon modelleri kullanılarak yapılan yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (IMRT), hedefteki doz düzensizliklerini sınırlar ve doz artırımını sağlayarak lokal tümör kontrol olasılığını artırır.

Brakiterapi

Brakiterapi, lokalize, büyük ve unrezektabl tümörlerde eksternal radyoterapiye ek olarak (üç defa 5 Gy' lik fraksiyonlarda veya tek 10 Gy'lik fraksiyonda) olarak düşünülebilir ^(115,116).

Tedavi Yan Etkiler⁽¹¹⁷⁾

Akut toksisite (RT uygulanması süresince oluşan veya tedavinin bitiminden sonra 3 ay devam eden) özofajit, öksürük, cilt reaksiyonları ve yorgunluktan ibarettir.

Öksürük (bronşiyal mukozal irritasyona bağlı) sıktır; ama çoğunlukla şiddetli değildir. Antitüssif tedavi kodein fosfat ile birlikte veya olmaksızın genellikle etkilidir.

Radyasyon pnömonisi bir diğer akut komplikasyondur. Genel kural olarak semptomatik radyasyon pnömonisi gelişmesi için ortalama akciğer dozu 10-20 Gy' in üzerinde ise veya 13 Gy üzerinde doz alan akciğer volumü akciğerin %40' ından fazla ise veya 20 Gy üzerinde doz alan akciğer volumü akciğerin %20-30' undan fazla ise veya 30 Gy üzerinde doz alan volum akciğerin %10-15' inden fazla ise radyasyon pnömonisi gelişme riski artar. Southwest Oncology Group 0023 çalışmasının ayrıntılı analizlerine bakıldığında 20 Gy alan akciğer volumü akciğer hacminin 535' inden az olduğunda radyasyon pnömonisi riski %4 civarında iken, hacim %35 üstüne çıktığında risk %10'u aşmaktadır. Bazı kemoteropetik ajanlar bu riskin artmasına sebep olmaktadır. Bu ajanlar aktinomisin-D, doksorubisin, bleomisin, busulfan, siklofosfamid, BCNU ve interferonlar ve taksan grubu ilaçlardır. Radyasyon pnömonisinin akut fazının tedavisi yatak istirahati, bronkodilatör kullanımı ve kortikosteroid tedaviden oluşmaktadır. Radyasyon pnömonisinin akut tablosunun tedavisine yüksek doz steroid ile başlanır. Tipik ve dramatik şekilde hızla iyileşme sağlanır. 30-60 mg

32

prednizon veya 16-20 mg deksametazon başlanır. Deksametazonun duzu 50 mg' a kadar çıkarılabilir. Steroid tedavisi giderek azaltılarak kesilir. Şiddetli vakalarda pozitif basınçlı oksijen kullanılabilir. Sekonder enfeksiyon olmadıkça antibiyotikler kullanılmaz. Akut semptomların kontrolünden sonra kortikosteroidler birkaç haftalık periyotta azaltılır. Steroidlerin ani kesilmesi akciğerin subklinik radyasyon hasarının aktivasyonuna yol açabilir ⁽⁴⁾.

Lhermitte sendromu % 10-15 hastada görülüp, geçicidir ve klinik önemi yoktur. Megavoltaj tedaviyle cilt reaksiyonları hafiftir; topikal nemlendirici kremler ve merhemlerle kaşınma ve kuruluk giderilebilir.

Geç sekeller; pnömoni ve pulmoner fibroz (semptomatik ve radyografik), özafagus darlığı, kardiyak sekeller (perikardiyal effüzyon, konstrüktif perikardit, kardiomyopati), spinal kord miyelopatisi ve brakiyal pleksopatiji içermektedir. RTOG çalışmalarında en sık yayınlanan sekel, pnömoni (yaklaşık %10 grade II, ve %4.6 grade III) ve pulmoner fibrozdur (yaklaşık %20 grade II, ve %8 grade III ve daha fazla). Radyasyon pnömonisi için eşik doz değeri 20-22 Gy' dir. Radyasyon pnömonisi insidansı ve derecesi toplam doz, fraksiyonasyon ve ışınlanan akciğer volümüne bağlıdır. Akciğer kanserinde RT bağlı kardiyak hastalık düşüktür. En sık perikardit görülür. Çeşitli KT ilaçları, doksorubisin gibi, radyasyonla birlikte sinerjistik kardiyotoksisiteye yol açarlar. Bu ilaçlarla birlikte RT uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır. Spinal kord miyelopatisi 1.8-2 Gy fraksiyonla 45 Gy dozdan fazla dozlarda oluşur. Toplam radyasyon dozu,

ışınlanan kord uzunluğu ve fraksiyon şeması bunun oluşumunda önemli faktörlerdir.

2.12. Radyoterapi ve Özofajit

Mediasten ışınlaması yapılan torasik kanserli olgularda **akut özofajit** en sık görülen yan etki olmakla birlikte toksisitesi nedeniyle doz kısıtlayıcı olarak tedaviye ara verilmesine yol açan önemli bir sorundur. Çalışmalarda torasik RT uygulanan hastalarda farklı derecelerde olmak üzere %5-100 oranında akut özofajit görüldüğü bildirilmiştir ⁽²⁰⁻²²⁾. Akut radyasyon özofajitinin en önemli klinik belirtisi yutma güçlüğü ve ağrılı yutmadır ⁽¹¹⁸⁾. Bu durum konvansiyonel fraksiyone şemalarla (2Gy/gün,5gün/hafta) sıklıkla üçüncü haftalarda toplam 30 Gy'lik RT uygulamalarında görülmeye başlamaktadır.

Akut radyasyon özofajitinin bozulmuş özafagus motilitesi ile ilişkilendirilmesi nedeniyle bu semptomların varlığı durumunda hastalarda klinik olarak mukozit ile birlikte diskinezi olduğu bilinmektedir ⁽¹¹⁹⁾. Mediastinal RT uygulanan hastalarda Domperidon (prokinetik ajan) ve Nimesulid (non-steroid antiinflamatuvar ajan) gibi farmakolojik ajanların özefagus yan etki azaltmadaki profilaktik etkinlikleri buna dayanarak açıklanmaktadır ⁽¹²⁰⁾. Yapılan çalışmalarda RT uygulaması ile özafagus motilite ve transit zamanının etkilendiği gösterilmiştir ^(121,122). Transit zamanını değerlendirmede ise altın standart teknik yüksek sensitivitesi olması sebebiyle halen özafagus sintigrafisi olarak kabul edilmektedir ⁽¹²³⁻¹²⁵⁾.

Özofajit; KT sırasında bazı kemoterapotik ajanların yan etkisi olarak, RT sırasında ise ışınlanan tedavi sahasında çoğunlukla özafagusun da yer alması nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Hem RT hem de KT hızlı bölünen hücrelerde daha fazla etkinliğe sahiptir. Orofarengeal mukoza da dahil olmak üzere tüm gastrointestinal sistem epitelini hızlı bölünen hücrelerle döşelidir. Akut özofajit gelişimindeki en önemli mekanizma hızlı bölünen bu hücrelerin tedavilerden etkilenmesidir. Daha etkin kemoterapotik ajanların kullanımının artması sonucunda yan etkilerin görülme sıklığı da artmaktadır. Ayrıca, yaş ⁽¹²⁶⁾, tümör ⁽¹²⁷⁾, nodal evre ^(20,128), eşzamanlı KRT uygulamaları ⁽¹²⁷⁾, ortalama özafagus dozu ve maksimum doz noktası ⁽¹²⁹⁾ ile 35Gy üzerinde doz alan özafagus volumü (V35), V40, V45, V50, V60 ⁽¹³⁰⁾, tedavi alanına giren özafagus uzunluğu artışı ile bu toksitelerin şiddeti ve insidansında da artışlar saptanmaktadır.

RT'ye bağlı olarak, ışınlanan hacim içerisinde gelişen hücre hasarı nedeni ile lokal inflamasyon ve akut faz cevabı gelişmektedir. Bu duruma proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-alfa, interlekin-6 gibi) seviyesindeki artış öncülük etmektedir. RT' ye bağlı gelişen lokal inflamasyon ve irritasyon torasik kanserli olgularda özofajit gelişiminin temelini oluşturmaktadır. Tanı anında zaten iştahsızlığı ve istemsiz kilo kaybı mevcut olan olgularda bir de tedaviye bağlı ortaya çıkan bu yan etkilerin düzeltilmesi oldukça zordur. Ayrıca özofajit nedeni ile tedavi sırasında besin alımının iyice bozulması ve dolayısıyla yetersiz beslenme olgularının immun sistemlerini olumsuz yönde etkileyerek vücut direncini düşürmektedir. Sonuçta enfeksiyonlara eğilim artmakta ve bunun sonucu olarak

da olguların çoğu enfeksiyon nedeni ile hospitalize edilmektedir. Dolayısıyla hastaların yaşam kalitesi iyice bozulmaktadır. Ayrıca yine bu nedenlerle planlanan onkolojik tedavilerin uygulanmasında da sıkıntılar yaşanmaktadır. Sonuç olarak hastaların tümör kontrol oranlarında ve yaşam sürelerinde de beklenen başarı elde edilememektedir.

Mukozit gelişimini azaltmak amacıyla birçok ürün denenmiştir. Sukralfat gastrik ülserde kullanılan, mukoza yüzeyine yapışarak asit maruziyetini önleyen bir ajandır. RT ve KT' ye bağlı gelişen mukoziti önleyebileceği düşünülerek çeşitli çalışmalar yapılmış ancak sukralfat kullanımı ile özofajit gelişiminin azalacağına dair bir kanıt bulunamamıştır. Kortikosteroid kullanımının da mukozit şiddet ve süresini azaltmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Absorbe olmayan oral antibiyotikler (tobromisin, polimisin E ve amfoterisin B) ile yapılan çalışmalarda ise sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Granülosit- makrofaj koloni stimülatör faktör (GM-CSF) ' ün kullanımı ile oral mukozit gelişiminde belirgin iyileşme olmasına rağmen birçok hematolojik yan etkisinin bulunması ve çok pahalı bir tedavi olması nedeniyle kullanılmamaktadır. Amifostinin etkinliğini araştıran çalışmalarda da etkinlik açısından çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır ⁽²³⁾. Kliniğimizde Karadayı ve ark tarafından yapılan tez çalışmasında da amifostin kullanımı ile mukozit gelişiminin önlenemediği gösterilmiştir ⁽¹³¹⁾.

Glutamin (GLN) insan dokularının tümünde en sık bulunan non-esansiyel serbest aminoasittir. Fizyolojik olarak, metabolik gereksinimler çoğunlukla endojen sentez ve bunu takiben iskelet kasından salınımla ve daha az olarak da

akciğerden salınımla karşılanır ⁽¹³²⁾. Katabolizma ve negatif nitrojen dengesiyle karakterize akut hasar durumlarında şarta bağlı esansiyel hale geçer yani dışarıdan alınması gerekebilir. Sağlıklı erişkinlerde besinlerle alım küçük bir rol oynar. Batı tipi diyetle alınabilecek glutamin miktarı 10 gramdan azdır. Buna karşılık şiddetli metabolik stres ve katabolik olay durumlarında vücuttaki hemostazı sağlamak için günde 20-40 gram almak gerekmektedir ⁽¹³³⁾. Kanser gibi hiperkatabolik durumlarda, iskelet kası önemli miktarda GLN' i aminoasit havuzundaki eksilmeyi tamamlamak için yıkım sayesinde sağlar. Dolaşımda GLN' in harekete geçirilmesi ve artırılması ile ⁽¹³⁴⁾ tümör hücreleri konaktan tümöre doğru GLN akışını indükler. Progresif kanseri olan hastalarda karaciğer, GLN depolama fonksiyonunu yapamaz ve dolaşıma GLN salınımına geçer ⁽¹³⁵⁾. İskelet kası ise kana artmış GLN salımı sağlar ve intramusküler GLN konsantrasyonlarında belirgin düşüş gözlenir ⁽¹³⁶⁾. Stres durumlarındaki bu azalma asit-baz dengesi, immün fonksiyon ve epitel bütünlüğünde bozulma ve bağırsaklardan bakteriyel translokasyonlarda kolaylaşmaya neden olur ⁽¹³⁷⁾. Ayrıca GLN yetersizliğine bağlı olarak insülin direnci, hiperlipidemi, adipoz doku kaybı, kas yıkımı, akut faz proteinlerinin hepatik üretimindeki artış ve azalmış bağırsak-bariyer fonksiyonunu gibi metabolik bozukların arttığı gösterilmiştir ⁽¹³⁸⁻¹⁴⁷⁾. Supplemental GLN enteral veya parenteral verilebilir. GLN her iki yollada aynı şekilde metabolize olur ancak enteral uygulama artmış GİS koruyuculuğu sağlar ^(148,149). Yapılan ilk hayvan çalışmalarında glutamin desteği ile immünitinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan insan çalışmalarında ise glutamin desteği ile nitrojen metabolizması, immünolojik parametreler ve bazı nutrisyon belirteçleri üzerinde faydalı etkileri olduğu

gösterilmiştir ⁽¹⁹⁾. Ayrıca glutamin DNA ve glutatyon sentezinde rol almaktadır. Kanserli hastalarda zaman içerisinde glutamin deplesyonu görülmektedir, bunun da en büyük nedeni iskelet kası glutamin oranının masif olarak düşüşü ile gerçekleşen kaşeksidir. Optimal fonksiyonları için yeterli miktarda glutamin varlığına ihtiyaç duyan bazı dokular (ör: bağırsak epitelyum hücreleri ve lenfositler) bu durumdan olumsuz etkilenmektedirler ⁽¹⁵⁰⁾. Tedavi sırasında RT ve KT' nin etkileri ile oluşan normal doku hasarının da glutamin metabolizmasını bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle kanserli olgularda uygulanan onkolojik tedaviler sırasında gelişen toksisitelere karşı glutamin desteğinin normal doku hasarını engelleyebileceği düşünülerek tedaviye eklenmesi gündeme gelmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında rat bağırsakları üzerinde RT ve KT'ye bağlı mukozit hasarının glutamin uygulaması sonrasında belirgin azaldığı gösterilmiştir. Tüm abdomen ışınlaması yapılan ratlarda bakteriyel translokasyonun glutamin desteği ile azaltıldığı, RT' nin bağırsak üzerinde neden olduğu akut ve geç yan etkileri azalttığı gösterilmiştir ⁽¹⁵¹⁻¹⁵³⁾. Metotreksat KT'si uygulaması sonrasında glutamin desteği verilen ratlarda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha az kilo kaybı, daha düşük oranda bakteriyemi saptanırken jejunum ve kolon mukozal ağırlığında artış gösterilmiştir. Huang ve ark. tarafından yapılan pilot çalışmada ise baş boyun kanserli hastalarda glutamin desteği ile RT'ye bağlı gelişen mukozit oranlarında anlamlı düşüş gösterilmiştir ⁽²³⁾.

Onkoloji alanında GLN kullanımının artmasıyla bu ürünün sadece konak metabolizmasını desteklemekle kalmayıp tümör büyümesini de uyarabileceği

sorusu akla gelmiştir. GLN hızlı proliferere olan tümörlerin önemli bir yakıtıdır ve konakçı GLN depoları tümör büyümesiyle ters orantılıdır ⁽¹³⁵⁾. Tümörün GLN' i tükettiği 1935' den beri bilinmektedir. Tümör kökenli olsun olmasın çeşitli hücre dizilerinde hücre büyümesinin GLN kullanılabilirliğinin bir fonksiyonu olduğu gösterilmiştir ^(154,155). Buna rağmen hiçbir çalışma tümör taşıyan konakçıya GLN verilerek tümör büyümesini stimüle etmenin mümkün olduğunu gösterememiştir ⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁹⁾. Tam tersi birikmekte olan in vivo kanıtlar immün sistemin değişik parametrelerini upregüle ederek aslında tümör büyümesini azalttığını göstermektedir ⁽¹⁵⁷⁻¹⁶³⁾. Bunu ;

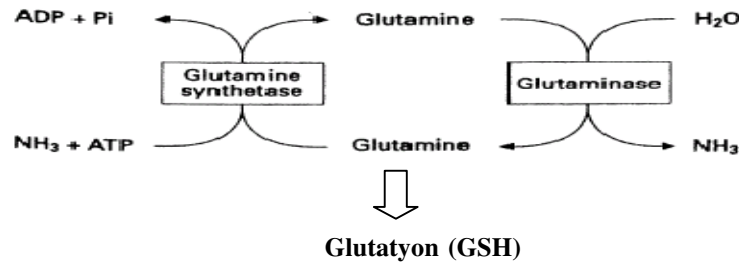
1. Antitümöral immünitinin upregülasyonu:

- Lenfosit proliferasyonu
- NK aracılı tümör lizisin artması
- GİS' de lokal immünosimülatur etki

2. İntratümöral glutatyon depolarının azalmasıyla tümörün tedaviye daha duyarlı hale gelmesi

3. Normal dokuda glutatyon depolarının artmasıyla tedavi ilişkili toksisitelerin azalması gibi mekanizmalarla yaptığı düşünülmektedir.

NK hücreleri de dahil lenfositler allerjik bir atağa cevap olarak proliferere olabilmek için GLN' e ihtiyaç duyarlar. GLN, NK aktivitesi ve GSH arasındaki ilişki rat meme kanseri modelinde araştırılmış ve GLN desteği uygulanan grupta NK aktivitesi ve kan GSH seviyeleri daha yüksek ölçülürken tümör volümleri yarıya yakın küçük saptanmıştır ⁽¹⁶⁴⁾. Oral glutamin uygulaması ile hayvan modellerinde lokal immünostimulan etkiyle intestinal T-lenfosit sayımını arttırdığı gösterilmiştir ⁽¹⁶⁵⁾.



Şekil 4: Glutamin sentezinde ve metabolize edilmesinde kullanılan anahtar enzimler ve GSH oluşumu ⁽¹⁶⁶⁾

Yukarıda GLN metabolizmasının yan ürünü olan Glutatyon (GSH/ glutamil-sisteinil-glisin) hücre içerisinde bulunan en yoğun antioksidanlardan biridir ⁽¹⁶⁶⁾ ve normal dokuyu oksidatif hasara karşı korur. Bağırsaklar GSH salınması için en önemli organlardır ve dışarıdan ek GLN verilerek bu salgılanma üç katına çıkabilir ⁽¹³⁹⁾. Normal dokularda oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi olan GSH' un tükenmesi RT ve KT' nin doku hasarı boyutlarını artırabilir ⁽¹⁶⁷⁾ ve bu artan toksisite ek GLN verilerek azaltılabilir ⁽¹³⁶⁾.

Tümör hücreleri içerisindeki GSH seviyesi kanserli olmayan hücrelere göre 5 ile 50 kat daha fazladır ⁽¹⁶⁸⁾ ve GSH' un bu yüksek seviyeleri KT ve RT direncine aracılık eder ⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾. Birçok antikanser ajana karşı oluşan direnç sıklıkla tümör içindeki artmış GSH seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir ^(172,173) ki tümör GSH seviyesininin düşürülmesi ile tümörün RT ve KT' ye duyarlılığının artacağı düşünülmektedir.

Oral GLN alımının tümör içindeki GSH'ı paradoksik olarak düşürdüğü buna karşılık normal doku içerisine yükselttiği birçok çalışmada gösterilmiştir ⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁷⁾.

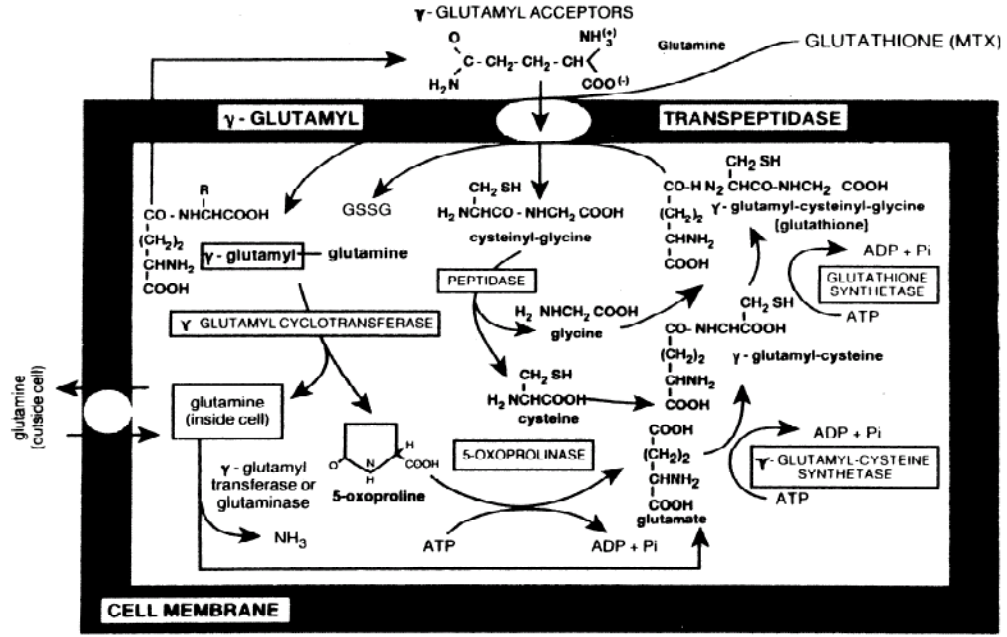
Bu çok önemlidir, çünkü hücrel redoks durumunun anahtar regülatörü olan

GSH, tümörün KT ve RT' ye cevabını (aynı zamanda normal hücrelerin korunmasını sağlar) belirler ^(171,178,179). GLN desteği ile intratümöral GSH seviyesini düşürerek tümörün sitotoksik terapiye cevabını sürdürmesi önlenmektedir ⁽¹⁸⁰⁻¹⁸²⁾. Bu bilgiler GLN' nin antitümör tedavilerin tümöre selektivitesini artırarak normal dokuyu koruduğunu ve tümör hücrelerini sensitize ederek kemoterapotik hasarın tümör hücrelerinde görünmesine neden olduğunu önermektedir. Sonuç terapötik indekste net bir artış olmasıdır.

Tümör ve konak arasındaki bu paradoksu izah eden birkaç muhtemel açıklama vardır. Bir açıklama glutamat' ın lokal artışının GSH' nin normal hücrelerin değil, tümör hücrelerinin mitokondrisine girmesini engellemesidir ⁽¹⁸³⁾. Başka hipotez ise GLN' nin tümör GSH metabolizmasını down-regüle ederken normal dokuda GSH yapımını up-regüle etmesidir ⁽¹⁸⁰⁾.

Normalde intraselüler GSH üretimi, GSH prekürsörü olan gamma-glutamil-glutamin dipeptid' in katalizörü olan oxoliprolinaz enzimine ihtiyaç duyar. Tümör hücreleri normal hücrelerle karşılaştırıldığında göreceli olarak daha asidik bir intraselüler ortama sahiptir ve bu yüzden pH' ya hassas oxoliprolinaz enzimi inaktive olmaktadır. Normal hücrelerde; bu blok gamma-glutamil akseptörü olarak davranan, gama-glutamil-glutamin dipeptid oluşturan ve gamma-glutamil transferaz (glutaminaz)' ı upregüle eden fazla miktarda GLN sunularak kırılabilir ⁽¹⁸⁴⁾ (şekil 5).

Tersine bu enzimler tümör hücreleri içerisinde up-regüle edilemezler ve net sonuç olarak tümör içerisindeki glutatyon seviyeleri tükenir ancak sağlıklı dokuda tükenmez ⁽¹⁸⁵⁾.



Şekil 5: Glutamin varlığında doku GSH seviyesinde artış olurken intratümöral seviyenin azalmasını açıklayan mekanizma ⁽¹⁸⁴⁾

Bu hipotez yüksek seviyede gamma-glutamyl transferaz (glutaminaz) içeren tümörlerin sitotoksik KT' ye daha dirençli olduklarını gösteren verilerle desteklenmektedir ⁽¹⁸⁰⁾.

Vücudun tümöre karşı geliştirdiği inflamatuvar cevapta proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF-alfa, IL-6, IL-1 beta) önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokinler hasara ve maligniteye karşı bir yanıt olarak üretilirler ve oldukça fazla lokal ve sistemik metabolik değişikliklere neden olurlar. Proinflamatuvar sitokinlerin makronütrientlerin metabolizmasını

etkileyerek, yağsız vücut kitlesi kaybına neden olduğu, akut faz cevabını aktive ettiği, iştah ve besin alımını etkilediği bilinmektedir. Kanser kaşeksisinin temelinde de bu sitokinlerin önemi belirgindir. Bu olgularda destek tedavide kullanılacak ürünlerin kanser kaynaklı istemsiz kilo kaybını ve bunun sonucunda gelişecek olan kaşeksiyi önleyebilmesi için teorik olarak antiinflamatuvar özelliğe sahip olması gerektiği bilinmektedir. GLN makrofaj ve nötröfillerden salınan TNF-alfa ve Interlökin gibi sitokinlerin üretimini etkilediği hücre kültürleri düzeyinde gösterilmiştir ⁽¹⁸⁶⁾. Ameho ve ark. tarafından yapılan hayvan çalışmasında ise ratlarda trinitrobenzen sülfonik asit maruziyeti sonrası gelişen kolit oluşumu üzerine profilaktik glutaminin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada GLN profilaksisi uygulanan grupta daha az hasar, daha az bakteriyel translokasyon bulunmakla birlikte güçlü inflamatuvar sitokinlerden IL-8 ve TNF-alfa konsantrasyonlarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşük saptandığı gösterilmiştir ⁽¹⁸⁷⁾.

Biz de kendi çalışmamızda akciğer kanseri tanısıyla kliniğimize refere edilerek RT programına alınan olgularda, RT süresince oral glutamin kullanımının özafagus üzerine etkisini, özafagus transit zamanı ve serum immünolojik parametreleri gibi kantitatif yöntemlerle değerlendirirken; klinik ve dozimetrik faktörlerin akut radyasyon özofajiti gelişimi üzerine etkilerini de prospektif olarak araştırdık.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER:

3.1. Hasta özellikleri

18.01.2010- 15.07.10 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı' nda küratif amaçla RT uygulanan toplam 32 lokal ileri evre akciğer kanserli hasta prospektif ve randomize olarak çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri; sitolojik veya histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almak, küratif RT endikasyonu olmak, 18- 80 yaş aralığında olmak, ECOG performans durumu <2 veya Karnofsky performans durumu >70 olmak, hikayesinde daha önce torasik RT uygulanmamış olmak, tedavi öncesinde yutma güçlüğü ve/veya ağırlı yutması olmamak, en az altı ay sağkalım beklentisi olmak, çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmaya yazılı bilgilendirilmiş olmaktır.

Çalışmaya dahil olmama kriterleri ise; tanıdan önceki 5 yıl içinde cilt kanseri dışında bir malignite öyküsü bulunmak, önerilen ürün desteğini kullanamayacak durumda olan veya yandaş hastalıklar nedeni ile kullanmasına izin verilmemiş olmak, glutamin alerjisi öyküsü olmak, tüple beslenme ya da parenteral nütrisyon ihtiyacı bulunmak, herhangi bir balık yağı desteği, enteral beslenme desteği, anabolizan ürün (megesterol asetat vb.) veya immün stimülan kullanmakta olmak, Faz 1 farklı bir çalışma protokolünde bulunmak, yaşam kalitesinin birincil parametre olduğu farklı bir çalışma protokolünde bulunmaktır.

3.2. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi öncesi değerlendirmesinde, tam bir medikal öykü (ağrı, öksürük, dispne, yutma güçlüğü, disfoni, sigara ve diğer alışkanlık, bilinen hastalıkları, son 6 ay içinde kilo kaybının olup olmadığına dair bilgiler her hastadan elde edilmiştir) fizik muayene, PS değerlendirmesi, tam kan sayımı ve tam biyokimya testlerini de içeren laboratuvar çalışmaları yapılmıştır. Evreleme işlemi için her hastanın PA ve lateral akciğer grafisi, toraks BT, batin US veya BT' si, beyin BT veya MR' ı ve endike olduğu durumlarda kemik sintigrafisi ve PET BT' si çekilmiştir.

3.3 Glutamin uygulaması

Hastaların 16' sına profilaktik olarak RT'nin birinci gününden başlayacak şekilde oral toz L- Glutamin (Glutamine Resource^R, Nestle) standart doz olan 30gr/gün (su veya meyve suyuna karıştırılarak 8 saatte bir 10 gr.) olacak şekilde uygulanmıştır. Glutamin desteği RT tamamlandıktan 15 gün sonraya kadar sürdürülmüştür. Diğer 16 hastaya ise standart veya immün beslenme destek ürünlerinden herhangi biri verilmemiştir.

3.4. Tedavi

Akciğer kanseri tanısıyla RT planlanan onkoloji hastalarında muhtemel özofajit gelişimini engelleyebilecek standart bir tedavi ürünü mevcut değildir. Günlük klinik rutinde mukozit geliştikten sonra semptomları azaltmak amacıyla sıklıkla anti-inflamatuar ve analjezik ürünler kullanılmaktadır. Bu çalışmada klinik rutinde zaten kullanılmakta olan oral glutamin kullanımının özefagusa olan

etkisi kantitatif yöntemlerle (özefagus sintigrafisi ve IL-1, 6, 8) araştırılmıştır. Çalışmada akciğer kanseri tanısıyla RT uygulanan olgularda tedavi sırasındaki toksisite, kilo kaybı, özafagus transit zamanı ve serum immün belirteçleri değerlendirilmiştir.

Tedavi başlangıcında tüm hastaların planlama tomografileri akciğer bordur kullanılarak, sabit zeminde ve sırtüstü pozisyonunda, 5 mm aralıklarla çekilmiştir. Tüm hastaların tedavisi kliniğimizde kullanılan Eclipse 7.5 (Varian Medikal Sistemleri, Kanada) planlama sistemlerinde 3 boyutlu konformal olarak yapılmıştır. 3D-RT yapabilmek için International Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU) 50 ve 62 numaralı raporlarında tanımlanan tedavi hacimleri kullanıldı. Tüm hedef volümler ve kritik organlar radyasyon onkoloğu tarafından çizilmiştir. RT sırasında PTV (Planning Target volume: planlanan hedef volüm), gros tümör volümü ve tutulu mediastinal lenf nodlarını (GTV) 2 cm. emniyet marjıyla saracak şekilde belirlenmiştir. Gereken hastalarda multileaf kolimatörler yardımıyla kritik organların yüksek doz almaları önlenmiştir. RT haftalık olarak konvansiyonel dozlarda günlük 2 Gy lik fraksiyonlarla haftada 5 fraksiyon, toplamda 25 fraksiyon olacak şekilde rutin klinik pratikte uygulanan dozlarda ve alanlarda uygulanmıştır. Gereken hastalarda ek doz boost uygulanmıştır. RT alan ve doz konusunda standart dışı herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Grad 3-4 akut radyasyon pnömonisi gelişme riskini azaltmak üzere, RT sırasında mümkün olduğu kadar 20 Gy doz alan total akciğer volümünü %25-30' un altında, 30 Gy alan volümü de %20' nin altında tutulması

hedeflenmiştir. Benzer şekilde spinal kordun 45-50 Gy' in üzerine çıkmamasına özen gösterilmiştir. Hastaların hepsine evrelerine ve performans durumlarına uygun standart sistemik tedavileri uygulanmıştır.

Çalışma grupları;

1. grup: Tek başına RT uygulanan grup:

2. grup: RT+ GLN alan grup olarak belirlenmiştir.

Çalışma esnasında rutin uygulamamızda değişiklik yapılmamıştır. RT süresince haftada bir fizik muayene ve tam kan sayımı yapılmıştır. RT süresi boyunca her hafta olguların vücut ağırlıkları ölçülerek kilo kaybı ve vücut kitle indeksleri değerlendirilmiştir.

RT süresi boyunca her hafta, ışınlama sahası içerisine özafagusun girdiği hastalarda radyoterapiye sekonder gelişen özofajit “Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽¹⁸⁸⁾. RTOG kriterleri Tablo 5’ da belirtilmiştir. Değerlendirme sonuçlarını etkilememesi amacıyla hastalara herhangi bir antiinflamatuvar ilaç verilmemiştir.

Tablo 5: RTOG RT' ye bağlı akut özofajit skrlama kriterleri ⁽¹⁸⁸⁾

Grad 0	Değişiklik yok
Grad 1	Analjezik gerektirmeyen hafif ağrı
Grad 2	İnflamatuvar düzensiz mukozit, analjeziğe ihtiyaç duyulan orta derecede ağrı
Grad 3	Fibrinoid mukozit, narkotiklere ihtiyaç duyulan şiddetli ağrı
Grad 4	Ülserasyon,hemoraji,nekroz

Her hastanın özafagus dozu, doz- volüm histogramları (DVH) üzerinden incelenmiştir. RT' ye bağlı gelişen özofajit, rutin uygulamaya ilave olarak özafagus transit zamanı ve serum immünolojik parametreleri ile değerlendirilmiştir. İmmunolojik parametreler için olgulardan tedavi başında ve tedavinin beşinci haftasında antekubital venden 15 cc kadar venöz kan alınmıştır. Alınan kan biyokimya tüpleri içerisinde GÜTF Biyokimya labaratuvarına gönderilmiştir. Burada kanlar santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar ölçüm zamanına kadar -80°C saklanmıştır. IL- 1 beta, IL- 6, IL- 8, TNF alfa, parametrelerine "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) kitleriyle bakılmıştır. Özafagus transit zamanı ise GÜTF Nükleer Tıp AD'da özefagus sintigrafisi ile değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi öncesi bazal özefagus transit zamanları tespit edildikten sonra tedavinin 5. haftasında ikinci ölçümler yapılmıştır.

3.5. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analizler

Değerlendirme sonucu elde edilen veriler SPSS 16.0 versiyonu programı yardımıyla hazırlanan veritabanına girildi ve istatistiki testler bu program üzerinde yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak belirtildi. Çalışmanın primer parametresi olan özofajit gelişme oranı tedavi grupları arasında ki-kare testi kullanılarak araştırıldı. Diğer değişkenler açısından tedavi öncesi ve tedavi süresince elde edilen değerler, verinin türüne göre uygun olan parametrik ya da parametrik olmayan testler ile karşılaştırıldı. Ek olarak alt grup analizleri de yapılmıştır. İstatistiksel önemlilik sınırı (çift-yönlü) P değerinin 0.05'ten küçük olması olarak tanımlanmıştır.

3.6. Etik Kurul

Araştırma başlanmadan önce Ankara 4 no' lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 09. 12. 2009 tarihinde onay alınmıştır.

3.7. Hasta Onamı

Tüm hastalar araştırma hakkında bilgilendirilmiş ve hastaların yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

3.8. Tez Bütçesi

Çalışma sırasında kullanılacak özafagus sintigrafisi ve proinflamatuvar sitokinlerin çalışılması için gereken KİT' lerin maliyetleri NESTLE firması tarafından karşılanmış olup sosyal güvenlik kurumuna (SGK) ek masraf olarak bildirilmemiştir. Çalışma sırasında hastalara verilen oral glutamin ise rutinde mediasten ışınlaması yapılan hastalara uygulanmakta ve geri ödemesi SGK tarafından yapılmaktadır.

4. BULGULAR

Akciğer kanserli hastalar tedavi öncesinde iki gruba ayrıldı. Hastalar GLN desteği alanlar ya da almayanlar olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir.

Hastaların 27' si (% 84,4) erkek, 5' i (%15,6) kadındır. Hastaların yaş ortalaması 60,72 (40-76 yaş) olarak bulunmuştur. Hastaların 26' sı (%81,2) KHDAK iken, 6'sı (18,8) KHAK'dir. KHDAK tanılı hastarın ise; 20' si (%76,9) SCC, 6' sı (%23,1) adenokarsinomdur. Tanı anında AJCC evreleme sistemine ⁽⁷⁹⁾ göre, 8 hasta evre 2b (% 25), 21 hasta evre 3a (%65,6) ve 3 hasta evre 3b (%9,4) olarak evrelendirilmiştir.

5 hastaya postoperatif RT uygulanırken, 8 hastaya neoadjuvan KT uygulanmıştır. Neoadjuvan KT uygulanan hastaların 5' i sisplatin+ etoposid, 1'i sisplatin+ docetaksel, 1' i sisplatin+ vinorelbin ve 1' i sisplatin+ gemesitabin almıştır. Toplam 23 (%71,9) hastaya RT ile birlikte eş zamanlı KT uygulanmıştır. Eşzamanlı KRT uygulanan hastaların 7' si sisplatin+ etoposid, 7' si sisplatin+ dosetaksel, 4' ü sisplatin+ paklitaksel, 3' ü Karboplatin+ Paklitaksel, 2' si ise sisplatin almıştır. Postoperatif 1 hastaya RT ile eş zamanlı KT uygulanırken, neoadjuvan KT alan 6 hasta RT ile eş zamanlı KT almıştır. Hastaların 16' sına (%50) tedavi başlangıcında GLN desteği sağlanırken, 16' sı (%50) kontrol grubunda izlenmiştir.

GLN alan grupta 12 (%75) hasta erkek, 4 (%25) hasta kadın iken; almayan grupta 15 (%93,8) hasta erkek, 1 (%6,2) hasta ise kadındır. GLN alan grubun yaş

ortalaması 58,38 (43-70 yıl) saptanırken almayan grubun 63,06 (40-76 yıl) olarak saptanmıştır. GLN alan grupta 14 (%87,5) hastanın geçmişinde sigara kullanma hikayesi varken glutamin almayan hastaların tamamının (%100) sigara kullanma hikayesi vardır. Alkol kullanma hikayelerine bakıldığında GLN alan grupta 2 hasta (%12,5), almayan grupta 6 hasta (%37,5) alkol kullanmaktadır. Çalışmada değerlendirilen tüm hastaların demografik özellikleri GLN alıp almamalarına göre Tablo 6 özetlenmiştir.

Tablo 6: Her iki grubun demografik özellikleri

	Glutamin var	Glutamin yok	Toplam
Erkek	12 (%75)	15 (%93,8)	27 (%84,4)
Kadın	4 (%25)	1 (%6,2)	5 (%15,6)
Ortalama yaş	58,38 ±7,65 (43-70)	63,06 ±10,2 (40-76)	60,72 (40-76)
Sigara			
Var	14 (%87,5)	16 (%100)	30 (%93,75)
Yok	2 (%12,5)		2 (%6,25)
Alkol			
Var	2 (%12,5)	6 (%37,5)	8 (%25)
Yok	14 (%87,5)	10 (%62,5)	24 (%75)
Öğrenim Durumu			
Okur-yazar değil	3 (%18,8)	2 (%12,5)	5 (%15,6)
Ortaöğrenim	7 (%43,8)	9 (%56,2)	16 (%50)
Lise	4 (%25)	4 (%25)	8 (%25)
Yükseköğrenim	2 (%12,5)	1 (%6,2)	3 (%9,4)

Tablo 7: Her iki grubun hasta karakteristikleri

	Glutamin var	Glutamin yok	Toplam
Tanı			
KHDAK	13 (%81,2)	13 (%81,2)	26 (%81,2)
KHAK	3 (%18,8)	3 (%18,8)	6 (18,8%)
Patolojik tanı			
SCC	9 (%56,2)	11 (%68,8)	20 (%62,5)
Adenokarsinom	4 (%25)	2 (%12,5)	6 (%18,75)
KHAK	3 (%18,8)	3 (%18,8)	6 (%18,75)
Evre			
Evre 2b	0 (%0)	8 (%50)	8 (%25)
Evre 3a	13 (%81,2)	8 (%50)	21 (%65,6)
Evre 3b	3 (%18,8)	0 (%0)	3 (9,4)
Neoadjuvan KT			
Var	4 (%25)	4 (%25)	8 (%25)
Yok	12 (%75)	12 (%75)	24 (%75)
Eş zamanlı KT			
Var	13 (%81,2)	10 (62,5)	23 (%71,9)
Yok	3 (%18,8)	6 (%37,5)	9 (%28,1)

İki grup arasında hasta karakteristiklerine bakıldığında KHDAK ve KHAK dağılımları bakımından iki grup arasında farklılık olmadığı ve dağılımın iki grupta aynı olduğu görülmektedir. Histopatolojik alt gruplar açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Hastaların evrelerine bakıldığında, TNM evrelemesine göre daha yüksek evrede bulunan hastaların GLN alan grupta olduğu görülmektedir. İki grubunda neoadjuvan KT alma oranları benzetmekle birlikte GLN alan grupta eş zamanlı KT daha fazla hastada uygulanmıştır.

Tablo 8: İki grubun tedavi alanına giren özefagus uzunluk ve hacim özellikleri

	Glutamin var	Glutamin yok	p değeri
Tedaviye giren ortalama özefagus uzunluğu (cm)	14,70±2,2cm (12,00- 19,24)	12,68±3,3cm (6,67- 18,95)	0,46
Tedaviye giren ortalama özefagus uzunluğunun toplam özafagusa oranı (%)	%61±10,83 (43,60- 76,96)	%54±13,49 (30,00- 84,20)	0,32
Tedaviye giren ortalama özafagus hacmi (cm³)	23,73±8,37cm ³ (9,60- 38,40)	21,36±8,34cm ³ (9,00- 38,30)	0,31
Tedaviye giren ortalama özafagus hacminin toplam özafagus hacmine oranı (%)	%56,45±13,50 (38,80- 87,00)	%53,75±16,22 (23,60- 80,00)	0,41

Tablo 8’ deki sonuçlar incelendiğinde GLN alan hastaların tedavi alanına giren özefagus uzunlukları ve hacimleri almayan gruba oranla daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir. GLN alan grubun tedavi alanına giren özefagus uzunluğu ortalama 14,70±2,2 cm, tedavi alanına giren özefagus hacmi 23,73±7,37 cm³ iken almayan grupta tedavi alanına giren özefagus uzunluğu 12,68±3,3 cm, tedavi alanına giren özefagus hacmi 21,36±8,34 cm³ olarak saptanmıştır.

Aynı zamanda tedaviye giren özafagus uzunluğunun toplam özafagusa oranı ve tedaviye giren özafagus hacminin toplam özafagus hacmine oranı da GLN alan grupta daha yüksek saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Tablo 9: İki grubun ortalama özafagus V5- V55 değer dağılımları

	Glutamin var	Glutamin yok	p değeri
V5	%55,44±9,60	%54,20±2,09	0,061
V10	%51,96±9,98	%50,61±2,11	0,061
V15	%47,82±1,29	%42,74±1,84	0,044
V20	%43,25±1,68	%33,54±2,34	0,044
V25	%40,93±1,76	%31,47±2,31	0,044
V30	%39,27±1,84	%30,01±2,28	0,059
V35	%36,97±1,84	%28,66±2,23	0,093
V40	%34,70±1,85	%27,35±2,19	0,068
V45	%31,68±1,84	%25,09±2,10	0,068
V50	%19,37±1,75	%14,37±1,56	0,037

Hastaların özafagus V5- V50 değerlerine bakıldığında yine GLN alan grupta tüm değerlerin almayan gruba kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Bununla birlikte özafagus V15, V20, V25 ve V50 değerleri de istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde glutamin alan grupta yüksek saptanmıştır.

Maksimum ve ortalama özafagus dozları da; GLN alan grupta almayanlara oranla daha yüksek saptanmıştır ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (sırasıyla; 51,25 ve 23,20 iken 47,03 ve 19,47). Tablo10’ de özafagus dozları gösterilmiştir.

Tablo 10: İki grubun maksimum ve ortalama özafagus dozları

	Glutamin var	Glutamin yok	p değeri
Maks. özafagus dozu	51,25±6,65	47,03±12,02	0,66
Ortalama özafagus dozu	23,20±7,16	19,47±12,25	0,78

Hastaların tamamında, yaş ve özofajit ilişkisine bakıldığında; artan yaş ile özofajit arasında güçlü bir ilişki olduğu ancak sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p:0,66). Ayrıca yaş ile özofajit görülme zamanı arasında da ilişki bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0,1). Alt grup analizlerinde hem GLN alan grupta hem de almayan grupta, yaş ile özofajit gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; p:0,54 ve p:0,11).

Hastalar, sigara içme durumları ile özofajit gelişimi ilişkisine göre de incelenmiştir. Sigara içme hikayesi ile özofajit arası ilişkiye bakıldığında, sigara içen 30 hastanın 21’ inde tedavinin herhangi bir zamanında özofajit görülmesine rağmen sigara içme hikayesi ile özofajit arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunmamıştır (p: 0,53). Hastaların sigara içme süre ve miktarı ile özofajit arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamasına (p:0,86) rağmen fazla miktarda ve

uzun süreli sigara kullanan hastalarda özofajit görülme zamanı istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte daha erken olmaktadır (p:0,61). Alt grup analizlerinde hem GLN alan grupta hem de almayan grupta, sigara içme hikayesinin özofajit gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır (sırasıyla; p:0,76 ve p:0,76). Ayrıca sigara içme süre ve miktarı ile özofajit gelişimi arasında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; p: 0,39 ve p:0,59).

Hastalar; klinik, T ve N evre durumları ile özofajit gelişimi ilişkilerine göre incelenmiştir. Hastaların klinik evre, T evre ve N evre' leri ile özofajit ilişkilerine bakıldığında, her üç parametreninde özofajit görülmesi ile istatistiksel olarak ilişkisi saptanmamıştır (sırasıyla; p:0,71, p:0,78, p:0,58). Alt grup analizlerine bakıldığında GLN alan grupta klinik evre, T evre ve N evre ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır (sırasıyla; p: 0,55, p: 0,35, p: 0,26). Ancak GLN almayan grupta T evresi ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p:0,03).

Hastalar, neoadjuvan KT alma durumu ile özofajit gelişimi ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. Neoadjuvan KT alan 8 hastanın 5' inde (%62,5) tedavinin herhangi bir zamanında özofajit görülürken, neoadjuvan KT uygulaması ile özofajit arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (p:0,66). Alt grup analizlerine bakıldığında hem GLN alan grupta hem de almayan grupta neoadjuvan KT alıp almasının özofajit gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır (sırasıyla; p:0,71 ve p:0,45).

Hastalar, eş zamanlı KT alma durumu ile özofajit gelişimi ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. Eş zamanlı KT alan 23 hastanın 17' sinde (%73,9) tedavinin herhangi bir zamanında özofajit görülmesine rağmen bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,31). Alt grup analizlerine bakıldığında GLN kullanan hastalarda, RT ile eş zamanlı KT alanların %53,8' inde (7 hasta) özofajit görülürken %46,2' sinde (6 hasta) tedavinin hiçbir safhasında özofajit gelişmemiştir. Oysa GLN almayan hastalarda eş zamanlı KT uygulaması ile özofajit görülme oranı %100 olmaktadır. Yani GLN kullanmayan grupta tedaviye KT eklenen hastaların hepsinde özofajit görülmektedir. Sonuç olarak GLN almayan grupta tedaviye eş zamanlı KT eklenmesi ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın ilişki saptanmıştır (**p:0,051**). GLN alan grupta ise tedaviye eş zamanlı KT eklenmesi özofajit gelişimi açısından istatistiksel anlamlılık göstermemektedir (p: 0,522).

Hastalar, tedaviye giren özafagus uzunluğunun toplam özafagusa oranı ve tedaviye giren özafagus hacminin toplam özafagus hacmine oranı ile özofajit ilişkisi açısından incelenmiştir. Tedaviye giren özafagus uzunluğunun toplam özafagusa oranı ve tedaviye giren özafagus hacminin toplam özafagus hacmine oranı ile özofajit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; p: 0,43, p: 0,12). Ancak alt grup analizlerinde GLN uygulanan grupta tedaviye giren özafagus uzunluğunun toplam özafagusa oranı ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**p: 0,041**). Oysa GLN almayan grupta özofajit gelişimi ile bu parametre arasında ilişki bulunamamıştır ve özofajit uzunluktan

bağımsız olarak zaten gelişmiştir. Ayrıca GLN alan grupta tedaviye giren özafagus hacminin toplam özafagus hacmine oranı ile özofajit gelişimi arasında anlamlılığa yakın istatistiksel ilişki saptanmıştır (**p: 0,055**).

Hastalar, ortalama özafagus dozu ve özafagusun aldığı maksimum radyasyon dozu ile özofajit ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. Hastaların genelinde bu parametrelerle özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla; p:0,15 ve p:0,10). GLN alan hastalarda bu parametrelerle özofajit arasında istatistiksel ilişki saptanamazken (sırasıyla; p: 0,76 ve p: 0,84) GLN almayan hastalarda özafagusun aldığı maksimum radyasyon dozu ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlılığa yakın güçlü bir ilişki bulunmuştur (**p:0,053**).

Hastalar, V5-V50 değerleri ile özofajit ilişkisi açısından incelenmiştir. V5-V50 değerlerine bakıldığında; istatistiksel olarak hiçbir parametrenin özofajit gelişimi ile istatistiksel ilişkisi saptanmamıştır (V5, p:0,57; V10, p:0,57; V15, p: 0,12; V20, p: 0,17; V25, p: 0,19; V30, p:0,14; V35, p: 0,15; V40, p:0,15; V45, p:0,15; V50, p:0,25). Ancak alt grup analizlerine bakıldığında GLN alan grupta V5- V50 değerleri ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamazken GLN almayan grupta V20, V25, V30, V35, V40, V45 ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmüştür (sırasıyla; **p:0,042, p:0,042, p:0,042, p:0,033, p:0,033, p:0,033**).

Hastalar, tedavi başı ve sonu özafagus transit zamanları (ÖTZ) bakımından da incelenmiştir. ÖTZ, tedavi başlangıcında ve tedavinin 5. haftasında

olmak üzere iki kez ölçülmüştür. Ölçümler özafagusun anatomik yapısına uygun olarak üç kısımda bakılmıştır. Bunlar; özafagusun üst 1/3' lük kısmının transit zamanı (1/3 ÖTZ), özafagusun orta 1/3' lük kısmının transit zamanı (2/3 ÖTZ) ve özafagusun alt 1/3' lük kısmının (3/3 ÖTZ) transit zamanlarıdır. Ayrıca toplam özefagus transit zamanları da hesaplanmıştır. Hastaların tedavi öncesi 1/3 ÖTZ' si ortalama $3,9 \pm 10,2$ sn iken tedavi sonunda bu değer ortalama $6,2 \pm 12,22$ sn, tedavi öncesi 2/3 ÖTZ' si $22,12 \pm 32,85$ sn iken tedavi sonunda $23,67 \pm 35,25$ sn, tedavi öncesi 3/3 ÖTZ' si $23,39 \pm 36,11$ sn iken tedavi sonunda 3/3 ÖTZ' si $28,29 \pm 38,97$ sn olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlardan anlaşılacağı gibi hastaların tamamının ortalama ÖTZ değerleri tedavi sonunda uzamış gibi görülmektedir.

Tablo 11 özafagus transit zamanlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimlerini göstermektedir.

Tablo 11: Tüm hastalarda tedavi başı ve sonu ortalama özafagus transit zamanı değişimi

	1/3 ÖTZ	2/3 ÖTZ	3/3 ÖTZ	Toplam ÖTZ
Tedavi öncesi süre (sn)	3,9±10,2	22,12±32,85	23,39±36,11	49,43±65,69
Tedavi sonrası süre (sn)	6,2±12,22	23,67±35,25	28,29±38,97	58,26±75,53

Ancak alt grup analizlerine bakıldığında, GLN almayan grupta ÖTZ zamanının alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde uzadığı

görülmektedir. Tablo 12’ de ise glutamin alıp almama durumuna göre özafagus transit zamanları arası değişim gösterilmiştir.

Tablo 12: İki grubun ÖTZ değişimleri

ÖTZ	Glutamin var	Glutamin yok	P değeri
Tedavi başı 1/3 (sn)	2,06±1,34	5,78±14,49	P:0,24
Tedavi sonu 1/3 (sn)	3,78±6,03	8,81±16,09	p:0,77
Tedavi başı 2/3 (sn)	19,68±32,66	24,56±33,92	P:0,97
Tedavi sonu 2/3 (sn)	10,37±14,52	36,96±44,50	p:0,03
Tedavi başı 3/3 (sn)	26,68±40,83	20,09±31,69	P:0,59
Tedavi sonu 3/3 (sn)	17,37±30,65	39,21±44,11	p:0,05
Toplam tedavi başı ÖTZ(sn)	48,43±66,58	31,53±46,00	P: 0,65
Toplam tedavi sonu ÖTZ (sn)	50,43±66,95	85,00±90,28	p:0,02

Tablo 12’ de özetlendiği gibi özafagus transit zamanları bakımından GLN alan ve almayan grup arasında tedavi öncesinde anlamlı farklılık bulunmazken tedavi sonunda GLN alan grupta 2/3 ÖTZ, 3/3 ÖTZ ve toplam ÖTZ arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır (sırasıyla p:0,03, p:0,05 ve p:0,02).

Hastalar, tedavi başı ve sonu sitokin değişimlerine göre karşılaştırılmıştır. Hastaların TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 ve IL-8 değerlerine tedavi öncesinde ve tedavinin 5. haftasında alınan serum örnekleri üzerinden bakılmıştır. İki grubun

ortalama sitokin değerleri ile tedavi başı ve 5. hafta sonundaki değerlerinin farkları da incelenmiştir.

Sitokinlerin tedavi başı ve 5. haftadaki ortalama değerleri ve değişimleri GLN alıp almamalarına göre tablo 13’ de özetlenmiştir.

Tablo 13: İki grubun TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 ve IL-8 değişimleri

	Glutamin var	Glutamin yok
tedavi başı TNF α	35,99 $\pm$ 32,05	26,03 $\pm$ 16,80
tedavi sonu TNF α	26,01 $\pm$ 31,72	22,93 $\pm$ 37,00
TNF α fark	-10, 02 $\pm$ 32,68	-3,09 $\pm$ 32,01 p: 0,706
tedavi başı IL-1 β	3,49 $\pm$ 3,03 3,00 $\pm$ 2,22	3,38 $\pm$ 1,88
tedavi sonu IL-1 β	-0,48 $\pm$ 3,77	2,90 $\pm$ 1,59
IL-1 β fark		-0,47 $\pm$ 2,25 p:0,651
tedavi başı IL6	93,99 $\pm$ 102,15	31,32 $\pm$ 33,95
tedavi sonu IL6	44,63 $\pm$ 80,71	55,92 $\pm$ 68,81
IL-6 fark	-49,36 $\pm$ 83,72	24,58 $\pm$ 69,04 p:0,019
tedavi başı IL8	374,15 $\pm$ 466,72	191,24 $\pm$ 250,80
tedavi sonu IL8	210,93 $\pm$ 360,54	189,32 $\pm$ 226,70
IL-8 fark	-134,67 $\pm$ 446,86	-1,9 $\pm$ 349,88 p:0,346

Tablo 13’ de görüldüğü gibi hastaların tedavi başı ve sonu değerleri karşılaştırıldığında TNF-alfa’ daki azalma GLN alan grupta daha fazladır yani GLN almayan grupta TNF-alfa’ daki azalma, alan grup kadar belirgin değildir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Aynı şekilde IL1-beta' daki azalma GLN alan grupta almayan gruba kıyasla biraz daha fazla bulunmuştur. Fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sayısal olarak en belirgin fark IL-6 ve IL-8 değerlerinde görülmektedir. IL-6' lar arası değişime bakıldığında, GLN alan grupta tedavi sonunda IL-6 değerlerinde belirgin azalma olur iken almayan grupta tedavi sonunda artış saptanmıştır ve sonuç iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p:0,019**).

IL-8 değerlerine bakıldığında ise, sayısal olarak GLN alan grupta tedavi sonunda belirgin düşüş olurken almayan grupta bu sitokin değerlerinde çok fazla değişim olmadığı görülmektedir ancak yine de sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Hastalar, tedavi başı ve sonu kilo değişimlerine göre de karşılaştırılmıştır. Tedavi sırasında hastaların 17' si kilo kaydederken, 9 hastanın kilosu değişmemiş 6 hastada tedavi sırasında kilo almıştır.

Kilo kaybeden hastalar ortalama $3,3\pm3,12$ kg kaybederlerken, kilo alan hastaların ortalama kilo alımı $1,66\pm0,87$ kg olarak saptanmıştır. Kilo değişiminin iki grup arasındaki dağılımları Tablo 14' de özetlenmiştir.

Tablo 14: İki grubun kilo değişimleri

Kilo değişimi	Glutamin var	Glutamin yok	Toplam
Kilo kaybeden	6 (%37,5)	11 (%68,8)	17(%53,1)
Kilo değişmeyen	4 (%25)	5 (%37)	9 (%28,1)
Kilo alan	6 (%37,5)	0 (%0)	6(%18,8)

Tablo 14’ de de görüldüğü gibi GLN kullanan hastaların %37,5’ inde kilo kaybı olurken, GLN almayan hastalarda bu oran %68,8’ e çıkmaktadır. Yine GLN alan grupta hastaların %37,5 ‘inde kilo alımı olurken GLN almayan grupta kilo alan hasta olmamıştır. Bu sonuç iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p:0,02**).

Tablo 15’ de RTOG kriterlerine göre iki grup arasındaki toksisite derecelerinin dağılımları ve gruplar arasındaki farklar gösterilmektedir.

Tablo 15: Haftalara göre iki grup arasında RTOG özofajit şiddetinin karşılaştırılması

0. hafta	RTOG Grad 0				p değeri
GLN var	16				
GLN yok	16				
1. hafta	RTOG Grad 0	RTOG Grad1			p: 0,5
GLN var	16	0			
GLN yok	15	1			
2. hafta	RTOG Grad 0	RTOG Grad1	RTOG Grad 2		p: 0,47
GLN var	15	1	0		
GLN yok	13	2	1		
3. hafta	RTOG Grad 0	RTOG Grad1	RTOG Grad 2		p: 0,03
GLN var	15	1	0		
GLN yok	6	6	4		
4. hafta	RTOG Grad 0	RTOG Grad1	RTOG Grad 2	RTOG Grad3	p: 0,01
GLN var	11	5	0	0	
GLN yok	4	4	6	2	
5. hafta	RTOG Grad 0	RTOG Grad1	RTOG Grad 2	RTOG Grad3	p: 0,01
GLN var	8	6	2	0	
GLN yok	3	2	6	5	

Tablo 15 de görüldüğü gibi tedavinin ilk haftasından itibaren GLN almayan grupta özofajit görülmeye başlanmıştır. GLN alan grupta ise özofajit tedavinin ikinci haftasında görülmeye başlamakla birlikte en fazla grad 2 özofajit görülmüştür. Grad 2 özofajit ise tedavinin 5. haftasında saptanmıştır.

Oysa ki GLN almayan hastalarda Grad 2 özofajit daha tedavinin 3. haftasında görülmüştür ve bu hastalarda tedavinin 5. haftasında 5 hastada grad 3 özofajit saptanmıştır.

Ayrıca iki grup; özofajit görülme zamanı, toplam özofajit süresi ve maksimum özofajit gradı gibi parametrelerle de karşılaştırılmıştır. GLN almayan grupta ortalama özofajit görülme zamanı $3,12 \pm 0,99$ hafta iken alan grupta bu süre $2,28 \pm 1,13$ hafta olarak bulunmuştur ancak sonuç iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. GLN alan grupta toplam özofajitli geçen hafta sayısı $0,93 \pm 1,18$ iken almayan grupta bu süre $2,5 \pm 1,41$ olarak saptanmıştır ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (**p:0,02**). Son olarak, GLN alan hastalarda maksimum özofajit gradı ortalama $0,68 \pm 0,79$ iken almayan grupta ortalama $1,87 \pm 1,02$ olarak bulunmuştur ve sonuç yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur (**p:0,01**). Bu sonuçlardan da anlaşıldığı üzere GLN alan grupta özofajit gradının şiddeti ortalama 0-1 grad arasında iken, GLN almayan grupta ortalama 1-2 grad arasında saptanmıştır.

Tablo 16’ de yukarıda anlatılan parametrelerin değişimi özetlenmiştir.

Tablo 16: İki grubun özofajit görülme zamanı, toplam özefajit süresi ve maksimum özofajit gradı açısından karşılaştırması

	Glutamin var	Glutamin yok	p değeri
zofajit görülme zamanı (hafta)	3,12±0,99	2,28±1,13	p: 0,382
Toplam zofajit süresi (hafta)	0,93±1,18	2,5±1,41	p: 0,02
Maksimum zofajit gradı	0,68±0,79	1,87±1,02	p: 0,01

5. TARTIŞMA

Mediasten ışınlaması yapılan torasik kanserli olgularda en sık görülen yan etki akut özofajit'dir. Bazı durumlarda toksisitesi nedeniyle doz kısıtlayıcı olarak tedaviye ara verilmesine yol açan önemli bir sorun olabilmektedir.⁽¹⁹⁾ Daha etkin kemoteropetik ajanların kullanımının artması sonucunda yan etkilerin görülme sıklığı da artmaktadır. Ayrıca, yaş⁽¹²⁶⁾, tümör⁽¹²⁷⁾, nodal evre^(20,128), eşzamanlı KRT uygulamaları⁽¹²⁷⁾, ortalama özafagus dozu ve maksimum doz noktası⁽¹²⁹⁾ ile 35 Gy üzerinde doz alan özafagus volumü (V35), V40, V45, V50, V60⁽¹³⁰⁾, tedavi alanına giren özafagus uzunluğu artışı ile bu toksitelerin şiddeti ve insidansında da artışlar saptanmaktadır.

Biz kendi çalışmamızda, mediasten radyoterapisi uygulanan akciğer kanserli olgularda oral GLN kullanımının özafagus üzerindeki etkisini, özafagus sintigrafisi ve serum immünolojik parametreleri gibi kantitatif yöntemlerle değerlendirilirken; klinik ve dozimetrik faktörlerin akut radyasyon özofajiti gelişimi üzerine etkileri de prospektif olarak araştırdık.

Literatürde yaş ile özofajit gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok yayın bulunmaktadır. Maguire ve ark.⁽¹⁸⁹⁾, Pignon ve ark.⁽¹⁹⁰⁾, Singh ve ark.⁽¹⁹¹⁾ ile Qiao ve ark.'nın⁽¹²⁹⁾ çalışmalarında özofajit gelişimi ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar çalışmamızın sonucunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda, artan yaş ile özofajit gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu ancak sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı

görülmüştür. Ayrıca yaş ile özofajit görülme zamanı arasında da ilişki bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Alt grup analizlerinde hem GLN alan hem de almayan grupta, yaş ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak hastalarımızın yaşları incelendiğinde GLN alan grubun yaş ortalamasının $58,38 \pm 7,65$ (43-70), GLN almayan grubun yaş ortalamasının ise $63,06 \pm 10,2$ (40-76) olduğu görülmektedir. GLN alan grubun daha genç yaş ortalamasına sahip olması nedeniyle, bu grupta özofajit daha az görülmüş olabilir. Bu nedenle bu konuda daha geniş hasta serili çalışmalara ihtiyaç vardır

Çalışmamızdaki hastalar, sigara içme durumları ile özofajit gelişimi ilişkisine göre değerlendirildiğinde, sigara içme hikayesi ile özofajit arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunmamıştır. Hastaların sigara içme süre ve miktarı ile özofajit arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamasına rağmen fazla miktarda ve uzun süreli sigara kullanan hastalarda özofajit görülme zamanı istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte çok daha erken olmaktadır. Alt grup analizlerinde hem GLN alan grupta hem de almayan grupta, sigara içme hikayesinin özofajit gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Ayrıca sigara içme süre ve miktarı ile özofajit gelişimi arasında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular literatürde Ahn SJ ve ark.'nın⁽¹²⁶⁾ çalışmasıyla benzerdir. Bu çalışmada da 254 KHDAK'lı hasta değerlendirilmiş, hastaların sigara içme durumları ve sigara içme miktarları ile özofajit gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Özofajit gelişimi ile klinik, T ve N evre arasında ilişkiyi araştıran birçok araştırma bulunmaktadır. Literatüre bakıldığında Ahn SJ ve ark.⁽¹²⁶⁾ ile Chapet ve ark.'nın⁽¹²⁸⁾ çalışmalarında tümör büyüklüğü ve klinik evre ile özofajit gelişimi arasında ilişki bulunmazken, nodal evre ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel ilişki gösterilmiştir. Belderbos ve ark.'nın⁽²⁰⁾ çalışmasında da T evre ve nodal evre ile özofajit gelişimi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların klinik evre, T evre ve N evre'leri ile özofajit ilişkilerine bakıldığında, her üç parametreninde özofajit görülmesi ile istatistiksel olarak ilişkisi saptanmamıştır (sırasıyla; p:0,71, p:0,78, p:0,58). Alt grup analizlerine bakıldığında GLN alan grupta klinik evre, T evre ve N evre ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır (sırasıyla; p: 0,55, p: 0,35, p: 0,26). Ancak GLN almayan grupta T evresi ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p:0,03). Çalışmamızda bu parametrelerin özofajit gelişimi ile ilişkilendirilememesinin nedeni, çalışma grubunun içerisinde bir grubun GLN kullanması olabilir. GLN kullanan hastalarda daha az oranda özofajit görülmesi nedeniyle grubun genelinde evre ile özofajit arasında ilişki kurulamamıştır. Çünkü alt grup analizlerine bakıldığında GLN alan grupta klinik evre, T evre ve N evre ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmazken GLN almayan grupta T evresi ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu durum; GLN almayan grupta T evresi ile orantılı olarak özofajit riskinde artma olacağı, GLN alan grupta özofajit gelişme riskinin klinik, T ve N evresinden bağımsız olduğu, evre artsa bile özofajit riskinin artmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu durum ayrıca

hastaların geneline bakıldığında neden bu parametrelerle özofajit gelişimi arasında ilişki saptanmadığının göstergesidir.

Hastalar, neoadjuvan KT alma durumu ile özofajit gelişimi ilişkisi açısından değerlendirildiğinde neoadjuvan KT uygulaması ile özofajit arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hastaların GLN alıp almamaları bu sonucu değiştirmemiş ve neoadjuvan KT ile özofajit gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Bu sonuç Singh ve ark.⁽¹⁹¹⁾, Maguire ve ark.⁽¹⁸⁹⁾ ile Dillman ve ark.’nın⁽²²⁾ çalışmalarının sonucunu desteklemektedir. Bu çalışmalarda neoadjuvan KT sonrası RT ile tek başına RT uygulaması arasında özofajit gelişimi açısından fark bulunmamıştır.

Literatürde eş zamanlı KT ile özofajit şiddet ve süresinin uzadığına dair birçok yayın bulunmaktadır^(21,192,193,194,195). Bizim çalışmamızda da hastalar, eş zamanlı KT alma durumu ile özofajit gelişimi ilişkisi açısından değerlendirildiğinde eş zamanlı KT alan 23 hastanın 17’ sinde (%73,9) tedavinin herhangi bir zamanında özofajit görülmesine rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Alt grup analizlerine bakıldığında ise GLN kullanan hastalarda, RT ile eş zamanlı KT alanların %53,8’ inde (7 hasta) özofajit görülürken, %46,2’ sinde (6 hasta) tedavinin hiçbir safhasında özofajit gelişmemiştir. GLN almayan hastalarda ise eş zamanlı KT uygulaması ile özofajit görülme oranı %100 saptanmıştır. Yani GLN kullanmayan grupta tedaviye eş zamanlı KT eklenen hastaların hepsinde özofajit görülmektedir. Sonuç olarak GLN almayan grupta tedaviye eş zamanlı KT eklenmesi ile özofajit gelişimi

arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın ilişki saptanırken (p:0,051), GLN alan grupta ise tedaviye eş zamanlı KT eklenmesi özofajit gelişimi açısından anlamlılık göstermemektedir. Bu durum literatür bilgilerini desteklemektedir. GLN alan grupta ise tedaviye eş zamanlı KT eklenmesi özofajit gelişimi açısından istatistiksel anlamlılık göstermemektedir. Bu durum GLN alan grupta özofajit riskinin eş zamanlı KT alımından bağımsız olduğu, hastalar eş zamanlı KT alsa bile özofajit riskinin artmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Literatüre bakıldığında Rodriguez ve ark.⁽¹⁸⁾, KT ve RT ile tedavi edilen akciğer kanserli hastalarda profilaktik GLN uygulaması sonucu yaptıkları değerlendirmede, eş zamanlı KT uygulanmalarına rağmen, benzer nitelikteki diğer çalışmalardan daha düşük oranda akut özofajit geliştiğini bildirmişlerdir. Bu sonuç bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Literatürde RT alanı içerisinde bulunan özafagus uzunluk ve hacminin artmasıyla özafagus toksisitesinin artmadığını gösteren birçok yayın olduğu gibi bu parametrelerinin özafagus toksisitesini belirlemede etkisinin olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır. Bu parametrelerin özofajit gelişimini belirlemedeki yeri henüz net değildir. Choy ve ark.⁽²⁸⁾, Singh ve ark.⁽¹⁹¹⁾, Werner- Wasik ve ark.⁽¹⁹⁴⁾, tedavi alanına giren özafagus uzunluğu ile özofajit gelişimi arasında ilişki olmadığını savunurken; Langer ve ark.⁽¹⁹⁶⁾ ile Rosenman ve ark.⁽¹⁹⁷⁾ artan özafagus uzunluğu ile özofajit gelişimi arasında ilişki olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastalar, tedaviye giren özafagus uzunluğunun toplam özafagusa oranı ve tedaviye giren özafagus hacminin toplam

özafagus hacmine oranı ile özofajit ilişkisi açısından incelendiğinde, tedaviye giren özafagus uzunluğunun toplam özafagusa oranı ve tedaviye giren özafagus hacminin toplam özafagus hacmine oranı ile özofajit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Alt gruplara bakıldığında ise GLN uygulanan grupta tedaviye giren özafagus uzunluğunun toplam özafagusa oranı ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Oysa GLN almayan grupta özofajit gelişimi ile bu parametre arasında ilişki bulunamamıştır ve bu hasta grubunda özofajit uzunluktan bağımsız olarak gelişmiştir. Ek olarak GLN alan grupta tedaviye giren özafagus hacminin toplam özafagus hacmine oranı ile özofajit gelişimi arasında anlamlılığa yakın istatistiksel ilişki saptanmıştır. Literatürde GLN desteği alan hastalarda bu parametreler ile özofajit gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışma olmaması nedeniyle sonuçlar literatürle karşılaştırılamamıştır.

Literatüre bakıldığında ortalama özafagus dozu ve özafagusun aldığı maksimum radyasyon dozunun özofajit gelişimi üzerine etkisini araştıran birçok yayın bulunmaktadır. Örneğin; Kahn ve ark.' ları, Wei ve ark. ' ları, Takeda ve ark.' ları ortalama özafagus dozu ile özofajit gelişimi arasında ilişki gösterirlerken; Kim ve ark, Chapet ve ark. özafagusun aldığı maksimum radyasyon dozu ile ilişki saptamışlardır. Qiao ve ark., Singh ve ark. ve Ahn ve ark. ise her iki parametre ile özofajit arasında ilişki saptamışlardır ⁽¹⁹⁸⁾. Ancak bu çalışmaların hiç birisinde hastalara özofajit gelişimini önleyebilecek herhangi bir koruyucu veya destek ürün uygulanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hastalar,

ortalama özafagus dozu ve özafagus maksimum nokta dozu ile özofajit ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, hastaların tamamında bu parametrelerle özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ancak alt grup analizlerine bakıldığında durum değişmektedir. Çünkü GLN alan hastalarda bu parametrelerle özofajit arasında istatistiksel ilişki saptanmazken, GLN almayan hastalarda özafagusun aldığı maksimum radyasyon dozu ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlılığa yakın güçlü bir ilişki bulunmuştur (p:0,053). Bu da grubun geneli ele alındığında neden istatistiksel anlamlı sonuç çıkmadığını açıklamaktadır. GLN almayan grupta özofajit riski özafagusun aldığı maksimum radyasyon dozu ile orantılı olarak artarken, GLN alan grupta özofajit riski özafagusun aldığı maksimum radyasyon dozundan bağımsızdır ve maksimum nokta dozu artsa bile özofajit riski artmamaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların tamamında bu parametrelerle istatistiksel anlamlı ilişki kurulamamasının sebebi hastaların bir kısmının GLN kullanmasıdır, GLN kullanmayan hastalarda özafagusun aldığı maksimum radyasyon dozu ile özofajit arasında güçlü bir ilişki saptanması da bunun göstergesidir ve bu grubun sonuçları literatürle uyumludur.

Literatür incelendiğinde özofajit gelişimi üzerinde özafagus doz-volüm ilişkisinin etkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda farklı farklı sonuçlara ulaşılmış ve akut özofajit ile dozimetrik parametreler arasında net bir sonuç ortaya koyulamamıştır. Örneğin, Rodriguez ve ark.'nın eş zamanlı KRT uygulanan 100 akciğer kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada özafagus V50 ve V55 değerlerinin özofajit gelişimi ile ilişkisi olduğu

bildirilmektedir. ⁽¹⁸⁾ Kahn ve ark.' ⁽¹⁹⁹⁾ nın torasik RT uygulanan hastalarda özofajit gelişimini tahmin etmede doz-volum parametrelerinin etkisini araştıran çalışmalarında özafagus V50 ve V60 değerleri ile özofajit gelişimi arasında ilişki gösterirlerken, Chapet ve ark.' ⁽¹²⁸⁾ V40-70, Maguire ve ark.' ⁽¹⁸⁹⁾ V50', Bradley ve ark.' ⁽²⁰⁰⁾ ise V5-70 değerlerinin özofajit gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Tüm bunlardan anlaşıldığı gibi özofajit gelişimi ile doz-volum parametreleri arasında net bir ilişki olmasına rağmen, özofajit gelişimi ile ilişkilendirilebilecek net bir parametre bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların tamamı, özafagus V5-V50 değerleri ile özofajit ilişkisi açısından incelendiğinde, istatistiksel olarak hiçbir parametrenin özofajit gelişimi ile istatistiksel ilişkisi saptanmamıştır (V5, p:0,57; V10, p:0,57; V15, p: 0,12; V20, p: 0,17; V25, p: 0,19; V30, p:0,14; V35, p: 0,15; V40, p:0,15; V45, p:0,15; V50, p:0,25).. Ancak alt grup analizlerinde GLN alan grupta özafagus V5-V50 değerleri ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmazken GLN almayan grupta özafagus V20, V25, V30, V35, V40, V45 değerleri ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmüştür (sırasıyla; **p:0,042, p:0,042, p:0,042, p:0,033, p:0,033, p:0,033**). Sonuçlarımıza bakıldığında GLN almayan grupta özafagus V20-45 değerleri ile özofajit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki kurulmakla birlikte grubun geneline bakıldığında bu ilişkinin kaybolduğu görülmektedir Bu durum; GLN alan grupta glutaminin etkisi ile özofajit gelişimi belirgin azaldığı için 'volüm ile özofajit arasında istatistiksel ilişki bulunamamıştır' şeklinde yorumlanmıştır. Topkan ve ark.' nın ⁽¹³⁰⁾ çalışmasında akciğer kanseri tanılı 41 hasta değerlendirilmiştir. Bunların 22' si profilaktik

glutamin desteği alırken geriye kalan hastalara herhangi bir destek ürün uygulanmamıştır ve çalışmada özofajit gelişimi üzerine özafagus doz- volüm ilişkisinin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre de grubun tamamında özofajit gelişimi ile özafagus doz- volüm parametreleri arasında ilişki kurulamazken, GLN almayan grupta ciddi özofajit gelişimi ile özafagus V55 değeri arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Akut radyasyon özofajitinin bozulmuş özafagus motilitesi ile ilişkilendirilmesi nedeniyle bu semptomların varlığı durumunda hastalarda klinik olarak mukozit ile birlikte diskinezi olduğu bilinmektedir ⁽¹¹⁹⁾. Yapılan çalışmalarda RT uygulaması ile özafagus motilite ve transit zamanının etkilendiği gösterilmiştir ^(121,122). Transit zamanını değerlendirmede ise altın standart teknik yüksek sensitivitesi olması sebebiyle halen özafagus sintigrafisi olarak kabul edilmektedir ⁽¹²³⁻¹²⁵⁾. Literatür incelendiğinde, Türkölmez ve ark.'nın ⁽¹²²⁾ iç kadran yerleşimli meme kanserli hastalarda, tanjansiyel alanlar kullanılarak günlük 2 Gy fraksiyonlarla 25 fraksiyonda toplam 50 Gy RT uygulaması sonrası, ÖTZ değışimlerinin değerlendirildiği çalışmada da tedavi sonrası ÖTZ değeri tedavi öncesi ÖTZ değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır. Bizim sonuçlarımız bu çalışmanın sonuçları ile uyum göstermektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların tamamına bakıldığında 1/3 ÖTZ, 2/3 ÖTZ, 3/3 ÖTZ ve ortalama ÖTZ değeri tedavisi sonunda uzamış olduğu görülmüştür. Ancak hastaların GLN alıp almama durumlarına göre alt

grup analizleri yapıldığında, GLN almayan grupta ÖTZ zamanının alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde uzadığı görülmüştür. Literatürde GLN uygulaması sonucunda ÖTZ' nin değerlendirildiği bir başka çalışma bulunmamaktadır. Literatüre ışık tutması açısından çalışmamızın sonucu önem arzirmektedir. Mediastinal bölge ışınlaması sonrası ÖTZ değişimlerinin incelendiği Sasso ve ark.' nin ⁽¹²¹⁾ çalışmalarında ise hastalar RT başında, RT' nin ilk haftasının sonunda "10Gy" ve RT' nin üçüncü haftasının sonunda "30Gy" olmak üzere üç kez değerlendirilmiş ancak parametreler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu çalışmada fark bulunmamasının sebebi, ölçümler yapıldığı sırada özofajitin henüz gelişmemesi ve özafagus motilitatesinin henüz değişmemiş olması olabilir.

Kanser hastalarında radyasyona bağlı yan etkilerin lokal irritasyon ve inflamasyon sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu süreçte de inflamatuvar sitokinler rol almaktadır ⁽²⁰¹⁾. Glutaminin makrofaj ve nötröfillerden salınan TNF-alfa ve Interlökin gibi sitokinlerin üretimini etkilediği hücre kültürleri düzeyinde gösterilmiştir ⁽¹⁸⁶⁾. Literatür incelendiğinde glutaminin sitokinler üzerindeki etkisini dolayısıyla inflamasyon üzerindeki etkisini gösteren insan çalışması bulunmamakla birlikte, çeşitli hayvan çalışmalarında GLN uygulaması ile sitokinlerin etkilendiği gösterilmiştir. Ameho ve ark. tarafından yapılan hayvan çalışmasında ratlarda trinitrobenzen sülfonik asit maruziyeti sonrası gelişen kolit oluşumu üzerine profilaktik glutaminin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada GLN profilaksisi uygulanan grupta daha az hasar, daha az bakteriyel translokasyon

bulunmakla birlikte güçlü inflamatuvar sitokinlerden IL-8 ve TNF-alfa konsantrasyonlarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda düşük saptandığı gösterilmiştir ⁽¹⁸⁷⁾. Cruzat ve ark.'ları ratlarda uzun süreli egzersize bağlı oluşan inflamatuvar cevapta serbest glutamin ve L- alanin+ L- glutamin dipeptid desteği alan gruplarda TNF-alfa değerlerini, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük saptamışlardır ⁽²⁰²⁾. Benzer şekilde Fan ve ark.'ları da glutamin verilen yanıklı ratlarda TNF-alfa seviyelerini kontrol grubuna göre düşük saptamışlardır. ⁽²⁰³⁾ Bizim çalışmamız insanda glutaminin inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Hastalarımızın TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 ve IL-8 değişimleri incelendiğinde, tedavi sonunda bu sitokinlerin tamamında GLN alan grupta belirgin azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca GLN almayan grupta sitokin değerlerinde bu kadar belirgin azalma olmazken IL-6 değerlerinde de tedavi sonunda belirgin artış saptanmıştır. IL-6 değerindeki bu değişim iki grup arasında istatistiksel anlamlılık göstermiştir. Zaten birçok inflamatuvar sürecin etkisinin olduğu düşünülen kanser hastalarında GLN uygulaması ile inflamatuvar belirteçlerindeki bu azalma, kanser kaşeksisi de dahil olmak üzere hastalarda inflamasyonun azaldığının göstergesi olarak düşünülebilir. Sonuçlarımız insanlarda GLN uygulaması sonucunda inflamatuvar sitokinlerin kontrol grubuna kıyasla belirgin azalması hatta IL-6 değerinde bu sonucun istatistiksel anlamlılık kazanması nedeniyle önem arz etmektedir. Literatürde insanlarda GLN uygulaması ile sitokinlerin değişimini inceleyen bir başka çalışma olmaması nedeniyle sonuçlarımız karşılaştırılamamıştır. Ancak İren ve ark.'nın immünnutrisyon desteği uyguladıkları akciğer kanserli hastalarda tedavi sonunda

TNF-alfa ve IL-6 değerlerinde azalma saptamaları ve bu grupta daha az özofajit görölmesi de bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir ⁽²⁰⁴⁾.

KHDAK' de hastaların %80' inde tanı anında kilo kaybı bulunmaktadır ve bu durum hastaların performans durumunu, prognozunu ve tedaviye yanıtını olumsuz yönde etkilemektedir. VALG (Veterans Administration Lung Group) protokollerinde inoperable KHDAK' li hastaların yaşam süresini etkileyen en önemli prognostik faktörler; hastanın performans durumu, hastalığın yaygınlığı ve hastanın kilo kaybı olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde Werner-Wasik ve ark.' nın analizlerinde de hastaların % 8' den fazla kilo kaybı yaşamaları kötü prognozün göstergesi olarak bulunmuştur. May ve ark.' nın çalışmasında ise β -hidroksi- β -metilbutirat, arjinin ve glutamin kombinasyonu ile destek uygulanan hastalarda yağsız doku kaybında azalma saptanmıştır. Ayrıca hem toplam vücut kitlesinde hem de yağsız vücut kitlesinde kontrol grubuna kıyasla daha tedavinin 4. haftasında bile artış gözlenmiştir. Topkan ve ark.' nın çalışmasında akciğer kanserli toplam 41 hasta incelenmiş bunların 22' sine GLN desteği verilmiştir. Hastalar tedavi başı ve sonunda kilo değişimleri yönünden değerlendirildiğinde, GLN almayan hastalarda belirgin kilo kaybı saptanırken, GLN alan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kilo alımı bildirilmiştir ⁽¹³⁰⁾. Bizim çalışmamızda da bu nedenle hastaların kilo değişimleri tedavi boyunca takip edilmiş ve hastaların kilo değişimleri iki grup arasında kıyaslanmıştır. Çalışmamızda grubun tamamına bakıldığında toplam 17 hasta kilo kaydederken, 9 hastanın kilosu değişmemiş 6 hastada tedavi sırasında kilo almıştır. Alt gruplar incelendiğinde ise GLN kullanan hastaların %37,5' inde kilo kaybı olurken, GLN almayan hastalarda bu oran %68,8' e çıkmaktadır. Yine GLN alan grupta hastaların %37,5 'inde kilo alımı olurken GLN almayan grupta kilo alan hasta olmamıştır. Çalışmamızın sonuçları istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Bu sonuç GLN alan

hastalarda inflamatuvar sitokinlerin azalması sonucunda kilo kaybının da daha az yaşandığını düşündürmektedir.

Akut özofajit, mediasten ışınlaması yapılan torasik kanserli olgularda en sık görülen yan etki olmakla birlikte toksisitesi nedeniyle doz kısıtlayıcı olarak tedaviye ara verilmesine yol açan önemli bir sorundur. Çalışmalarda torasik RT uygulanan hastalarda farklı derecelerde olmak üzere %5-100 oranında akut özofajit görüldüğü bildirilmiştir ⁽²⁰⁻²²⁾. Bu durum konvansiyonel fraksiyone şemalarla sıklıkla üçüncü haftalarda görülmeye başlamakta ve tedavi sonrası iki hafta içerisinde azalarak kaybolmaktadır. Literatürde, çeşitli koruyucu ajanlar kullanılarak akut radyasyon özofajitinin azaltılabileceği yönünde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Amifostin' in bu yan etkinin şiddetini azaltılabileceğine dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Antonadou ve ark.'ı amifostin ile grad 3 ve üstü özofajit görülme insidansında azalma bildirirken; RTOG 98-01 çalışmasında, akciğer kanserli hastalarda amifostin kullanımı ile ciddi özofajit insidansında azalma gösterilememiştir ⁽¹³⁰⁾. Bir başka radyoprotektif ajan olan GLN ile yapılan çalışmalardan Topkan ve ark.'nın ⁽¹³⁰⁾ çalışmasında ise GLN kullanan hastaların özofajit görülme zamanları kullanmayanlardan anlamlı olarak daha geç olarak tespit edilmiştir. Akut özofajitin şiddetini değerlendirmek amacıyla biz çalışmamızda RTOG skarlama sistemini kullandık. Hastaların tamamını haftalık olarak değerlendirdiğimizde GLN uygulanan hastaların hiçbirinde tedavi sonunda grad 3 ve üstü toksisite görülmezken; sadece iki hastada grad 2, altı hastada da grad 1 toksisite görülmüştür. Ayrıca bu grupta toplam 8 hastada yani grubun yarısında tedavi sonunda hiç toksisite gelişmemiştir. Oysa GLN almayan

hastalarda tedavinin ilk haftasının sonundan itibaren özofajit görülmeye başlarken, tedavinin 4. haftasından itibaren grad 3 toksisite görülmeye başlamış, tedavi sonunda 5 hastada grad 3 toksiste görülmüştür. Ayrıca tedavi sonunda sadece 3 hasta hiçbir yan etki ile karşılaşmadan tedaviyi tamamlamıştır. Sonuç olarak RTOG kriterlerine göre yapılan değerlendirmede GLN' in özofajit şiddetini azalttığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda iki grubun özofajit görülme zamanı, toplam özofajit süresi ve maksimum özofajit gradı gibi parametrelerle de karşılaştırılmıştır. GLN almayan grupta ortalama özofajit görülme zamanı almayan gruptan daha uzun saptanmıştır. Ayrıca GLN alan grupta toplam özofajitli geçen hafta sayısı da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde almayan gruptan düşük saptanmıştır. Son olarak, GLN alan hastalarda maksimum özofajit gradı da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde almayan gruptan düşük saptanmıştır. Sonuç olarak GLN kullanımı ile hastalarda özofajit görülme zamanının geciktiği, toplam özofajit süresinin kısaldığı ve maksimum özofajit gradının de daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda grupların toksisite sonuçları ile proinflatuar sitokin düzeylerindeki ve özafagus transit zamanlarındaki değişim birbiriyle paralellik göstermektedir. GLN kullanan hastalarda TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 ve IL-8 değişimleri incelendiğinde, tedavi sonunda bu sitokinlerin tamamında glutamin alan grupta belirgin azalma olduğu, IL-6 değerlerindeki farkın ise iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturduğu görülmüştür. Biz GLN uygulanan hastalarda inflammatuar sitokinlerin azalması, ÖTZ' lerinin ise GLN uygulanmayan

hastalardan anlamlı şekilde daha kısa olması ve bu grupta özafagus yan etkilerinin de azalması nedeniyle, GLN' nin RT' ye bağı oluşan lokal inflamasyonu ve motilite bozukluğunu azalttığı sonucuna vardık. Literatürde GLN' in akut özofajit gelişimini önlerken RT' ye bağı inflamasyonu ve motilite bozukluğunu azalttığına dair çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle sonuçlarımız literatürle karşılaştırılamamıştır.

Bizim çalışmamızda torasik RT uygulanan hastalarda profilaktik GLN uygulaması ile, GLN' in inflamatuvar süreci baskılması sayesinde, gelişmesi muhtemel özafagus yan etkilerinin gerek şiddet gerekse görülme süresinin azaldığı gösterilmiştir. Bu sayede hastaların hem tedaviye bağı gelişen toksisiteleri azalmış hem de daha az kilo kaybı olmuştur. Çalışmamızın birçok açıdan yapılacak daha ileri çalışmalara yön vereceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR:

- Bu çalışmada mediasten radyoterapisi uygulanan akciğer kanserli olgularda oral glutamin kullanımının özafagus üzerindeki etkisi, özafagus sintigrafisi ve serum immünolojik parametreleri gibi kantitatif yöntemlerle değerlendirilirken; klinik ve dozimetrik faktörlerin akut radyasyon özofajiti gelişimi üzerine etkileri de prospektif olarak araştırılmıştır.
- GLN alan grupta özofajit riski evreden bağımsızdır, evre artsa bile özofajit riski artmamaktadır ancak GLN almayan hastalarda T evresi ile özofajit gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır
- GLN, tedaviye eş zamanlı KT eklense bile özofajit gelişimini önlemektedir. GLN almayan grupta tedaviye eş zamanlı KT eklenmesi ile özofajit gelişimi arasında anlamlılığa yakın güçlü bir ilişki saptanmıştır.
- GLN alan grupta özofajit gelişme riski özafagus maksimum nokta dozundan bağımsızdır, maksimum nokta dozu artsa bile özofajit riski artmamaktadır. Ancak GLN almayan hastalarda özafagus maksimum nokta dozu ile özofajit gelişimi arasında anlamlılığa yakın güçlü bir ilişki bulunmaktadır.
- GLN alan grupta glutaminin etkisi ile özofajit gelişimi belirgin azaldığı için volüm ile özofajit arasında istatistiksel ilişki bulunamamıştır. GLN almayan grupta özafagus V20-45 ile özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmüştür.

- GLN, RT' ye bağlı lokal inflamasyonu azaltması nedeniyle bu hastalarda gelişen motilite bozukluğunu azaltmıştır. GLN almayan grupta ÖTZ zamanının anlamlı şekilde uzamasının sebebi de bu durumdan kaynaklanmaktadır.
- GLN kullanan hastalarda tüm inflamatuvar sitokinlerde belirgin azalma olmakla birlikte IL-6 da anlamlı azalma saptanmıştır. GLN' in antiinflamatuvar etkisi nedeniyle hem yan etkiler azalmış hem de kilo kaybı önlenmiştir.
- GLN, hastalarda RT' nin neden olduğu lokal inflamasyonu, sitokin seviyelerini düşürerek baskılamış, özofajit görölmesini azaltmış, görölün özofajitin şiddet ve süresini kısaltmıştır.
- Akciğer kanseri tanısıyla RT uygulanan hastalarda tedaviye bağlı gelişen akut özofajit, hastaların hayat kalitesini bozabilen, bazı durumlarda tedaviye ara verilmesine yol açabilen ve hatta yaşam süresinin kısalmasına sebep olan ciddi bir problemdir. Hastaların tedaviye uyumlarını artırıcı destek ürönlere ihtiyacı olduğu açıktır. GLN' in bu noktadaki etkisini anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Travis WD, Lubin J, Ries L, et al. United States lung cancer incidence trends. *Cancer* 1996; 77: 2464.
2. Parkin DM, Pisani P, Perlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54:594.
3. Pisani P, Parkin DM, Perlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55:891.
4. Perez CA, Bradley LW, Principles and Practice of Radiation Oncology. Fifth Edition. Philadelphia: 2008
5. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı (Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü) 2004- 2006 yılları kanser insidansı
6. Detterbeck FC. Diagnosis and treatment of lung cancer, in *An Evidence-Based Guide for the Practicing Physician*. Philadelphia, PA, WB Saunders, 2000.
7. Bradley J. A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group. *Semin Oncol* 2005;32:S111-3
8. Cox JD, Le Chevalier T, Arriagada R, et al. Management of unresectable non-small cell carcinoma of the lung (NSCLC). *Lung Cancer* 2003;42:S15-6.
9. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol*, 2004; 22:330-353.
10. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88:1210-1215.
11. Herskovic A, Fisher J, Orton B, et al. Accelerated hyperfractionation in patients with non-small cell bronchogenic cancers as a cost-effective and user- and patient-friendly schedule. *Cancer Invest* 2000;18:537-43.
12. Maguire PD, Marks LB, Sibley GS, et al. 73.6 Gy and beyond: hyperfractionated accelerated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:705-11.

13. Martini N, Kris MG, Ginsberg RJ. The role of multimodality therapy in locoregional non-small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1997;6:769–91.
14. Movsas B, Moughan J, Komaki R, et al. Radiotherapy patterns of care study in lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:4553–9.
15. Rosenzweig KE, Mychalczak B, Fuks Z, et al. Final report of the 70.2-Gy and 75.6-Gy dose levels of a phase I dose escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer [comment]. *Cancer J* 2000;6:82–7.
16. Roswit B, Patno ME, Rapp R, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968;90:688–97.
17. Schaake-Koning C. Radiotherapy in non-small cell lung cancer: optimal doses and schedules. *Lung Cancer* 1995;12:S119–23.
18. Rodriguez N, Algara M, Fora P, et al. Predictors of Acute Esophagitis In Lung Cancer Patients Treated With Concurrent Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Chemotherapy, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 73, No. 3, pp. 810–817, 2009
19. Algara M, Rodriguez N, Vinals PM, et al. Prevention of radiochemotherapy induced esophagitis with glutamine. Pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:342–349.
20. Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, et al. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;75:157–164.
21. Choy H, Laporte K, Knill-Selby E, et al. Esophagitis in combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:90–96.
22. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940–5.
23. Huang EY, Wan Leung S, Wang CJ, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: A pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:535–539.

24. Klimberg VS, Nwokedi B, Hutchins LF. Does glutamine facilitate chemotherapy while reducing its toxicity? Surg Forum 1991;42:16–8.
25. Carretero J, Obrador E, Pellicer JA, et al. Mitochondrial glutathione depletion by glutamine in growing tumor cells. Free Radic Biol Med 2000;29:913–23.
26. Tortora GJ, Grabowski SR. Principals of anatomy and physiology, ed 9, New York, 2001, HarpersCollins Collage Publisher.
27. Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. Ann R Coll Surg Engl 1972;51:157-177.
28. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002.Cancer J Clin 2005; 55:74-108.
29. Postmus PE. Epidemiology of Lung Cancer. In: Fishman AP, Elias JA,
30. Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, et al. Fishman's pulmonarydiseases and disorders. 3th edition. New York: Mc Graw Hill; 1998: p. 1707-17.
31. US Environmental Protection Agency (EPA): Respiratory health effect of passive smoking: Lung cancer and other disorders.1992; Epa Publication No:600/006F. Washington,DC:US Goverment Printing Office.
32. Aydiner A, Topuz E. Akciger Kanseri Tanı-Tedavi-Takip İstanbul Konsensusu 2006. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:3
33. Adapted from Greenlee RT, et al. CA Cancer J Clin. 2000;50:16.
34. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003;123 Suppl 1:21-49.
35. Ahmedin Ja, Tivari RC, Murray T. Cancer Statiscs, CA Cancer J. Clin 2004; 54:8-29.
36. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF. et al. Cancer Statistics Review, 1973-1978. Bedhest, MD: US Goverment Printing Office 1991.
37. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics. CA Cancer JClin.1999 Jan-Feb;49(1):8-31.
38. Topuz E, Aydiner A. Akciger Kanseri. Karadeniz AN (Editörler).Klinik Onkoloji, İstanbul:Tunç Matbaası; 2000.s.82-89.
39. Öztürk O. Akciger kanserli vakalarda faz I ve faz II enzimlerinden sitokrom P450 1A1 gen polimorfizminin ve glutatyon S-transferaz enziminin düzeyi ve gen polimorfizminin saptanması.2000.

40. Gilliland FD, Samet JM. Lung Cancer. *Cancer Surv.* 1994; 19-20: 175-9526.
41. Jemal A, Thomas Murray T et al. Cancer statistics, 2002 *CA Cancer J Clin* 2002;52:23.
42. Akbulut H, Akbulut KG. Karsinogenez. *Tibbi onkoloji.* 1997:23-38.
43. Amos CI, Xu W, Spitz MR. Is there a genetic basis for lung cancer susceptibility? *Recent Results Cancer Res.* 1999;151:3-12.
44. Loft S, Svoboda P, Kasahi H, et al. Prospective study of 8-oxo-7,8-dihydro-20-deoxyguanosine excretion and the risk of lung cancer. *Carcinogenesis* 2006;27(6): 1245-1250.
45. Kotnis A, Sarin R, Mulherkar R. Genotype, phenotype and cancer. Role of low penetrance genes and environment in tumour susceptibility. *J. Biosci.* 2005;30(1): 93-102.
46. Bouchardy D, Benhamou S, Jourenkova N, et al. Metabolic genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *Lung Cancer* 2001;32: 109-112.
47. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature.* 1981 Mar 19;290(5803):201-8.
48. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG et al. Does breathing other people's smoke cause lung cancer? *BMJ* 1986;293:1217-1222.
49. Hecht, S.S. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (14): 1194-210.
50. Asami S, Hirano T, Yamaguchi R, et al. Increase of a type of Oxidative DNA Damage, 8-Hydroxyguanine and Its Repair Activity in Human Leukocytes by Cigarette Smoking. *Cancer Research* 1996; 56: 2546-2549.
51. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung Cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Eng J Med* 1990;323:632-6.
52. Osann KE, Ernster VL, Mustacchi P. Epidemiology of lung cancer. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey HA (Eds.). *Textbook of Respiratory Medicine.* 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000. p. 1395-1407.
53. US Department of Health and Human Services (US DHHS). The health consequences of involuntary smoking: a report of the surgeon general. US DHHS Publication No:(CDC) 87-8398 Washington, DD:US Government Printing Office. 1986.

54. Pinto SS, Henderson V, Enterline PE. Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch Environ Health*. 1978;Nov-Dec;33:325-31.
55. Alderson MR, Rattan NS, Bidstrup L. Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain. *Br J Ind Med*. 1981;May;38:117-24.
56. Petersen E, Hogetveit AC, Andersen A. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer*. 1973 Jul 15;12:32-41.
57. Minna JD, Pass H, Glatstein E et al. Cancer of lung. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles & practice of oncology*, Philadelphia: Lippincott, 1989;591-705.
58. Steinmetz KA, Potter JD, Folsom AR, et al. Vegetables, fruit and lung cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Res* 1993;53:536.
59. Foksinski M, Gackowski DI, Rozalski R, et al. Effects of basal level of antioxidants on oxidative DNA damage in humans *Eur J Nutr* 2007.
60. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:149-56. 53.
61. Adkopher F. Lung cancer due to passive smoking-a review. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74(4):231-41.
62. Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for lung cancer. The guidelines. *Chest* 2003; 123: 83s-8s.
63. Cohen MH. Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. In Straus MJ, editor: *Lung cancer clinical diagnosis and treatment*, New York, 1977, Grune & Stratton.
64. Komaki R. Preoperative radiation therapy for superior sulcus lesions, *Chest Surg Clin North Am* 1:13-35, 1991.
65. Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor, *JAMA* 99: 17, 1932.
66. Hall TC, editor: *Paraneoplastic syndromes*, *Ann N Y Acad Sci* 230:367-377, 1974.
67. Garland L, Beier R, Coulson W. The apparent sites of origin of carcinomas of the lung. *Radiology* 1962;78:1-11.
68. Sagel SS, Aronberg DJ. Thoracic anatomy and mediastinum. In: Lee JKT, Sagel SS and Stanley RB, eds. *Computed body tomography*. New York: Raven Press, 1983:55.
69. Sagel SS. Special procedures in chest radiology. In: Sagel SS, ed. *Saunders monographs in clinical radiology*, vol. 8. Philadelphia: WB Saunders, 1976.
70. Grenier P, Dubray B, Cirette M. Preoperative thoracic staging of lung cancer: CT and MR evaluation. *Diagnost Int Radil* 1989; 1:23-28.

71. Farrell MA, McAdams HP, Hemdon JE, et al. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000;215:886-890.
72. Lowe VJ, Naunheim KS. Positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1821-1829.
73. Maron EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803-809.
74. Vanuytsel U, Vansteenkiste JF, Stroobants SO, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDO-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:317-324.
75. Munley MT, Marks LB, Scarfone C, et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer* 1999;23:105-114.
76. David SS, Nasser KA, Claudia LH, et al. Non-small cell lung cancer. In DeVita, Hellman, Rosenberg editors: *Cancer principals and practice of oncology*, 8.th edition, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams and Wilkins.
77. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer: *Chest* 1997;111:1710-1717.
78. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung carcinoma. *Am J Radiol* 1974;120: 130.
79. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System: *Chest* 2009;136:260-271
80. Stanley KS. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
81. Feld F, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11 Suppl 3:S19-23.
82. Nakhashi H, Yasumoto K, Ishida T. Results of surgical treatment of patients with T3 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988;46: 178-181.
83. Ginsberg RJ. Multi-modality treatment of resectable non-small lung cancer, *Clin Lung Cancer* 2000 1(3):194-200.
84. Strauss GM. Potential treatment options for early stage non-small cell lung cancer patients, clinical decision-making in non-small cell lung cancer, *Cancer* 1998; 48:6-9.

85. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, et al. Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:782-786.
86. Inoue M, Nakagawa K, Fujiwara K, et al. Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1620-1623.
87. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *Clin Oncol* 1994; 12:360-367.
88. Le Chevalier T, Brisgand D, Sofia JE. Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/eisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 200 1;6 Suppl 1:8-11.
89. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study comments). *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.
90. Belani CP, Aisner J, Hiponia D, et al. Paclitaxel and carboplatin with and without filgrastim support in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995;22:7-12.
91. Langer CJ, Millenson M, O'Dwyer P. Combination paclitaxel (1 hour) and carboplatin (AUC 7.5) in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study by the Fox Chase Cancer Center Network. *Semin Oncol* 1996;23:35-41.
92. Gandara DR, Edelman MJ, Lara PN, et al. Gemcitabine in combination with new platinum compounds: an update. *Oncology (Huntington)*. 2001;15:19-24.
93. Simon M, Argiris A, Murren JR. Progress in the therapy of small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49:119-133.
94. Johnson BE. Management of small cell lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23(1): 225-239.
95. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-392.

96. Johnson BE, Jänne PA. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(2): 309-322.
97. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-1477.
98. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-4672
99. Eisert DR, Cox JD, Komaki R. Irradiation for bronchial carcinoma: reason for failure. I. Analysis as a function of dose-time-fractionations, *Cancer* 1976, 37:2655-2670.
100. Green N, et al. Postresection irradiation for primary lung cancer. *Radiology*, 1975, 116:405-407.
101. Hayakawa K, Mitsunashi N, Saito Y, et al. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;26:137-142.
102. Krol ADG, Aussems P, Noordijk EM, et al. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:297-302.
103. Zhang HX, Yin WB, Zhang LJ, et al. Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1989;14: 89-94.
104. Perez CA, Sranley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-small cell carcinoma of the lung: Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1980;45:2744-2753.
105. Armstrong J, McGibney C, et al. The impact of three-dimensional radiation on the treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;56:157-167.
106. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. 3-D conformal radiotherapy for lung cancer: The Washington University experience. In: Meyer JA, Purdy JA, eds. *Frontiers of radiation therapy and oncology: 3-D conformal radiotherapy*. Basel: Karger, 1996:188-198.

107. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1997;44: 17-22.
108. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: Update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 127-136.
109. Seman S, van Somsen de Koste J, Samson M, et al. Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1999;53:247-255.
110. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015-1024.
111. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911-919.
112. Shirato H, Shimizu S, Kunieda T, et al. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48: 1187-1195.
113. Mau D, Hanley J, Rosenzweig KE, et al. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1175-1185.
114. Sunyach MP, Falchero L, Poimmier P, et al. Prospective evaluation of early lung toxicity following three-dimensional conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: preliminary results, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:459-463.
115. Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E, et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:665-672.
116. Speiser BL. Brachytherapy in the treatment of thoracic tumors: lung and esophageal. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:609-634.
117. Jeffrey B, Ramaswamy G, Ritsuko K. In Perez CA, Brady LW, Halperin EC, editors: *Principles and practice of radiation oncology*, 4th edition, Philadelphia, 2004, Lippincott W.W.

118. Soffer EE, Mitros F, Doornbos JF, et al. Morphology and pathology of radiation-induced oesophagitis. Double-blind study of naproxen vs placebo for prevention of radiation injury. *Dig Dis Sci* 1994, 39(3):655-660.
119. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill; 1992.
120. Sasso FS, Sasso G, Marsiglia HR, et al. Pharmacological and dietary prophylaxis and treatment of acute actinic esophagitis during mediastinal radiotherapy. *Dig Dis Sci* 2001, 46(4):746-749.
121. Sasso G, Rambaldi P, Sasso FS et al: Scintigraphic evaluation of oesophageal transit during radiotherapy to the mediastinum. *BMC Gastroenterology* 2008,8:51
122. Türkölmez S, Atasever T, Akmansu M. Effects of radiation therapy on oesophageal transit in patients with inner quadrant breast tumour. *Nucl Med Commun* 2005,26(8):721-6
123. Iascone C, Di Giulio E, Maffi C, et al. Use of radioisotopic esophageal transit in the assessment of patients with symptoms of reflux and non-specific esophageal motor disorders. *Dis Esophagus* 2004, 17(3):218-22.
124. Blackwell JN, Hannan WJ, Adam RD, et al. Radionuclide transit studies in the detection of oesophageal dysmotility. *Gut* 1983, 24(5):421-6.
125. Drane WE, Johnson KK, Curran JJ, et al. Progressive systemic sclerosis: radionuclide oesophageal scintigraphy and manometry. *Radiology* 1986, 160:73-76.
126. Ahn SJ, Kahn D, Yu X, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:335-47.
127. Choy H, Akerley W, Safran H, et al. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3316-22.
128. Chapet O, Kong FM, Lee JS, et al. Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:176-81.
129. Qiao WB, Zhao YH, Zhao YB, et al. Clinical and dosimetric factors of radiation-induced esophageal injury: radiation-induced esophageal toxicity. *World J Gastroenterol* 2005;11: 2626-9.

130. Erkan Topkan, Melek Nur Yavuz, Cem Onal, et al. Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: Evaluation of clinical and dosimetric parameters, Lung Cancer 63 2009,393-399
131. Bilgehan Karadayı, Müge Akmansu, Ahmet Dirier ve ark.Amifostinin Sitoprotektif Etkinliğinin Kantitatif Tükürük Bezi Sintigrafisi İle Değerlendirilmesi Dicle Tıp Dergisi 32(4): 183-189; 2005
132. Labow BI, Souba WW. Glutamine. World J Surg 2000 ,24:504-513
133. Kuhn KS, Stehle P, Furst P. Glutamin content of protein and peptide-based enteral products. J Parenteral Enteral Nutr 20,1996: 292-295
134. Aledo JC, de Petro E, Gomez-Fabre PM. et al. Changes in mRNA's for enzymes of glutamine metabolism in the tumor-bearing Mouse. Anticancer Res 20, 2000: 1463-1466
135. Chen MK, Salloum RM, Austgen TR et al. Tumor regulation of hepatic glutamine metabolism. J Parenteral Enteral Nutr 1991;15:159-164
136. Chen MK, Espat NJ, Bland KI, et al. Influence of progressive tumor growth on glutamine metabolism in skeletal muscle and kidney. Ann Surg 217:655-666
137. Kapadia C, Muhlbacher F, Smith R. Alterations in glutamine metabolism in response to operative stress and food deprivation. Surg Forum 1982;33:19-21
138. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr 2006;25:245-249
139. Barber MD. The pathophysiology and treatment of cancer cachexia. Nutr Clin Pract 2002;17:203-206
140. Daly JM, Hoffman K, Lieberman M et al. Nutritional support in the cancer patient. J Parenteral Enteral Nutr 1990;14:244S-2448S 23
141. De Blaauw I, Deutz NE, Von Meyenfeldt MF et al. Glutamine depletion and increased gut permeability in nonanorectic, non-weight-losing tumor-bearing rats. Gastroenterology 1997;112: 118-126 25
142. De Blaauw I, Deutz NE, Von Meyenfeldt MF et al. Metabolic changes in cancer cachexia- first of two parts. Clin Nutr 1997;16:169-176
143. Laviano A, Meguid MM. Nutritional issues in cancer management. Nutrition 1996;12:358-371 63

144. Rossi-Fanelli F, Cascino A, Muscaritoli M. Abnormal substrate metabolism and nutritional strategies in cancer management. *J Parenteral Enteral Nutr* 1991;15: 680-683
145. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia 2001;17:438-442
146. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA et al. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr cancer* 2000;39:177-184
147. Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP et al. Downregulation of the acute-phase response in the patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin sci* 1997;92:215-221
148. Windmueller H. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol* 1992;53:201-237
149. Panigrahi P, Gewolb I, Bamford P et al. Role of glutamine in bacterial transcytosis and epithelial cell injury. *JPEN* 1997 ;21:75-80
150. Shogo Y, Atsushi K, Nobuya I, et al. Glutamine Supplementation in Cancer Patients. *Nutrition* 2001;17:766-768
151. Souba WW, Klimberg VS, Hautamaki RD, et al. Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation. *J Surg Res* 1990;48:1-5
152. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 1990;66:62-68e- enriched enteral nutrition on intestinal damage caused by irradiation. *Advanced in Therapy* 2007;Volume 24,No:3
153. Salman B, Oguz M, Akmansu M et al. Effects of timing of glutamine- enriched enteral nutrition on intestinal damage caused by irradiation. *Adv Ther.* 2007 May-Jun;24(3):648-61
154. Collins CL, Wasa M, Souba WW et al. Determination of glutamine dependence and utilization by normal and tumor-derived breast cell lines. *J Cell Physiol* 1998;176:166-178
155. Sauer LA, Dauchy RT. Ketone body, glucose, lactic acid and amino acid utilization by tumors in vivo in fasted rats. *Cancer Res* 1983;43:3497-3503
156. Barlett DL, Charland S, Torosian MH. Effect of glutamine on tumor and host growth. *Ann Surg Oncol* 1995;2:71-76

157. Fahr MJ, Kornbluth J, Blossom S et al. Glutamine enhances immunoregulation of tumor growth. *J Parenteral Enteral Nutr* 1994;18:471-476
158. Liang CM, Lee N, Cattell D et al. Glutathione regulates interleukin-2 activity on cytotoxic T-cells. *J. Biol Chem* 1989;264:13519-13523
159. Erikson R, Ross D, Medina J. Effects of glutamine on head and neck SCC. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:348-354
160. Klimberg VS, McClellan JL, Organ CH. Glutamine, cancer and its therapy. *Am J Surg* 1996;172:418-424
161. Liu SL, Shi DY, Shen ZH et al. Effect of glutamine on tumor growth and apoptosis of hepatoma cells. *Acta Pharmacol* 2000;21:668-672
162. Lin C, Abcouwer S, Souba W. Effect of glutamine on chemotherapy-induced immunosuppression. *Nutrition* 1999;15:687-696
163. Do T, Vahdat L, Fine R et al. Lack of inhibitory effect of glutamine on the cytotoxicity of taxanes in human breast and prostate cancer cells. In: *Proceedings of the AACR-NCIEORTC International Conference*
164. Klimberg VS, Kornbluth J, Cao Y, et al. Glutamine suppresses PGE2 synthesis and breast cancer growth. *J Surg Res* 1996; 63:293-297
165. Gismondo M, Drago L, Fassina M, et al. Immunostimulating effect of oral glutamine. *Dig Dis sci* 1998;44:4224-4232
166. Kosower NS, Kosower EM. The Glutathion status of cells. *Int Rev Cytol* 1978;54:109-56
167. Bode BP, Kaminski DL, Souba WW et al. Glutamine transport in isolated human hepatocytes and transformed liver cells. *Hepatology* 1995;21:511-520
168. Bozzetti F, Biganzoli L, Gavazzi C et al. Glutamine supplementation in cancer patients receiving chemotherapy. *Nutrition* 1997;13:748-751
169. Brown SA, Goringe A, Fegan C, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 1998;22:281-284
170. Bumpo P, Murray B, Cundiff J et al. Alanine-glutamine consumption modifies the suppressive effect of L-asparaginase on lymphocyte population in mice. *J Nutr* 2008;138:338-343 14
171. Carretro j, Obrador E, Pellicer JA, et al. Mitochondrial glutathione depletion by

- glutamine in growing tumor cells. *Free Radic Biol Med* 2000;29:913-923
172. Cao Y, Feng Z, Hoos A, et al. Glutamine enhances gut glutathione production. *JPEN* 1998;22:224-227
 173. Welbourne T. Ammonia production and glutamine incorporation into glutathione in the functioning rat kidney. *Can J biochem* 1979;57:223-227
 174. Rouse K, Nwokedi e, Woodliff JE, et al. Glutamine enhances selectivity of chemotherapy through changes in glutathione metabolism. *Ann Surg* 1995;227:772-778
 175. Arrick B, Nathan C. GSH metabolism as a determinant of therapeutic efficacy: a review. *Cancer Res* 1984;44:4224-4232
 176. Wolf C, Lewis A, Carmicheal J et al. The rol of glutathione in determining the responce of normal and tumor cell to anticancer drugs. *Biochem Soc Trans* 1987;15:728-730
 177. Hong R, Rounds J, William S, et al. Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. *Ann Surg* 1992;215:114-119
 178. Klimberg VS, Pappas AA, Nwokedi E, et al. Effects of supplemental dietary glutamine on methotrexate concentrations in tumors. *Arch Surg* 127:1317-1320
 179. Klimberg VS, Nwokedi B, Hutchins LF. Does glutamine facilitate chemotherapy while reducing its toxicity? *Surg Forum* 1991;42:16–8.
 180. Wolf C, Hayward I, Lawrie S, et al. Cisplatinum-sensitive and resistant ovarian adenocarsinoma cell lines derived from the same patient(abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1985;26:338
 181. Ziegler T, Benfell K, Smith R, et al. Safety and metabulic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN* 1990;14:137S-146S
 182. Windmueller H. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv enzymol* 1982;53:201-237
 183. Panigrahi P, Gewolb I, Bamford P, et al. Role of glutamine in bacterial transcyotosis and epithelial cell injury. *JPEN* 1997;21:75-80
 184. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev* 2003;29:501–13.
 185. Klimberg V. How glutamine protects the gut during irradiation. *J Crit Care Nutr* 1996;3:21-25

186. G.B. Petra, N.J. Robert, P.J. Alexander et al. Glutamin Alimentation in Catabolic State. *Journal of Nutrition* 2001;131:2569S-2577S
187. CK Amebo, AA Adjei, EK Harrison et al. Prophylactic effect of dietary glutamine supplementation on interleukin 8 and tumour necrosis factor alpha production in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis. *Gut* 1997;41:487-93
188. Cox JD, Stez J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1341-6
189. Maguire PD, Sibley GS, Zhou S, *et al.* Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:97–103.
190. Pignon T, Gregor A, Koning CS et al. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 1998; 46: 239-248
191. Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with nonsmall-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:337–341.
192. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, *et al.* Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non– small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:469–478.
193. Komaki R, Seiferheld W, Ettinger D, *et al.* Randomized phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small cell lung cancer: Longterm follow-up of RTOG 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:548 –557.
194. Werner-Wasik M, Pequignot E, Leeper D, *et al.* Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of irradiated esophagus: A multivariate analysis of patients with lung cancer treated with nonoperative therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:689 – 696.
195. Schaake-Koning C, Maat B, Houtte V, *et al.* Radiotherapy combined with low-dose cis-diammine dichloroplatinum (II) (CDDP) in inoperable nonmetastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized three arm phase II study of the EORTC Lung Cancer and Radiotherapy Cooperative Groups.

196. Langer CJ. Concurrent chemoradiation using paclitaxel and carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:108–116.
197. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial [see comment]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 348–56.
198. Jim Rose, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Sys Systematic review of dose–volume parameters in the prediction of esophagitisin thoracic radiotherapy. *Radiotherapy and Oncol.*2009; 91: 282-287
199. Kahn D, Zhou S, Ahn S, et al. Anatomically-correct dosimetric parameters may be better predictors for esophageal toxicity than are traditionally CT-based metrics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:645–51.
200. Bradley J, Deasy JO, Bentzen S, et al. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1106–13.
201. Peters LJ. Radiation therapy tolerans limits:for one or for all.Janeway lecture. *Cancer.* 1996;77:2379-85
202. Cruzat VF, Rogero MM, Tirapegui J. Effects of supplementation with free glutamine and dipeptide alanyl-glutamine on parameters of muscle damage and inflammation in rats submitted to prolonged exercise. *Cell Biochem funct* 2010;28:24-30
203. Fan j, Meng Q, Guo G et al.Effects of glutamine added to enteral nutrition on Peyer’s patch apoptosis in severely burned mice. *Burns* 2010;36(3):409-17
204. İren S. Torasik radyoterapi uygulanan akciğer karsinomalı hastalarda beslenme desteğinin tedavi yan etkileri ve yaşam kalitesi üzerine etkisi.2010.Uzmanlık Tezi

8. ÖZET

Akciğer kanserinde torasik RT' nin asıl amacı tümöre yeterli etkinlikteki dozu uygularken komşu normal dokuları kabul edilebilir oranlarda korumak ve böylece teröpatik oranı en üst düzeyde tutmaktır. Tedaviye bağlı gelişen akut radyasyon özofajiti gibi komplikasyonlar ciddi morbiditeye sebep olurlarken aynı zamanda beklenmedik şekilde tedaviye ara verilmesine de neden olmaktadır. Bu durum hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açtığı gibi tümör kontrolünün azalmasına ve yaşam süresi oranlarının kısalmasına sebep olmaktadır. Daha etkin tedavi biçimi olan RT ve kemoterapinin birlikte kullanımı ile bu yan etkinin insidansı ve şiddeti de artmaktadır. Bu etkiyi en aza indirmek amacıyla üç boyutlu konformal RT teknikleri ya da yoğunluk ayarlı RT teknikleri kullanılsa dahi özafagusun tedavi hedefinin çok yakınında olması nedeniyle bu yan etki etkin bir şekilde önlenememektedir. Bu nedenle esas stratejiler akut radyasyon özofajitinin kontrolünde etkili olabilecek radyoprotektör ajanların kullanımına yönelik olmaya başlamıştır.

Kanser hastalarında kaslardan sürekli olarak glutamin deplesyonu olmaktadır, bu durum kansere bağlı kaşekside anahtar role sahiptir. Akut radyasyon özofajiti ve buna bağlı bulantı, kusma, ağrı, disfaji ve odynojaji normal doku toleransını daha da bozmaktadır. Bu nedenle Glutamin desteği ile torasik RT' ye bağlı gelişen yan etkilerin azalacağı ve akut radyasyon özofajitinin azalacağı düşünülmüştür.

Biz, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde küratif amaçlı tedavi ettiğimiz 32 akciğer kanseri tanımlı hastayı eş zamanlı ya da tek başına RT ile tedavi ederken

hastaların tedaviye bağı yan etkilerini takip ettik. Bu çalışmadaki esas amacımız torasik RT uygulanan hastalarda oral glutaminin akut radyasyon özofajiti gelişimi ve kilo kaybını önlemedeki etkinliğini değerlendirmektir. İkincil amacımız ise özofajit gelişiminde klinik (serum immünolojik parametreleri ve özafagus sintigrafisi gibi) ve dozimetrik (DVH gibi) parametrelerin rolünü değerlendirmektir. Glutamin alan grupta özofajit şiddeti ve görülme süresi, kilo kaybı, serum sitokin seviyeleri ve özafagus transit zamanları istatistiksel anlamlı olacak şekilde almayan gruptan daha düşük bulunmuştur. Glutamin inflamasyonu baskılaması nedeniyle hem hastalığa hem de tedaviye bağı gelişen toksisiteyi anlamlı şekilde azaltmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmanın sonuçları akciğer kanseri tanısıyla definitif RT uygulanan hastalarda oral glutamin kullanımı ile akut radyasyon özofajit şiddet ve insidansı ile kilo kaybının azaldığını göstermektedir. Bu sonuçlar hastaların hayat kalitelerine olumlu yönde katkıda bulunacaktır. Bu nedenle akciğer kanseri tanısı ile definitif RT uygulanacak hastalara glutamin desteğı önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Radyoterapi, Özofajit, Glutamin

9. SUMMARY

THE RELATION OF ORAL GLUTAMINE SUPPLEMENTATION WITH TREATMENT-RELATED OESOPHAGUS SIDE EFFECTS IN LUNG CANCER PATIENTS UNDERGOING THORACIC RADIOTHERAPY

The primary aim of thoracic radiotherapy (TRT) in lung carcinoma is to maximize the therapeutic ratio in order to deliver an effective dose to the tumor while maintaining an acceptable dose to the neighboring normal tissues. However, complications such as acute radiation-induced esophagitis (ARIE) may cause significant morbidity and unplanned treatment delays. These issues may reduce tumor control and survival rates, as well as the patients' quality of life (QOL). The use of more effective regimens combining concomitant radiation and chemotherapy has resulted in increased incidence and severity of this toxicity. To lessen this effect, doses to the esophagus have been minimized by the use of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) or intensity-modulated radiotherapy, but toxicity could not be effectively avoided because the proximity of the esophagus target tumor volumes precludes that possibility. Therefore, the primary strategies in controlling ARIE currently revolve around identifying an effective radioprotective agent. In cancer patients, there is a tendency for progressive depletion of glutamine from muscle, which is a key factor in cancer-induced cachexia. ARIE and related complications such as nausea, vomiting, pain, dysphagia, or odynophagia may further worsen the tolerance of normal tissues to radiation. Therefore, it is reasonable to assume that glutamine supplementation may be beneficial in prevention of ARIE and related complications in patients undergoing TRT. This evidence suggests a selective radioprotective role for

glutamine, so that, thirty-two patients with lung cancer that thoracic radiotherapy applied alone or concurrent with chemotherapy in Gazi University Medicine School Radiation Oncology Department with curative purposes were followed throughout the radiotherapy as regards the side effects of the treatments. The primary objective of the current study was to prospectively evaluate the efficacy of oral glutamine use in the prevention of ARIE and weight loss in lung cancer patients during TRT. Our second objective was to determine the predictive role of clinical (such as; serum immunological parameters and oesophageal transit time) and dosimetric parameters in terms of ARIE incidence and severity. When the toxicity grade, weight loss, serum cytokine levels and oesophageal transit time were compared between the group receiving glutamine and group not receiving glutamine, statistically significant improvement was found. Glutamine suppress the inflammation related to the disease and treatment and reduce toxicity with statistical significance

In conclusion, the results of this study suggest a beneficial role for oral glutamine use in prevention and/or delay of ARIE incidence and severity, as well as weight loss in lung cancer patients treated with definitive RT. These findings may potentially contribute positively on treatment results and QOL in patients treated with intensive regimens. Therefore, glutamine can be recommended for patients with lung cancer that receive RT.

Key words: Lung Cancer, Radiotherapy, Esophagitis, Glutamine

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Gül

Soyadı: Kanyılmaz

Doğum Yeri ve Tarihi: Osmaniye- 05.12.1981

Eğitimi:

2006-2010 GÜTF Radyasyon Onkolojisi Araş.Gör.Dr

2000-2006 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

1996-1999 Mersin Fen Lisesi

1992-1996 Osmaniye Anadolu Lisesi

1987-1992 Osmaniye Atatürk İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Radyasyon Onkolojisi Derneği, Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

1- Radiation treatment planning with PET/CT in head and neck cancers (HNCS)

G. Kanyılmaz, P. Erpolat, M. Akmansu

Radiotherapy and Oncology (ESTRO) 2009; vol 90, supp 2, s55-56

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1- Ependimal tümörlü erişkin hastalarımızın radyoterapi sonuçları: Retrospektif Analiz

Ö. Petek Erpolat, Hüseyin Bora, Eray Karahacıoğlu, **Gül Güntürkün**, Müge Akmansu, Diclehan Ünsal, Yücel Pak

VIII. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi-Poster Bildirimi, 2007- Antalya

2- Türkiye’ de kanser hastalarının radyoterapi sırasında alternatif tıp kullanımı ve prediktif faktörler

Eda Yirmibeşoğlu, Mutlu Hayran, **Gül Kanyılmaz**, Sevilay İren, Yücel Pak

VIII. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi-Poster Bildirimi, 2007- Antalya

3- Primer spinal kord melanomunda tedavi yaklaşımı: Olgu Sunumu

Gül Kanyılmaz, Sevilay İren, Eray Karahacıoğlu, Yücel Pak

XVIII. Ulusal Kanser Kongresi-Poster Bildirimi, 2009- Antalya

4- Nüks ve/veya metastatik skuamöz hücreli baş-boyun kanserli hastalarda ikinci seri ışınlama ile eş zamanlı Cetuximab- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Deneyimi

Müge Akmansu, Süleyman Büyükberber, Sevilay İren, Umut Demirci, **Gül Kanyılmaz**, Uğur Coşkun, Hüseyin Bora

VII. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi- Poster Bildirimi, 2010- Antalya

Diğer Yayınlar

1- Akciğer Kanserinde Destek Tedavisi- TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi, Mart-2009

Editörler: Prof Dr. Meral Gülhan, Doç Dr. Ülkü Yılmaz Turay

Radyoterapinin Yan Etkileri. Prof Dr. Müge Akmansu, **Dr. Gül Kanyılmaz**.