

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TORAKS RADYOTERAPİSİ UYGULANAN HASTALARDA
OLUŞAN ÖZEFAJİTİN ÖNLENMESİNDE SUKRALFAT VE
ÇİNKO SÜLFATIN BİRLİKTE VEYA AYRI KULLANIMININ
ETKİSİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA**

Dr. Sinan EZİRMİK

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. M. Vecdi ERTEKİN**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2009**

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2. 1. Radyoterapiye Yönelik Toraks Anatomisi.....	2
2. 2. Radyoterapiye Yönelik Özefagus Anatomisi.....	3
2. 3. Radyoterapiye Yönelik Mediasten Anatomisi.....	4
2. 3. 1. Primer Mediastinal Kitlelerin Anatomik Yerleşimi	5
2. 3. 2. Mediastinal Kitleler.	6
2. 4. Akciğer Kanseri.....	12
2. 4. 1. Akciğer Kanseri Genel Tedavi Prensipleri	17
2. 4. 2. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Radyoterapi.....	18
2. 4. 3. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) Kemoterapi.....	19
2. 5. Eksternal Radyoterapi Teknikleri.....	19
2. 5. 1. Torasik 3D CRT (Konformal Radyoterapi) Önemli Terminolojiler.....	20
2. 5. 2. Torasik 3 D CRT (Konformal Radyoterapi).....	20
2. 6. Radyoterapinin Akciğer Dokusu Üzerine Etkisi.....	22
2. 7. Radyoterapinin Gastrointestinal Mukoza Üzerine Etkisi ve Radyasyon Özefajiti.....	24
2. 8. Radyoterapiye Bağlı Özefajitinin Tedavisi.....	27
2. 9. Özefajit Değerlendirme Kriterleri.....	28
2. 9. 1. EORTC / RTOG Klinik Değerlendirme Kriterleri.....	28
2. 9. 2. Los-Angeles Endoskopik Değerlendirme Kriterleri.....	29
2. 10. Özefajiti Önleyici ve Tedavi Edici İlaçlar.....	30
2. 10. 1. Sukralfat.....	31
2. 10. 2. Çinko.....	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3. 1. Genel Plan ve Hasta Seçimi.....	36
3. 2. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	36
3. 3. Tedavi Uygulama Yöntemi.....	37
3. 4. Medikasyon.....	38
3. 5. Sistemik Analjezik Tedavisi	38
3. 6. İstatistiki Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
4. 1. Hasta Karakteristikleri.....	39
4. 2. Cinsiyetin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı.....	39
4. 3. Yaşın Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı.....	39
4. 4. Kilo Kaybının Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı.....	39
4. 5. Yan Etkilerin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı.....	39
4. 6. Eş zamanlı Kemoterapilerin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı.....	41
4. 7. Kemoterapi Alanlarda Özefajit Görülme Sıklığı.....	42
4. 8. Haftalara Göre Özefajit Görülme Sıklığı	42
4. 9. Sistemik Analjezik İhtiyacının Gruplara Dağılımı.....	44
4. 10. Üçüncü Hafta Özefajit Mukayeseli Derecelendirmesi.....	44
4. 11. Klinik ve Endoskopik Derecelendirmenin Gruplara Dağılımı.....	45
4. 12. Radyoterapiye Ara verme ile Gruplar Arası Durum.....	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
6. KAYNAKLAR.....	55

ONAY YAZISI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 25.07.2008 tarih ve B.30.2. ATA.0.01.00/33 sayılı izinle, 4 nolu toplantıda, araştırmacı Dr.Sinan EZİRMİK tarafından hazırlanan "'Toraks Radyoterapisi Uygulanan Hastalarda Oluşan Özefajitin Önlenmesinde Sukralfat ve Çinko Sülfatın Birlikte veya Ayrı Kullanılmasının Etkisi: Randomize Kontrollü Bir Çalışma" başlıklı klinik araştırma protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

*

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda emeğini ve bilgisini esirgemeyen Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım değerli hocam sayın Doç. Dr. M. Vecdi Ertekin'e, A.U.T.F. Gastroenteroloji Bölümünden sayın Doç.Dr. Ömer Yılmaz ve sayın Uzm. Dr. Fatih Albayrak'a, istatistik hesaplamalarında büyük emeği olan sayın Yrd. Doç. Dr. Hamit Acemoğlu'na, ingilizce çeviri ve tercümelerinde büyük yardımları için sayın Prof. Dr. Fatih Akçay'a, hasta kontrollerinde birlikte değerlendirme yaptığım Arş. Görevlisi sayın Dr. Burak Erdemci ve emeği geçen Anabilim Dalı asistanlarımız, hemşirelerimiz ve personellerimize; mükemmel bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımızda olan ve çalışmaktan gerçekten zevk duyduğum uzman fizik mühendisleri sayın Ercan Balcı ve sayın Korkmaz Şerifoğlu'na, düzenlemeleri için sayın yüksek lisans öğrencimiz Ahmet Şebin'e; sabırlarıyla daima yanımda olan ve destekleyen annem Aysel Ezirmik ve eşim Rahime Ezirmik'e; beni hayata bağlayan çocuklarım Nurdan, Nurcan ve tez yazımı esnasında elinden gelen tüm sevimlilikleri yaparak işimi zorlaştırmak için çabalayan yaşamının birinci yılındaki oğlum Kadir'e teşekkür ederim.

ÖZET

Özefagus merkezi yerleşiminden dolayı toraks radyoterapisi esnasında yüksek doz radyoterapiye maruz kalır ve radyoterapi dozunu sınırlayıcı bir faktördür. Radyasyon, tedavi süresi boyunca akut özefajit gelişimine neden olabilir. Bu çalışmada toraks radyoterapisi alan hastalarda, akut özefajitten koruyucu ve tedavi edici olarak, sukralfat ve çinko sülfatın tek tek ve birlikte kullanımının etkisinin karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışma Ocak 2008 ve Nisan 2009 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalına, toraks radyoterapisi için kabul edilen 58'i erkek 2'si kadın, 49–70 yaş arası (medyan yaş: 65) 60 hasta üzerinde yapıldı. Bu çalışmaya, Karnofsky Performans Durumu (KPS) %70 ve üzerindeki hastalar kabul edildi. Tüm hastalara kemoradyoterapi (KRT) uygulandı. Hastalar dört gruba randomize edildi: Birinci gruba (n=15) çinko sülfat kapsül (çinko grup), ikinci gruba (n=15) sukralfat solüsyon (sukralfat grup), üçüncü gruba (n=15) her ikisi birlikte (kombine veya çinko+sukralfat grup) verilirken dördüncü gruba (n=15) ise ilaç verilmedi (kontrol grup). Tüm hastalar kemoterapi aldılar. Protokollerinde bir aksama olan hastaların, kemoterapileri kesilerek kemoterapi verilmeyen grup (non-KT) diye ayrı bir grup oluşturuldu. Hastalara, Primus 2002 Siemens Lineer Akseleratör teleterapi cihazıyla 6–18 MV, 30 fraksiyonda haftanın 5 günü 1,8 Gy / günden 61–70 Gy, 3D – CRT (üç boyutlu konformal radyoterapi) ve eş zamanlı kemoterapi yapıldı. Olguların değerlendirilmesinde, birbirinden bağımsız iki radyasyon onkoloğu, EORTC / RTOG kriterlerine göre, tedavinin başlangıcından itibaren haftada bir, özefajitleri derecelendirdi. Hastalar, bir gastroenteroloji uzmanı tarafından Los-Angeles Skorumu Sistemine göre, tedavilerinin üçüncü haftasında özefajit için derecelendirildi. Gruplar, klinik ve endoskopik derecelendirme açısından mukayese edildi. İstatistikî veriler, SPSS 11,5 istatistik paket programla değerlendirildi. Veriler χ^2 testiyle karşılaştırıldı. $p<0.05$ istatistikî anlamlı olarak kabul edildi.

Çeşitli derecelerde özefajit gelişen hastalarda klinik semptomlar, tipik olarak ikinci haftada başladı. Tedavinin altıncı haftalarına kadar sürdü. Hastalarda, hafiften şiddetli derecelere kadar yutma güçlüğü tespit edildi. Kemoterapi semptomların başlangıç ve şiddetini hızlandırdı. EORTC / RTOG skoruna göre klinik olarak özefajitin derecesi, çinko ($p<0.05$), sukralfat ($p<0.05$) ve çinko+sukralfat ($p=0.01$) gruplarında,

kontrol grubuna göre düşüktü. Gruplar kendi aralarında mukayese edilince; çinko, sukralfat ve çinko+sukralfat grupları arasında istatistikî bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Los-Angeles skoruna görede endoskopik olarak özefajitin derecesi; çinko ($p < 0, 05$), sukralfat ($p < 0.05$) ve çinko+sukralfat ($p < 0.05$) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Gruplar kendi aralarında mukayese edilince, çinko+sukralfat grubun özefajit üzerine etkisi diğer iki gruptan daha iyiydi ($p < 0.01$). Radyoterapileri sırasında çinko+sukralfat grubundaki hastaların, diğer topikal ve sistemik analjeziklere gereksinim daha geç oldu.

Çalışmamızda toraks radyoterapisi uygulanan hastalarda, sukralfat ve çinko sülfatın birlikte kullanımının, akut özefajit bulgularının şiddetini azalttığını ve özefajit başlama süresini uzattığını saptadık. Bu düşüncemizin daha büyük prospektif randomize çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

SUMMARY

Oral sucralfate and zinco sulphate administration for therapy and prevention of radiation-induced esophagitis during thorax radiotherapy procedure: Results of a randomized-controlled trial

Since the esophagus has a central location, it is exposed to high-dose radiation during thorax radiotherapy procedure and can be a major dose-limiting factor. Radiation may induce acute esophagitis during the course of therapy. We aimed to compare sucralfate and zinc sulphate for the therapy of acute esophagitis during thorax radiotherapy.

This study was carried out in 60 patients who admitted for thorax radiotherapy to the Department of Radiation Oncology, Medical School, Atatürk University between April 2008-April 2009. Of the patients, 58 were males and 2 females; age range was 49–70 (median age: 65) years. Patients with Karnofsky Performans Status (KPS) greater than 70% were included in this study. All patient underwent chemoradiotherapy. The patients were randomly classified into 4 groups: Group I (n=15) received zinc sulphate capsule, group II (n=15) received sucralfate solution, group III (n=15) received both sucralfate and zinc sulphate and group IV (n=15) was taken as the control group. All patients received chemotherapy. Those who failed to follow the chemotherapy protocol were grouped as non-chemotherapy group and their chemotherapy was stopped. All patients the conformal radioterapy (3D-CRT) treatment was performed with Primus 2002 Siemens linear accelerators teletherapy 6–18 MV, 30 fractions of 5x2 Gy / week, 60–66 Gy given in 6 weeks and simultaneous chemotherapy. In the evaluation of the cases, two radiation oncologists independently scored esophagitis according to the EORTC/RTOG in one-week periods from the beginning of therapy. In the third week of therapy, all patients underwent esophagoscopy by the gastroenterologist and esophagitis was graded according to Los-Angeles Scoring System. Clinical and endoscopic evaluations were compared. Statistical analysis was done with the Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS 11,5 Chicago, IL USA). The data were compared with χ^2 test and $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. In patients who developed varying degrees of esophagitis, clinical symptoms typically began during the second through sixth weeks of treatment. Chemotherapy appears to

accelerate the onset and severity of symptoms. The degree of esophagitis measured by the EORCT / RTOG score in zinc sulphate ($p<0.05$), sucralfate ($p<0.05$), and zinc sulphate+sucralfate ($p<0.01$) groups was lower compared to the control group. There was no difference in the scores between the zinc sulphate, sucralfate, and zinc sulphate +sucralfate groups ($p>0.05$). Also the Los Angeles score was lower in all three groups compared to the control group ($p<0.05$). However, according to the Los Angeles scores, zinc sulphate +sucralfate combination was more protective against esophagitis than zinc sulphate or sucralfate alone ($p<0.01$). Also the need for other topical and systemic analgesics was delayed in patients receiving zinc sulphate +sucralfate combination.

Our study shows that a combination of zinc sulphate +sucralfate is effective in decreasing the severity of acute esophagitis findings in patients undergoing thorax radiotherapy. Further, randomized controlled studies with larger sample sizes are needed to support these data.

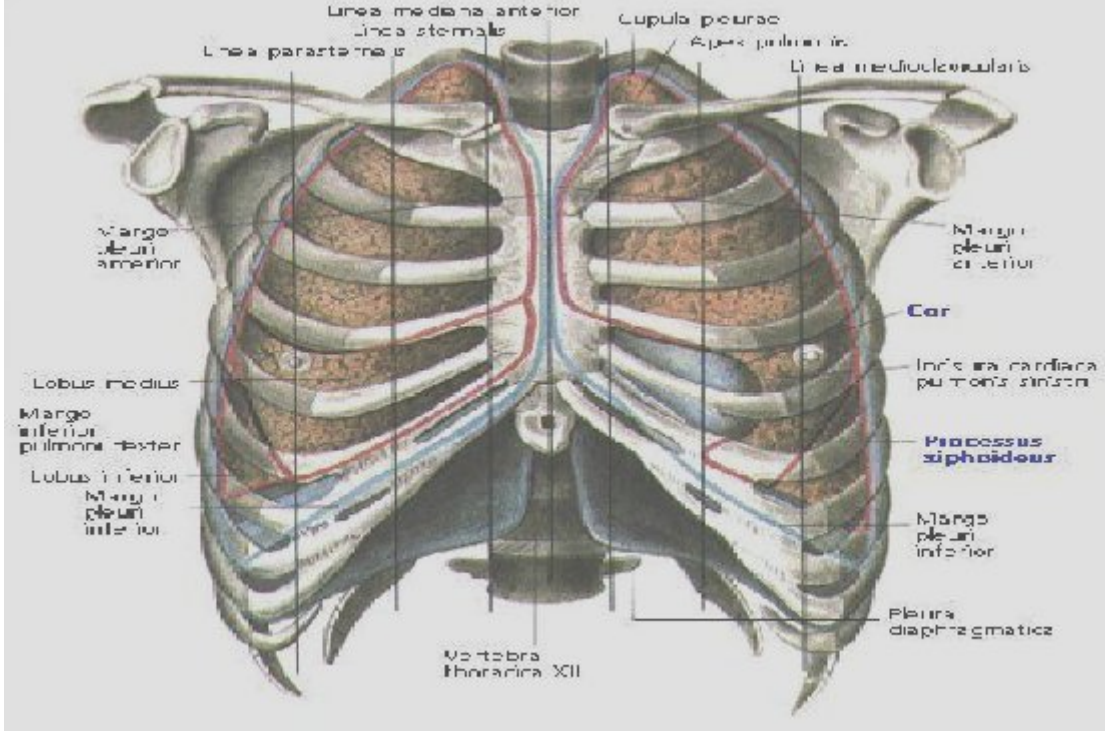
GİRİŞ VE AMAÇ

Toraks radyoterapisi uygulaması sırasında en sık karşılaşılan sorun akut özefajit komplikasyonudur. Radyoterapinin birinci haftasından sonra, hastaların üçte birinde oral ve özefagial mukozal eritem, ödem ve ağrı; üçüncü haftasından sonra ise hastaların çoğunda ağrılı psödomembran plakları gelişir. Bu değişiklikler yutkunmada güçlüklerle hatta ciddi beslenme bozukluklarına neden olurlar. Ağır mukozal reaksiyonlar, topikal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir ve radyoterapiye ara verilmesine sebep olabilirler. Planlanan ışın tedavisi protokolünün ara verilmeden sürdürülebilmesi için bu komplikasyonu efektif olarak engelleyen veya tedavi eden etkin bir tedaviye ihtiyaç vardır (1,2).

Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı özefajit gelişiminin önlenmesi ve tedavisi için standart yaklaşım zorunludur. Fakat halen birçok metodun etkinliği ve güvenilirliği tam olarak ortaya konmamıştır. Günümüzde özefajite yaklaşımda amaç mukozal reaksiyonların artışıını engellemektir. Semptomları hafifletmek için topikal anestezipler, sistemik analjezikler, antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler kullanılır. Son yıllarda özefajite bağlı gelişen semptomları hafifletmek için sukralfat gibi kaplayıcı ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Sukralfat, gastrik ve duodenal ülser tedavisinde kullanılan disakkarit sülfat içeren kaplayıcı bir ajandır. Oral olarak alındığında %5'i gastrointestinal sistemden absorbe olurken %95'i gayta ile atılır. Sukralfatın esas etkisi normal veya hasarlı mukoza üzerinde kaplayıcı bariyer oluşturmakla beraber prostoglandin sekresyonunu arttırmak, bikarbonat ve mukus sekresyonunu uyarmak ve mukozal hücrelerin yenilenmesini hızlandırmaktır (3,4,5,6). Ama buna rağmen bazı hastalarda özefajitin şiddetli ağrısı dindirilememekte, hasta çok ızdırap çekmektedir. Bu da hasta-hekim ilişkilerini olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmamızda, özefajit üzerine sukralfatın etkinliğini inceleyen çelişkili raporların ışığı altında; bizim hastalarımızda oluşacak etkiyi, tek başına veya çinko sülfatla kombine kullanıldığında çıkacak sonuçları değerlendirmek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Radyoterapiye Yönelik Toraks Anatomisi



Resim 1: Toraks boşluğunu oluşturan kemik yapılar vertebralara, kotlar ve sternum'dur. İlk 7 kot gerçek (*vertebrosternal*), 8-12 arası yalancı (*vertebrokondral*) kot olarak isimlendirilir. Sternal açığı (manübrıyosternal eklem) T4-T5 vertebralara hizasındadır (*Louis* açısı).

Superiör Torasik Apertür:

Posteriyorda T1 korpusu, anterolateralde manubrium sterni'nin üstü, anteriorde ilk kot çifti ve onların kostal kıkırdakları tarafından oluşturulur. Anteroposteriyör çapı 5 cm, transvers çapı 11 cm'dir.

İnferiör Torasik Apertür:

Posteriyorda T12, anterolateralde 12. çift kotlar ve kostal kenarlar, anteriorde ksifosternal eklem tarafından sınırlandırılır. Torasik ve abdominal kaviteler torasik outleti saran muskulotendinöz bir yapısı olan diyafram tarafından ayrılır. T8-T9 hizasında vena kavaya ait foramen, T10 hizasında özefagial foramen, T12 hizasında aortik hiyatus bulunur. Diyaframın kubbesi T8-T9 hizasındadır (9).

2. 2. Radyoterapiye Yönelik Özefagus Anatomisi

Özefagus, farinks ile mide arasında uzanan, erişkinde ortalama uzunluğu 18–26 cm olan boru şeklinde bir organdır. Farinkse tutunduğu üst ucu 6. servikal vertebra, mideye tutunduğu alt ucu diafragmanın hemen altında 11. torakal vertebra hizasındadır. Farinksten aşağıya doğru trakeanın arkasında ve daha sonra sol ana bronşa komşu olarak aşağı doğru ilerler. Daha sonra mediastinumun soluna doğru hafifçe yer değiştirir, kalbin arka tarafından geçerek diafragmatik hiatustan toraksı terkeder. Dinlenme halinde özefagus kollabe olmuştur. Ancak katı ve sıvı gıdalara uyum sağlamak üzere genişler. Yutma sırasında ön-arka çapı 2 cm, yan çapı 3 cm'dir. Yetişkinlerde kesici dişler ile üst özefagus sfinkteri arası 15–18 cm dir. Kesici dişlerden alt özefagus sfinkteri arası mesafe bireyin boyuna bağlı olarak değişmek üzere kadınlarda 32–41 cm, erkeklerde 36–50 cm'dir. Özefagus servikal, torasik ve abdominal olmak üzere 3 segmentte incelenir. Servikal özefagus yaklaşık olarak 6 cm uzunluğundadır ve 6. servikal vertebra ile birinci torakal vertebra arasında krikoid kıkırdak ile sternoklavikular eklem hizasındadır. Bu bölümde önden trakea, yanlarda karotit arterler ve tiroid lobları, tiroid arteri ve rekürren laringeal sinir ile komşuluk yapar. Torasik özefagus T1-T10 arasında yer alır. T4 - T8 arasında trakeanın arkasında, T8-T10 seviyesinde ise aortayı önden çaprazlar. T10 seviyesinde diafragmatik hiatustan geçer. Abdominal özefagus 0,5–2,5 cm dir. Normal özefagusta üç darlık bulunur:

- 1) Üst darlık farinks ile birleşim yerindedir ve dişlerden itibaren 15–18 cm mesafededir.
- 2) Orta darlık sol ana bronş ile kesiştiği bölgede kesici dişlerden 23–37 cm uzaklıktadır.
- 3) Alt darlık diafragmatik hiatusta alt özefagus sfinkterinin olduğu yer olup kesici dişlerden itibaren 36–50 cm uzaklıktadır.

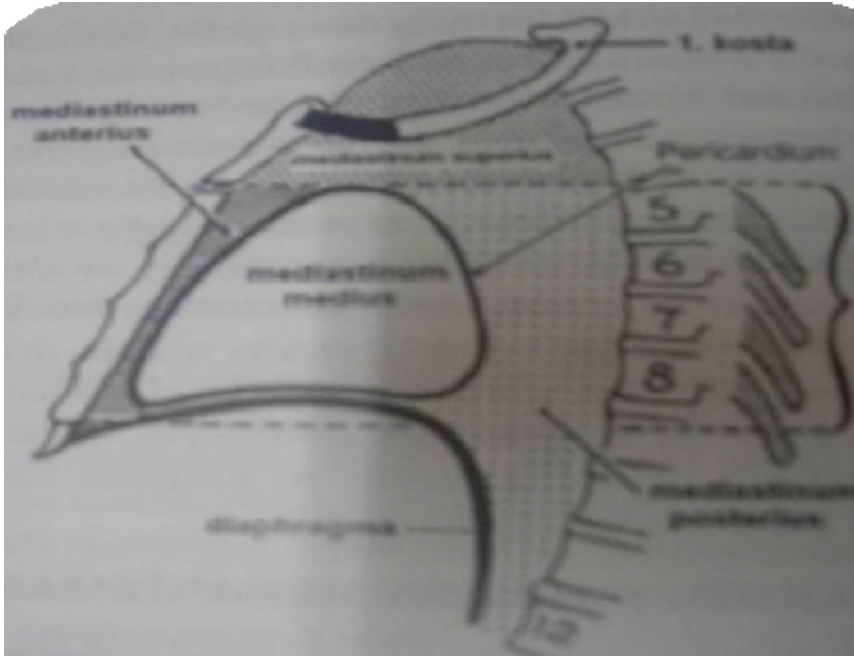
Özefagusun lenfatikleri de kan damarları gibi segmental dağılım gösterir. Üst özefagus lenfi derin servikal nodlara, orta özefagus lenfi mediastinal nodlara, alt özefagus lenfi ise *çöliyak ve gastrik nodlara* drene olur. Bununla beraber bu sistemler birçok kanallar vasıtası ile birbirleriyle iştiraktedir. Bu durum çoğu özefagus kanserinin tanı aldığı orijin aldığı bölgeden uzağa yayılımını açıklamaktadır (9).

2. 3. Radyoterapiye Yönelik Mediasten Anatomisi

Mediasten her iki akciğer arasında yukarıda torasik çıkış, altta diyafragma ile sınırlanmış ekstraplevral bir alandır. Klinik olarak 3 alana ayrılır.

1. Anteriyor mediasten
2. Visseral (orta) mediasten
3. Paravertebral sulkus

Perikardın önü ve sternum ile sınırlı olan bölge anteriyor mediasten, tüm anatomik yapıların yer aldığı visseral mediasten ve vertebra korpuslarının arkasında kalan paravertebral sulkustur. Paravertebral sulkusta sadece sempatik zincir yer alır.



Şekil 1: Mediastene Lateralden Bakış.

Mediastinal Anatomik Yapılar

1- Anteriyor Mediasten: Timus bezi, internal mammariyan arter ve ven, lenf nodları, paratiroidler, tiroid bezi.

2- Orta Mediasten: Kalp ve perikardiyum, assenden ve transvers aortik arkus, superior ve inferior vena cava, innominate arter ve ven, ana ve sağ pulmonar arter, pulmoner venler, trakea ve ana bronşlar, frenik sinirler, lenf nodları.

3- Arka Mediasten: Özefagus, dessenden aorta, sempatik zincir, nervus vagus, azigos ve hemiazigos venler, torasik kanal, lenf nodları (9,10).

2. 3. 1. Primer Mediastinal Kitlelerin Anatomik Yerleşimi (10)

1-Anterosuperiyor Mediasten: Timik kanserler, lenfomalar, germ cell tümörler, karsinomalar, kistler, mezenkimal tümörler, endokrin tümörler, morgagni hernileri

2-Orta Mediasten: Kistler, Lenfomalar, mezenkimal tümörler, karsinoma, hiyatal herniler

3-Arka Mediasten: Nörojenik tümörler, kistler, mesenkimal tümörler, endokrin tümörler, özefagial kitleler, hiatal herni, aortik anevrizmalar

Tablo 1: Mediastinal Kitlelerin Güncel Sınıflaması: Vincent T. DeVita, Jr Samuel Hellman, Steven A Rosenberg (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th ed. Philadelphia. Lippincott - Williams & Wilkins. 2001.

NEUROGENIC: <i>Arising from peripheral nerves, Neurofibroma, Neurilemoma (schwannoma), Neurosarcoma, Arising from sympathetic ganglion, Ganglioneuroblastoma, Ganglioneuroma, Neuroblastoma, Arising from paraganglionic tissue, Pheochromocytoma, Chemodectoma (paraganglioma)</i>
GERM CELL: <i>Seminoma, Nonseminomatous Pure embryonal cell, Mixed embryonal cell With seminomatous elements, With trophoblastic elements, With teratoid elements, With endodermal sinus elements, Teratoma,</i>
HERNIAS: <i>Hiatal Morgagni</i>
CYSTS: <i>Pericardial, Bronchogenic, Enteric, Thymic, Thoracic duct, Meningoceles</i>
THYMIC: <i>Thymoma Carcinoid Thymolipoma Thymic carcinoma</i>
ANEURYSMS: <i>Ascending aortic Transverse arch Descending aortic Great vessels</i>
MESENCHYMAL TUMORS: <i>Fibroma, fibrosarcoma, Lipoma, liposarcoma, Myxoma, Mesothelioma, Leiomyoma, leiomyosarcoma, Rhabdomyosarcoma, Xanthogranuloma, Mesenchymoma, Hemangioma, Hemangioendothelioma, Hemangiopericytoma, Lymphangioma, Lymphangiopericytoma, Lymphangiomyoma</i>
LYMPHADENOPATHY: <i>Inflammatory Granulomatous Sarcoid</i>
LYMPHOMA: <i>Hodgkin's disease Histiocytic lymphoma Undifferentiated</i>
ENDOCRINE: <i>Thyroid Parathyroid</i>

2. 3. 2. Mediyastinal Kitleler (10)

Mediyastinal tümörler benign ve malign olarak adlandırılıp, malign mediastinal tümörler primer veya sekonder kaynaklı olabilir. Sekonder yani metastatik olanlar genellikle neoplasmların mediastinal lenf nodlarına lenfatik yayılımları sonucudur. Primer mediastinal tümörler ise neoplastik, konjenital ve inflamatuvar durumlarla ortaya çıkan çok heterojen bir gruptur. Yaşa ve lokalizasyona göre çok spesifik olabilirler. Benign natürde olup çok yavaş büyüyen ve uzun süre asemptomatik kalan, sıklıkla başka bir nedenle yapılan radyolojik incelemelerle saptanan tümörler olduğu gibi, hızlı büyüyen, agresif karakterli, hızla çevreye invazyon yapan malign tümörlerde olabilir. Ön mediastende en sık görülen tümörler timoma; lenfoma ve germ hücreli tümörlerdir. Bunların dışında daha az sıklıkla vasküler ve mezenkimal kaynaklı tümörler, ektopik tiroid dokusu ve paratiroide ait tümörler de görülür. Orta mediastende en sık lenfoma görülür. Nadiren nörojenik ve mezenkimal tümörler de görülmektedir. Orta mediasten kistik yer kaplayan yapıların en sık görüldüğü alandır. Arka mediastende yerleşen tümöral yapıların yaklaşık %70'i nörojenik kaynaklı tümörlerdir. Bunların dışında lenfatik kaynaklı ve mezenkimal kaynaklı tümörlerde görülmektedir. Genel bir değerlendirme yapıldığında mediastinal kitlelerin yaklaşık 1/3'ü maligndir. Yaşlara göre sınıflandırıldığında ise 20 ile 40 yaş arasında bu oran %50'ye çıkmaktadır. Çocuk hastalarda malignite saptanan olguların %86'sının 3 yaş ve daha altı olgular olduğu bildirilmektedir. Malign tümörlerde ön ve orta mediastinal lezyonların çoğunluğunu lenfoma, arka mediastinal lezyonlarda ise nörojenik kaynaklı malign tümörler oluşturmaktadır.

Nörojenik Tümörler

Nörojenik tümörler primer mediastinal tümörler içinde yaklaşık %21 oranında en sık görülen neoplazmları oluşturmaktadırlar. Genellikle arka mediasten lokalizasyonunda bulunurlar ve orijinlerini sempatik ganglionlardan (gangliyoma, ganglionöroblastoma, nöroblastoma), interkostal sinirlerden (nörofibroma, nörilemmoma, nörosarkoma), paraganglial hücrelerden (paragangliyoma) alırlar. Her ne kadar yetişkinlerde daha sık görülselerde, %34 oranında çocuklarda da saptanabilirler. Burada önemli bir özellik yetişkinlerde yaklaşık %10 oranında malign olmalarına rağmen, çocuklarda olguların yarısı malign karakterdedir.

Nöroblastoma

Nöroblastoma sempatik sinir sisteminden köken alan ve sempatik sinir dokusunun vücutta bulunduğu her yerde gelişebilen bir tümördür. Genellikle retroperitoneal yerleşimli olmasına rağmen %10-20 oranında primer olarak mediastende de görülebilir. Oldukça invaziv bir tümördür, sıklıkla tanı konulmadan önce metastaz yapar. Çoğunlukla metastaz yaptığı yerler bölgesel lenf nodları, kemik, beyin, karaciğer ve akciğerdir. Olguların %75'i dört yaş altı çocuklardır. Hastalar genellikle öksürük, dispne, disfaji, sırt veya göğüs ağrısı ve sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle doktora başvururlar. Bunların dışında değişik paraneoplastik sendromlarda tanımlanmıştır. Vazoaktif intestinal polipeptit salgınına bağlı diyare ve abdominal ağrılar, muhtemel otoimmün mekanizmalara bağlı serebellar ve trunkal ataksi, aşırı katekolamin salgınımına bağlı feokromositoma sendromu bunlardan bazılarıdır. Tedavi planlaması için evreleme yapılmaktadır.

Tedavi: Evre I cerrahi, evre II cerrahi ve radyoterapidir. Daha ileri evrelerde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içeren multimodal tedaviler önerilmektedir.

Tablo 2: Nöroblastoma Evrelemesi

Evre I	İyi sınırlı noninvaziv tümör
Evre II	Orta hattı geçmeyen fokal invazyonlu
Evre III	Orta hattın karşısına geçen tümör
Evre IV	Uzak organ metastazı.

Ganglionöroblastoma

Ganglionöroblastoma, farklı differansiasyonda histolojik yapı gösteren ganglionöroma ve nöroblastoma arası bir formdur. Matür ve immatür ganglion hücreleri beraber bulunduğundan klasifikasyonu oldukça zordur. Karışık ve diffüz olmak üzere iki formu tanımlanmıştır. Karışık form diffüz tipe göre daha sık metastaz yapar. Diffüz tip daha çok genç hastalarda görülür.

Tedavi: Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin birlikte kullanıldığı multimodüler yaklaşım uygun olur.

Timoma

Timik tümörlerin neredeyse tamamı anterior mediastende yerleşir. Erişkinlerde anterior mediastinal kompartman kitlelerinin %47' sinin timik lezyonlar tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir. Bu tümörler 16 yaş altında nadiren görülür. Birçok yazar timomaların lenfositler ve epitelyal hücrelerin farklı karışımından oluştuğunu düşünmektedir.

Histolojik Sınıflandırılması

1. Predominant lenfositik timoma (lenfosit yoğunluğu %66' dan fazla).
2. Predominant epitelyal timoma (epitelyal hücre yoğunluğu %66' dan fazla).
3. Mikst lenfoepitelyal timoma.
4. Spindle cell tümör (epitelyal varyasyonun bir subtipidir.)

Bu histolojik formlar içinde mikst lenfoepitelyal timoma %50 sıklıkta görülen formdur. Timomalarda lezyonun makroskopik olarak kapsüllü olup olmadığı, fiksasyonun varlığı ve komşu organlara invazyonu önemlidir. İyi ankapsüle noninvaziv benign timoma görülme oranı %40-70 arasında değişmektedir. Bu tür lezyonlarda kapsül çevresine mikroskopik invazyon gösterilmiştir ve bu durumda malign bir lezyon akla getirilmelidir. Sonuç olarak bu non-invaziv lezyonların malign bir potansiyelinin olabileceği göz önüne alınmalıdır. Lokal invazyon dışında timomaların benign histolojik görünümüne karşın uzak organ metastazları sık olmamakla beraber vardır. Plevral ve perikardiyal tutulum, akciğer ve mediastinal lenf nodları tutulumu, kemik, karaciğer, santral sinir sistemi, aksiller ve supraklaviküler lenf nodları tutulumu olabilir. Timomalarda uzak metastaz veya tutulumla ilgili olarak farklı serilerde % 3-7 civarında oranlar verilmektedir. Tedavi yöntemlerini ve sonuçlarını değerlendirmek için evrelemeye ihtiyaç vardır. Zaman içinde timomalar için çok değişik evrelemeler yapılmıştır:

Tablo 3: Timoma Mozaika Evrelemesi.

Evresi	Özellikleri
1	Kapsül invazyonu yok
2	Kapsüle mikroskopik invazyon var
3	Kapsüle komşu mediastinal yağ dokusu, plevra ve perikardiyuma makroskopik invazyon var.
4A	Plevral ve perikardiyal yayılım
4B	Lenfojen ve hematojen uzak yayılım

Hastaların %50' si asemptomatik seyreder. Müphem göğüs ağrısı, kısıtlı solunum, öksürük sık görülen ortak bulgulardır. Frenik sinir invazyonuna bağlı diyafram paralizi, larengeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı yayılım gösteren malign hastalığa ait bulgulardır. Kilo kaybı, ateş, yorgunluk, gece terlemesi timomalı hastaların %18'inde görülmektedir. Ancak mevcut klinik bulgularla spesifik tanı koymak mümkün olamamaktadır. Ayırıcı tanıda göğüs radyografisi ve toraks CT önemli bulgular verir. Sıklıkla düzgün kenarlı bazen lobüle görünümündedir. Kalsifikasyon %10 oranında görülür. Lineer ve periferik kalsifikasyon benigne işaretidir. Dağınık şekilsiz kalsifikasyonlar benign ve malign timomaların her ikisinde de görülmüştür.

Ön mediastinal kitlenin diğer ön mediastinal kitlelerden (lenfoma, malign germ hücreli tümör, metastatik akciğer kanseri gibi) ayrılamadığı durumlarda lokal semptomatik, nonrezektabl lezyonlarda bir tedavi yoluna karar vermeden önce biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir. İnce iğne biyopsisi yeterli gelebilir fakat 18 gauge punch biyopsi veya açık biyopsi prosedürüne ihtiyaç olabilir. Kitlenin anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak substernal mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, lateral torakotomi gerekebilir. Plevral veya perikardiyal efüzyon varlığında iğne aspirasyonu yanında VATS tekniği de kullanılabilir.

Tedavi: Timomada tedavi klinik prezantasyona bağlıdır. Eğer kesin olarak rezeksiyona uygun değil veya uzak organ yayılımı mevcut değilse olgular cerrahi olarak tedavi

edilmelidir. Hatta bazı yazarlar tarafından intrapulmoner metastaz varlığında bile metastazektomi ile birlikte cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. İnkomplet rezeke edilen veya rezeksiyon uygulanamayan olgularda radyoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapi ise uzak organ metastazlı olgularda veya lokal nonrezektabl hastalıklarda radyoterapiye alternatif veya ek olarak uygulanmaktadır. Kemoterapi son yıllarda neoadjuvan tedavi olarak nonrezektabl olgularda veya lokal nüksü olan olgularda reoperasyon öncesi uygulanmaya başlamıştır ve iyi sonuçlar bildirilmektedir.

Komplet rezeksiyon gerçekleştirilen olgularda 5 yıllık yaşam süresi %95'in üzerinde bildirilmektedir. Subtotal rezeksiyonlarda bu oran %68, evre IV olgularda %45 olarak bildirilmektedir. Evre I olgularda %5 nüks oranları verilmektedir. Komplet rezeksiyon uygulanan evre II olgularda bu oran %13 ile %33 arasında bildirilmektedir. Nüks olgularında yaklaşık %75 oranında komplet rezeksiyon uygulama şansı vardır. Ayrıca bu hastalarda radyoterapi ve kemoterapi etkili olarak kullanılmaktadır. Lokal nüksü önlemek için evre II ve III' te adjuvan radyoterapi; evre IV' te ise induksiyon kombinasyon kemoterapi, sonrasında radyoterapi veya cerrahi yapılır. Başlangıçta anrezektabl ise doxorubicin ve cisplatin bazlı kemoterapi, pre-op radyoterapiyle veya tek başına verilebilir. Kemoterapi sonrası definitif radyoterapi uygulanır. Normal yapılara minimize doz olacak şekilde supin pozisyonda, karinanın 5 cm altı dâhil ve yanlarda 1-2 cm marjinle mediasten ışınlaması yapılır. Supraklaviküler bölge tutulmadıkça alana dâhil edilmez. Preop 1,8-2 Gy /gün toplam 45 Gy verilirken evre II' de post-op 45 Gy ve evre III' te 50-54 Gy doz uygun olur. Gross rezidüel hastalıkda 54-60 Gy' lere çıkılabilir. Spinal kord 45 Gy, akciğer %70' i 20 Gy, kalp %70' i 25-40 Gy, özefagus 60 Gy altında olacak şekilde planlama yapılır.

Seminoma

Seminomalar, malign germ hücreli tümörlerin yaklaşık %50'sini, tüm mediastinal kitlelerin %2-4' ünü oluşturmaktadır. Sıklıkla ön mediastende yerleşim gösterirler. Diğer malign germ hücreli tümörler gibi genellikle toraks içinde kalırlar ve yandaş anatomik yapılara invazyon gösterirler. Uzak organ metastazlarını başta kemik ve akciğer olmak üzere karaciğer, beyin, dalak, tonsillere ve subkutan dokuya yaparlar.

Semptomları bitişik anatomik yapıdaki invazyon nedeniyle mekanik etki ile olur.

Olguların %70–20' sinde vena kava süperiyor sendromu meydana gelebilir. Olguların ancak %22' sinde komplet rezeksiyon yapılabildiği bildirilmektedir. Eğer vital organlara zarar vermeden rezeksiyon yapılabiliyorsa önerilmektedir. Ancak radyoterapiye çok hassas olduğu için komplet rezeksiyon dışında cerrahi müdahaleye gerek olmadığı bildirilmektedir. Radyoterapi ve kemoterapi ile uzun dönem sağ kalım oranları %60' lar düzeyindedir. Ölüm, genellikle uzak organ metastazları ile olmaktadır.

Lenfomalar

Primer mediastinal lenfomalar, mediasteninin en sık görülen tümörleri arasında ikincidir. Bununla beraber çocuklarda ve özellikle ön mediastende ilk sırayı almakta ve %45 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Daha sık ön mediastende yerleşmesine rağmen mediasteninin tüm kompartmanlarında lenf nodu ve dokusu olduğundan her üç alanda da görülmektedir. Radyolojik olarak ön mediasten yerleşimli ve genellikle bilateral irregüler yapılar şeklinde tanınırlar. Olguların %60–70' inde mediastinal hastalığa bağlı semptomlar görülür. Bunun yanı sıra, hastaların %30–35' inde ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik şikâyetler de bulunur. Çok değişik sınıflandırmalar mevcuttur. Ancak en sık kullanılanı Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma şeklinde olanıdır.

Hodgkin Lenfoma

Ortalama yaş 30 olmasına rağmen iki yaş grubunda zirve yaptığı görülmektedir. Bunlardan ilki 20 ile 30 yaşlar arası, ikincisi ise 50 yaş ve üzeridir. Genç erişkinlerde kadın erkek oranı eşit olmasına rağmen ileri yaşlarda, erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Histopatolojik subtiplerine bakıldığında mediastinal yerleşimli hodgkin lenfomalarda nodüler sklerozan tip daha sık görülmektedir (%75–90). İkinci sırayı lenfositten zengin tip oluşturur. Mediastinal hastalığa boyun bölgesindeki lenf nodları da eşlik edebilir. Hodgkin lenfomaların yaklaşık %60–70' inde mediastinal tutulum görülür. Yalnızca mediastene sınırlı olguların oranı ise %3 tür. Önemli bir bölümünde olgular asemptomatik olmalarına rağmen öksürük, ağrı gibi şikâyetler de nadir değildir. Vena kava süperiyor sendromu gibi şiddetli bulgular nadir ve genellikle hastalığın ileri dönemlerinde saptanır. Bunların dışında sistemik şikâyetler de sıklıkla görülür. Tanı, varsa boyun veya aksiller bölgedeki lenf nodlarından yapılan biyopsi ile konulabilir. Ancak bu şekilde tanı konulamıyorsa mediastendeki lezyonlardan transtorasik iğne

biyopsisi, mediastinoskopi veya mediastinotomi tanı koymada yardımcıdır. Tedavi, Ann Arbor evrelendirme sistemine göre yapılan evrelendirmeye göre değişen kemoterapi, radyoterapi veya kombine tedaviler şeklindedir. Uzun dönem sağ kalım oranları, hastalığın saptandığı evreye bağlı olmakla beraber yaklaşık % 70–85' dir.

Non-Hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin. lenfomanın mediasten tutulumu Hodgkin lenfomaya göre çok daha azdır (%20). Daha çok karın ve baş-boyun bölgesindeki lenf nodlarının tutulumu söz konusudur. Hastalık daha agresif seyretme eğilimindedir ve kemik iliği tutulumu sık görülür. Çok değişik hücre tiplendirmesi yapılmakla beraber sklerozan diffüz büyük hücreli lenfoma ve lenfoblastik lenfomanın mediastinal yayılımı daha sıktır.

Sklerozan diffüz tip genellikle 35 yaş altında sık görülür ve kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazladır. Olguların %75' i semptomatiktir ve genellikle ciddi nefes darlığı, vena kava süperiyor sendromu gibi şiddetli semptomlar hâkimdir. Göğüs radyografisinde irregüler ön mediastinal kitle, akciğer parankimine ait değişiklikler ve plevral efüzyon görülebilir. Doku biyopsisi ile tanı konulduktan sonra mutlaka kemik iliği biyopsisi de yapılmalıdır. Yoğun kemoterapiye rağmen olguların ancak %50' si iki yıl hastalıksız yaşayabilmektedir.

Lenfoblastik lenfoma çoğunlukla çocukluk çağı lenfomasıdır ve %5' den azı yetişkinlerde görülür. Hastalık oldukça agresiftir ve ön mediastende kitle ile karakterizedir. Kemik iliği tutulumu çok sıktır. Erkek çocuklarda kızlara göre 2 kat fazladır. Yoğun kombine kemoterapilere başlangıçta iyi cevap vermesine rağmen remisyon süreleri genellikle kısadır. Özellikle 15 yaş altında prognoz daha kötüdür(10).

2. 4. Akciğer Kanseri

Sigara içimi akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85' inden sorumludur. Adenokarsinoma olarak bilinen histolojik tip ise, sigaradan bağımsız gelişiyor gibi gözükmemektedir. Sigarada mevcut olan karsinojenlerin önemli bir kısmını *benzopyrene* gibi *polisiklik hidrokarbonların* oluşturduğu bilinmektedir. Diğer önemli grup karsinojende nikotinden kaynaklanan nitrozaminlerdir. NNK (nikotin kaynaklı nitrozaminoketon) ve NNN (N-nitrozonornikotin) potent çok özel akciğer karsinojenleridir. Akciğer kanseri riskini arttıran ve mesleğe bağlı olarak maruz kalınan

maddeler; *asbest*, *uranyum*, *radon* gazı ve diğer bazı kimyasal maddelerdir. Riski arttırdığı düşünülen diğer faktörler ise, tütün dumanına maruz kalma, ailesel yatkınlık diet değişiklikleri, KOAH ve akciğerde kronik skar dokusu mevcudiyetidir (11,12).

Akciğer kanserlerinin çoğu, epitelial tümörler veya karsinomalardır. Akciğerin, sarkom ve lenfomaları oldukça nadirdir. Akciğer kanserlerinin farklı biyolojik karakteristiklere sahip dört ana histolojik tipi vardır: Küçük hücreli karsinoma (KHK), skuamöz hücreli karsinoma, adenokarsinoma ve büyük hücreli karsinomadır. Klinik ve terapötik olarak akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana gruba ayrılır. KHAK'da vakaların %20' sinde nöroendokrin salgı yapımı söz konusu olup, kombine kemoterapi, tedavinin esasını teşkil etmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu, uygulanan kemoterapiye cevap verir ve surveyde uzama sağlanır. Ama çok az bir kür yüzdesi elde edilebilmiştir. KHDAK için ise cerrahi, gösterilebilen metastazı bulunmayan hastalarda en önemli, küratif tedavi modalitesidir.

Aşağıdaki tablolarda revize internasyonal sınıflama ve TNM evrelemeleri gösterilmiştir (Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1710–7).

Tablo 4: Malign Akciğer Tümörlerinde Histolojik Sınıflama (DSÖ, 2004).

Malign Epitelyal Tümörler	Mezenkimal Tümörler
Skuamöz hücreli karsinom	Epiteloid hemanjiyotelyoma
<i>Papiller</i>	Anjiyosarkom
<i>Berrak hücreli</i>	Plöropulmoner blastom
<i>Küçük hücreli</i>	Kondroma
<i>Bazaloid</i>	Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
Küçük hücreli karsinom	Diffüz pulmoner lenfanjiyom atozis
<i>Kombine küçük hücreli karsinom</i>	İnflammatuar miyofibroblastik tümör
Adenokarsinom	Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
<i>Adenokarsinom, mikst tip</i>	Sinovyal sarkom
Asiner adenokarsinom	<i>Monofazik</i>
Papiller adenokarsinom	<i>Bifazik</i>
<i>Bronkioloalveoler</i>	Pulmoner arter sarkoması
<i>Non-müsinöz</i>	Pulmoner ven sarkoması
<i>Müsinöz</i>	Benign Epitelyal tümörler
<i>Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz hücre tipi</i>	Papillomalar
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Skuamöz hücreli papillom
<i>Fetal adenokarsinom</i>	<i>Ekzofitik</i>
<i>Müsinöz (kolloid) karsinom</i>	Ters yerleşimli
<i>Müsinöz kistadenokarsinom</i>	Glandüler papilloma
<i>Taşlı yüzük adenokarsinom</i>	Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papilloma
<i>Berrak hücreli adenokarsinom</i>	Adenomalar
Büyük hücreli karsinom	<i>Alveoler adenoma</i>
<i>Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</i>	<i>Papiller adenoma</i>
<i>Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom</i>	<i>Tükruk bezi tipi adenom</i>
<i>Bazaloid karsinom</i>	<i>Müköz gland adenomu</i>
<i>Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</i>	<i>Pleomorfik adenom</i>
<i>Berrak hücreli karsinom</i>	<i>Diğerleri</i>
<i>Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom</i>	<i>Müsinöz kistadenom</i>
Adenoskuamöz karsinom	Lenfoproliferatif tümörler
Sarkomatoid karsinom	MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması
<i>Pleomorfik karsinom</i>	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
<i>İğ hücreli karsinom</i>	Lenfomatoid granülomatozis
<i>Dev hücreli karsinom</i>	Langerhans hücreli histiyositozis
<i>Karsinosarkom</i>	Çeşitli tümörler
<i>Pulmoner blastom</i>	Hamartoma
Karsinoid tümörler	Sklerozan hemanjiom
<i>Tipik karsinoid</i>	Berrak hücreli tümör
<i>Atipik karsinoid</i>	Germ hücreli tümör
Tükruk bezi tipindeki karsinomlar	<i>Teratom, matür</i>
<i>Mukoepidermoid karsinom</i>	<i>İmmatür</i>
<i>Adenoid kistik karsinom</i>	<i>Diğer germ hücreli tümörler</i>
<i>Epitelyal-miyoepitelyal karsinom</i>	İntrapulmoner blastom
Preinvazif lezyonlar	Melanoma
Skuamöz hücreli in situ karsinom	Metastatik tümörler
Atipik adenomatöz hiperplazi	
Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	

Tablo 5: TNM'ye Göre Evreleme.

1996	1986
EVRE 0 : Tis N0M0	Gizli Karsinom* : TXN0M0
EVRE IA : T1N0M0	EVRE 0 : Aynı
EVRE IB : T2N0M0	EVRE I : T1N0M0
EVRE IIA : T1N1M0	T2N0M0
EVRE IIB : T2N1M0	EVRE II : T1N1M0
	T2N1M0
EVRE IIIA : T3N1M0	EVRE IIIA : T3N0M0
	T3N1M0
	T3N2M0
	T1N2M0
	T2N2M0
EVRE IIIB ** : T4N0M0	EVRE IIIB : Aynı
EVRE IV *** : herhangi bir T	EVRE IV : Aynı
herhangi bir N	
M1	
*Gizli karsinom için evreleme yapılmaz. TXN0M0 olarak tarif edilir. ** T4 içine tümörle aynı lob içindeki satellit tümör nodülü dahil edilmiştir. *** Tümör lobu dışındaki nodüller M1 olarak sınıflandırılır.	

Tablo 6: Bölgesel Lenf Bezi Sınıflaması.

N2 Lenf Bezleri: Mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.

Superior Mediastinal Bezler

1. Yüksek mediastinal: Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf bezleri.
2. Üst paratrakeal: Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile 1. alanın altında kalan lenf bezleri.
3. Prevasküler ve retrotrakeal: 3A ve 3P olarak da isimlendirilebilir. Orta hat lenf bezlerinin ipsilateral olduğu kabul edilir.
4. Alt paratrakeal: Sağda: Trakea orta hattının sağında; aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan ligamentum arteriosumun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleri.

Aortik Lenf Bezleri

5. Subaortik (aortiko-pulmoner pencere): Ligamentum arteriosumun ya da aortanın ya da sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içinde yer alan subaortik bezlerdir.
6. Paraaortik (çıkan aorta veya frenik): Çıkan aortanın ve aortik kavsin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan lenf bezleridir; üst sınır aortik kavsin üst kenarı hizasıdır.

Inferior Mediastinal Lenf Bezleri

7. Subkarinal: Karinanın alt seviyesinde yer alan lenf bezleridir, ancak akciğer içindeki alt lob bronşu veya arteriyle ilişkili değildir (ipsilateral kabul edilir).
8. Paraözofagial: Özofagusa komşu lenf bezleridir, subkarinal nodlar hariç.
9. Pulmoner ligament: Pulmoner ligamentin içindeki lenf bezleridir, posterior duvarda ve inferior pulmoner venin alt bölümünde yer alır.

N1 Lenf Bezleri (Mediastinal plevranın distalinde kalıp visseral plevra ile çevrili lenf bezleridir)

10. Hiler: Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan sağda intermediyer bronşa kadar uzanan proksimal lobar lenf bezleridir. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf bezlerinin büyümesi ile oluşabilir.
11. İnterlober: Lobar bronşlar arasında kalan lenf bezleridir.
12. Lobar: Lobar bronşların distalindeki lenf bezleridir.
13. Segmental: Segment bronşuna komşu lenf bezleridir.
14. Subsegmental: Subsegment bronşu çevresinde lenf bezleridir.

2.4.1. Akciğer Kanserlerinde Genel Tedavi Prensipleri

Akciğer kanseri tedavisini iki ana grupta incelemek yerinde olacaktır:

a) KHAK' de Tedavi

Uzak metastaz olasılığının ve mitotik aktivitesinin yüksek olması nedeniyle, bu histolojiye ve sınırlı tümöre sahip hastalarda ilk seçilecek tedavi, kemoradyoterapi olmalı; uygulama, kemoterapi (KT) sonrası radyoterapi (RT) veya simültane uygulama şeklinde olmalıdır. Yaygın tümöre sahip hastalarda ise; ilk seçilecek ana tedavi, kemoterapi olmalı ve palyatif olarak radyoterapi uygulanmalıdır. Hastalarda remisyon sağlandıktan bir ay sonra profilaktik kranial yapılmalıdır.

b) KHDAK' de Tedavi

Evre I ve II olgularda, ana tedavi yöntemi cerrahidir ve prognoz iyidir. Medikal inoperabilite var ise; seçilecek tedavi yöntemi RT olmalıdır. T1N0M0 tümörlerde hastanın genel durumu ve solunum fonksiyonları göz önüne alınarak, lobektomi; lobektomi uygun görülüyorsa segmentektomi yapılabilir. T2N0M0 tümörlerde rezeksiyonun boyutunu belirleyecek en önemli etken tümörün yerleşim yeridir. 3 cm den büyük periferik veya visseral plevra tutulumu bulunan T2 tümörlerde lobektomi en uygun girişimdir. Seçilmiş vakalarda segmentektomi veya karma şeklinde rezeksiyon uygulanabilir. Evre II tümörlerde, tümörün aynı tarafta hiler ve / veya intrapulmoner lenf nodlarına metastazı vardır. Bu nedenle beklenen yaşam süresi, evre I olgulara göre düşüktür. Evre II de, uygulanacak rezeksiyon tipleri evre I dekilere göre önemli bir değişiklik arz etmez. Ancak bu evredeki N1 faktörü nedeniyle lobektomiden daha küçük rezeksiyonlar radikal kabul edilemez. Tek başına cerrahi yapılan olgularda lokal nüks insidansı yüksek olduğundan, evre II hastalarda evre III-A gibi sınırlı rezektabl olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, evre I ve II tümörlerde sınırlı cerrahi uygulanabilen vakalarda ve cerrahi sınırların pozitif olduğu durumlarda postoperatif RT, cerrahiye adjuvan olarak uygulanmalıdır.

Evre III tümörlerde ise yeni uluslararası evreleme sisteminin evre III tümörü A ve B olarak ayırması ile bazı tedavi farklılıkları ortaya çıkmış ve evre III-A tümörlerde cerrahinin uygulanabileceği bildirilmiştir. Oysa çok az bir hasta grubu cerrahiye aday olabilmektedir. Farklı birçok seviyelerdeki lenf nodu metastazı, perinodal tümör invazyonu genellikle olguların cerrahi dışı tutulmasına neden olur. Cerrahi dışı

olgularda radyoterapi, standart tedavi yöntemidir. RT' ye kemoterapinin eklenmesinin radyoterapinin etkinliğini arttırması (radyoduyarlaştırıcı) ve uzak metastaz insidansını azaltması açısından faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Evre III-B tümörlerde ise standart tedavi yöntemi kemoradyoterapidir. Evre IV tümörlerde ise ana tedavi kemoterapidir. Radyoterapi, palyatif olarak ihtiyaç duyulduğunda tedaviye eklenmelidir (12).

2. 4. 2. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde Radyoterapi

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavi modalitelerinin hepsi, akciğer kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Cerrahi halen küratif tedavi modalitesidir ve eğer tümörün tümü çıkarılabilirse, erken evrelerde tek başına uygulanmaktadır. Genellikle kliniğe başvuran hastaların çoğusu, anrezektabl veya sınırlı olarak rezektabl hastalardır. Radyoterapi ve kemoterapinin cerrahiye eklenmesi, tek başına cerrahi ile kabul edilemeyecek düzeyde yüksek olabilen lokal ve uzak rekürrenslerin azaltılmasında etkindir.

Evre I hastalarda eğer tümör tam olarak eksize edilebilmişse, postoperatif RT' ye ihtiyaç yoktur. Ancak evre II hastalar, tek başına cerrahi ile lokal rekürrens riski yüksek olduğundan marjinal olarak rezektabl kabul edilmektedirler. Postoperatif radyoterapinin lokal rekürrensi azalttığına dair, birçok çalışma mevcut olmasına rağmen, postoperatif RT'nin surveye katkısının olup olmadığı tartışmaları sürmektedir. Son zamanlarda, oluşabilecek uzak metastazlar en önemli problem olduğundan, cerrahiye ek olarak RT uygulanmasıyla, lokal kontrolün arttırılmasının en önemli amaç olması gerektiği vurgulanmaktadır. İnkomplet rezeksiyon yapılan veya lokal rekürrense sahip hastalarda cerrahinin ardından RT eklenmelidir. Medikal olarak inoperabl hastalarda ise RT, kabul edilen rutin ve en etkin tedavi şeklidir.

Evre III hastaların bir kısmı cerrahiye aday olabilse de (III-A), son zamanlarda kabul gören tedavi şekli RT ile simültane uygulanan kemoterapidir. Burada özel bir durum olarak kabul edilen ve T3N0M0 (III-A) olarak evrelenen apikal sulkus tümörlerinde uygulanan tedavi şekli, preoperatif radyoterapinin ardından cerrahinin uygulanmasıdır. Evre IV akciğer kanserinde KT rutin tedavi yöntemidir. Palyasyon amacıyla RT tedaviye eklenmelidir (12).

2. 4. 3. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde (KHDAK) Kemoterapi

KHDAK' nin kemoterapisinde birçok kemoterapötik ajan değerlendirilmiş ve bu ajanlardan, cisplatin, mitomycin C, ifosfamide, vindesine ve vinblastin ile en az %15 cevap elde edilmiştir. KHDAK tedavisinde yeri olduğu belirlenen diğer ajanlar ise etoposide ve carboplatin'dir. Cisplatin, KHDAK'nin tedavisinde kullanılan en aktif kemoterapötik ajanlardan biridir.

Son yıllarda yeni bir takım kemoterapötikler üzerinde de durulmaya başlanmıştır. Bunlardan en güncel olanlar, taksanlar (*paclitaxel*, *docetaxel*), *navelbine*, *gemcitabine* ve *irinotecan*, önceden tedavi görmemiş hastalarda, faz II çalışmalarda, tek ajan aktivitesi göstermişlerdir. Radyoterapi ile birliktelikleri konusunda henüz eldeki veriler yeterli değildir. Örneğin; önceleri hücre siklusunda hücreleri radyoterapiye en hassas oldukları G2 ve M safhalarında bloke ederek, etkin bir radyoduyarlaştırıcı ajan rolü olduğu düşünülen *paclitaxel*'in, yeni çalışmalarda; bir kısım hücreyi duyarlı fazlarda bloke edebildiği ancak; tümör reoksijenizasyonunu da beraberinde arttırarak ve diğer bazı mekanizmalarla radyoterapiye duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir (11-15).

2. 5. Eksternal Radyoterapi Teknikleri

Akciğer tümörlerinin radikal radyoterapisinde, tümör tarafından tutulduğu bilinen tüm akciğer kısımlarının ve subklinik metastazların gelişmesinin en muhtemel olduğu anatomik bölgelerin ışınlaması gereklidir. Bunu yaparken mümkün olduğunca, normal akciğer dokusunu ışınlamaktan kaçınmak gereklidir. Işınlanacak tümör volümünü saptarken, saptanan tümörün çevresinden 2 cm pay bırakılmalıdır. Tümör volümüne ek olarak, ipsilateral hilusu, mediastinum'un tümünü ve kontrateral hilusu radyoterapi sahası içine almak gereklidir. Saptanan bu ışınlama volümlerinin sınırlarının, saha değişimi yapılana kadar veya tedavi bitimine kadar kaybedilmemesi için; silinmeyen boya ile çizilmesi gereklidir.

Işınlama ön ve arkadan, karşılıklı iki paralel saha kullanılarak yapılmalıdır. Işınlama total dozları, akciğerin ve medulla spinalisin tolerans dozlarını aşmamalıdır. Medulla spinalisin maksimum tolerans dozu göz önüne alınarak, total 45 Gy'den sonra saha kısıtlamasına gidilmeli ve sadece primer tümör bölgesi ve ipsilateral hiler lenf nodları ışınlanmalıdır (16).

2. 5. 1. Torasik 3D.CRT (Konformal Radyoterapi) Önemli Terminolojiler: (16)

GTV - Gross Tümör Volüm; Tümörün makroskopik görünümüdür. Klinik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle saptanabilir (Klinik Volüm).

CTV - Klinik Tümör Volüm; Mikroskopik hastalığın yayılabileceği veya klinik deneyimle yayılma olasılığı yüksek olduğu bilinen bölge + GTV' yi tanımlar (Subklinik volüm + Klinik Volüm).

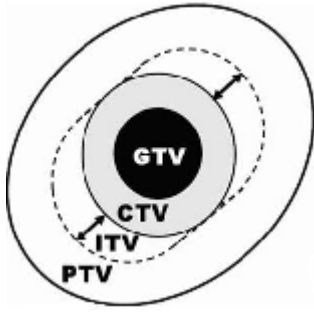
ITV - İnternal Target Volüm: Minimum komplikasyon yaratacak referans izodozun kapsadığı volümü tanımlar.

PTV - Planlanmış Target Volüm: Fizyolojik veya teknik nedenlerle tedavi alanını CTV'den biraz daha büyük saptanan volümü tanımlar.

Fizyolojik nedenler; solunum, mesane ve rektum doluluğu gibi.

Teknik nedenler; hasta hareketi, maske hareketi, masa hareketi gibi.

IV - Işınlanan Volüm: Normal doku tolerans dozları dahilinde anlamlı miktarda dozları alan volüm.



Şekil 2: Konformal Alanlar Şematik.

2. 5. 2. Torasik 3D.CRT (Konformal Radyoterapi)

1,8-2 Gy / fraksiyon dozundan olmak üzere, ön - arka ışınlamada 45-46 Gy de M.S korumaları yapılarak primer tm + gros lenf nodlarına oblik alanlar da dâhil edilerek 60-66 Gy dozlara kadar çıkıldı. Postop vakalarda ise mikroskopik kalıntı yoksa 46-54 Gy; mikroskopik kalıntı varsa 46 Gy den sonra alanlar küçültülerek 60-66 Gy lere çıkılmıştır.



Resim 2: AUTF Radyasyon Onkoloji Kliniğinde Toraks RT'si Gören Bir Hasta–2009

CTV: Primer tm + tutulmuş lenf nodu+1 cm

PTV: Üst loblarda, Sağ - sol yönde CTV + 1,5 cm
Ön - arka yönde CTV + 1,5-2 cm
Üst - altta CTV + 2 cm.

Alt loblarda, Sağ sol yönde CTV + 1,5 cm
Ön-arka yönde CTV +2 cm
Üstte CTV + 2–3 cm
Altta CTV +3–4 cm olarak planlandı (16).

Toraks Konformal Radyoterapi Alanları: Portal Görüntüleme



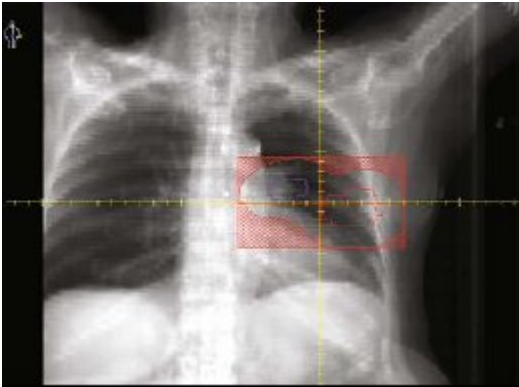
Resim 3a



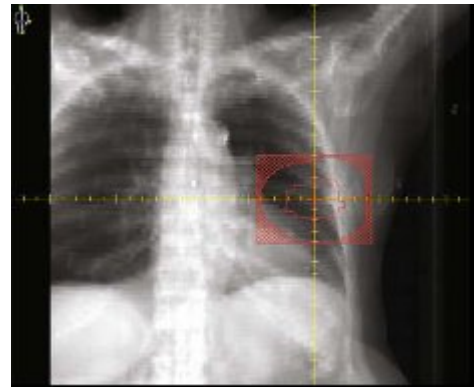
Resim 3b

Resim 3a) Ön – arka tutulmuş alan RT. Limitli-evre small-cell akciğer kanseri. Planlanmış tümör volüm 2 cm marjla çizilmiştir.

3b) Ön-arka alan: GTV (kırmızı) ve PET pozitif lenf nodları (mavi). Sınırlı evre small cell akciğer kanseri. Ön-arka tutulmuş alan RT. Planlanmış tümör volüm 2 cm marjla çizilmiştir.



Resim 4a



Resim 4b

Resim 4a) Periferal small-cell akciğer kanserinin ön radyoterapi alanı: Lenf nodu tutulmamış vaka.

4b) Primer tümöre elektiv ipsilateral hiler lymph node tedavisi 36 Gy (1,5 Gy günde iki kere), Primer tümör için boost alanı 9 Gy ilave edildi.

2. 6. Radyoterapinin Akciğer Dokusu Üzerine Etkisi

Alt respiratuar traktus, birçok doku tipinden meydana gelmiştir. Bunların bazıları sadece orta dozda radyasyonu tolere edebilirken, diğerleri relatif olarak daha sensitiftir. Trakea ve bronşlar, sadece yüksek doz radyasyondan etkilenen silli kolumnar

epitele sahiptir. Trakeobronşial ağacın tersine, akciğerler radyasyona sensitif yapılardan bir tanesidir. Işınlama sonrası meydana gelebilen radyasyon pnömonitisinden ve akciğer dokusundaki fibrozisden kaçınmak, sıklıkla mümkün değildir. Akciğerin içindeki veya yakınındaki tümöre radyasyon tedavisi uygulanırken, bu tip yan etkilerin ortaya çıkaracağı sorunlardan kaçınmak için; ışınlanan akciğer volümünü sınırlamak gereklidir.

İyonize radyasyonun meydana getirdiği morfolojik değişiklikler bugün iyice tanımlanmıştır. İlk etkinin tip II pnömositlerden sürfaktan salınımı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu fenomenin klinik bir manifestasyonu yoktur. 1–3 aylık latent dönem sonrası alveoler hücrelerde dökülme, endotel hasarına bağlı eksudasyon ve intersitisyel alanlarda sıvı birikmesi olur. Pnömoni sonrası skarlaşma veya fibrozis fazı ışınlamadan 3–7 ay sonra gelişir. Alveoler duvarlarda sklerozis, obstrüktif vaskülit, alveoler boşluğun debrisle dolması, intersitisyel fibrozis, pulmoner volüm kaybı ve plevral kalınlaşma ile karakterizedir. Işınlama öncesi, esnasında veya sonrasında sistemik kemoterapi (bleomisin, alkile edici ajanlar, bitkisel alkaloidler ve interferon gibi biyolojik ajanlar) uygulanması RT'nin pulmoner etkilerini artırır ve semptomatik pnömonitis eşliğini düşürür.

Klinik değişiklikler, erken dejeneratif pnömonitik faz ve skarlaşma veya fibrozisin geç rejeneratif fazı olarak ikiye ayrılabilir. Dejeneratif faz esnasında, dispne, öksürük ve beyaz balgam oluşabilmektedir. Ateş ve gece terlemeleri olabilir. Genellikle semptomlar 2–3 ayda düzelir ve anormal radyolojik görüntüler dışında semptom bulunmaz. Eğer ışınlanan akciğer volümü, 25–30 Gy'in üstünde ise; radyasyon pnömonitisinin klinik belirti ve bulguları, 3–6 haftada ortaya çıkar ve hastada tablo daha ağır olur. Alveoler kapiller blok, en belirgin değişikliktir. Öksürük, dispne veya ateş, ışınlanan akciğer volümüne ve doz-fraksiyonasyon rejimine bağlı olarak değişir. Yüksek doz volümünü mümkün olduğunca küçük tutmak gereklidir. Eğer ışınlanan volüm geniş olursa, respiratuar yetmezliğe neden olan kalıcı skar dokusu gelişir. Dispne ve öksürük şiddetli hâle gelir, parmaklarda çomaklaşma izlenir. Eklenebilecek sekonder enfeksiyon, sepsis nedeniyle ölüme neden olabilir. Sağ kalp yetmezliği ile beraber pulmoner hipertansiyon oluşabilir. Pnömonektomi, nadiren fayda sağlar.

Radyolojik değişiklikler, genellikle pnömoninin tek klinik manifestasyonlarıdır. Göğüs filminde, tedavi sahasıyla uyumlu bir infiltrat meydana gelir. Her durumda olayın üzerine eklenen başka bir patoloji yoksa radyolojik değişiklikler tedavi sahasına sınırlı kalır. Adult respiratuar distres sendromu (ARDS), sporadik olarak torasik ışınlamayı takiben görülebilir. Bu durumda ışınlanan volümle alakası olmayan, tedaviye cevapsız hipoksemi ile beraber hızlı ilerleyen, respiratuar yetmezlik görülür. Yüksek doz steroid uygulaması bu durumda faydasız kalmaktadır. Radyasyon pnömonisi skarlaşmanın patofizyolojisi ve ilgili fonksiyonel etkiler, vasküler, epitelial ve intersitisyel hasara bağlıdır. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi düşer, septal intersitisyel fibrozis ve trombozis gelişir veya ilerleyici sklerozis oluşur. Pulmoner fonksiyon testleri azalır ve havayolu rezistansı artar. Radyoterapi Onkoloji Grubunun (RTOG), doz arttırma çalışmaları, bir defada verilen radyasyon dozundan ziyade, ışınlanan akciğer volümünün büyüklüğünün daha önemli olduğunu göstermiştir (16,17).

2. 7. Radyoterapinin Gastrointestinal Mukoza Üzerine Etkisi ve Radyasyon Özefajiti

İyonlaştırıcı radyasyon uygulanan dokularda, spesifik ve önceden tahmin edilebilir yan etkiler görülür. Radyasyon uygulanan dokuda, enerjinin bir kısmı hücreye transfer olur. Bunun sonucunda ortama kısa ömürlü fakat çok reaktif serbest radikaller çıkar. Bunlar hücre siklusunda deoksiribonükleik asit ve ribonükleik asit ile etkileşimlere girer. Fiziksel ve kimyasal değişimler sonucunda mutasyonlara neden olurlar. Mukoza ve deri hızlı proliferen olan hücrelerden, yumuşak doku, özellikle vaskülokonnektif doku ise daha yavaş çoğalan ve sadece özel bazı koşullarda proliferen olan hücrelerden oluşur. Radyasyona karşı oluşan klinik yanıt; iyonizan radyasyonun tipine, günlük verilen doza, radyoterapi uygulanan dokunun hacmine, radyosensitivitesine, çeşitli komponentlerin hücre kinetik faktörlerinin farklı cevaplarının birleşimine ve total kümülâtif doza bağlıdır (18).

Hızlı çoğalan dokular radyasyona çok duyarlıdır. Histolojik deneylerde radyasyon uygulanan deri ve mukozada vasküler yapılarda permeabilitenin arttığı, buna bağlı fibrin ve ardından kollajenin arttığı, tüm bunların sonunda da fibrozis olayının damar duvarı ve perivasküler intertisiyel dokuda gözleendiği bildirilmiştir. Derinin radyasyona akut cevabı vasodilatasyon ve permeabilitenin artmasıdır. Bu erken faz

reaksiyonlar tek dozda 20 Gy üzerinde doz verildiğinde radyoizotop bağı albumin ve fibrinojenin damar dışına çıkması şeklinde görülebilir.

Hem tümör hücreleri hem de normal hücre grupları radyasyona karşı duyarlıdır. Bundan dolayı, radyasyonun başarılı kullanımı, tümör hücreleri ile normal dokular arasındaki duyarlılık ve tamir edilebilme arasındaki farka bağlıdır (18,19).

Normal mukozanın radyasyona cevabı inflamasyon ve nekrozdur. Akut özefajit radyasyona bağlı mukozadaki stem hücrelerinde sterilizasyon ve germinal tabakadaki hücrelerin proliferasyonun engellenmesi sonucunda yüzeyel tabakalarda diferansiyasyon ve ekfoliasyonun devam etmesi nedeniyle, skuamöz epitelde hipoplazi sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Normal şartlarda epitelde hücre ölümü ve hücre yenilenmesi dengede tutulmaya çalışılır. Özefajitteki zararın biyolojik esası; germinal tabakadaki stem hücrelerinin bütünlüğünü kaybetmesi sonucunda, epitelin üst tarafındaki diferansiye tabakalara hücre üretiminin aksamasıdır. Böylece, yüzeyel tabakalardaki hücre kaybı normal şekilde devam ettiği için epitelyal hücre sayısında belirgin azalma ve hatta epitel hücrelerinin olmadığı ülser alanlar ortaya çıkar (20,21).

Radyoterapi uygulamasında tedavi alanının dikkatli kontrolü, sadece tümör dokusunu içermesi ve mümkün olduğunca az normal dokunun alan içerisinde olması, normal hücrelere verilecek zararı en az düzeye indirir ve yan etki görülme sıklığını azaltır.

Özefajit, sadece hastanın kendisini kötü hissetmesini etkilemesinin yanı sıra, radyoterapi planlamasında da değişikliklere sebep olabilir. Radyoterapiye ara verilmesini takiben 12–16 gün içerisinde mukozal lezyonlar iyileşir. Bununla beraber tedaviye ara verme, radyoterapi sırasında tümör klonojenik hücrelerinde artmış proliferasyon ve bunun sonucunda da lokal kontrolda başarısızlık nedeniyle kaçınılması gereken önemli bir faktördür.

İyonizan radyasyon gibi kemoterapide hızlı çoğalan hücrelerde hasar ve ülserasyon oluştururlar. Genelde hasta, kemoterapinin uygulanmasından bir hafta sonra yanma hissinden şikâyet eder ve zamanla ağrılı ülserler gelişebilir. Ayrıca bu ülser alanlar kemoterapiye bağlı myelosuprese hastalarda sistemik enfeksiyon için kaynak ve

vücuda giriş yolunu oluşturlar. Özefajit sonucunda, radyoterapiyi geciktirmek veya daha sonraki kemoterapi sikluslarında ilaç dozlarını azaltmak gerekebilir. Tüm bunlara bağlı olarak hastanın tedaviye vereceği yanıt negatif yönde değişebilecektir.

Özefajit radyoterapinin önceden tahmin edilebilir komplikasyonudur. Özellikle konvansiyonel radyoterapi sırasında belirgin özefajitler ortaya çıkar. Radyasyon hasarının erken işareti olan mukozit, konvansiyonel dozlarda (2 Gy/gün. Haftada 5 gün) yaklaşık olarak 10 Gy'den sonra görülmeye başlar. Mitotik aktivitenin azalması yüzeyel hücrelerde birikime neden olur. Bu durum artan derecede keratinizasyon sonucunda beyaz görünüme sebep olur Radyoterapiye bağlı lökoplaki, özefagusdan önce oral kaviteyi etkileyen en erken değişikliklerden biridir. Epitel hücreleri döküldükçe mukoza ince ve kolay kanayan bir hal alır. Başlangıç evrelerinde radyasyon dozu arttıkça, eritemin şiddeti artar. Bunların etiyolojisinde akut vasküler cevap ve ödem rol oynar. Üçüncü haftada hücre ölümü ve mitotik inhibisyon, mukozal membranlarda hücre azalmasına neden olur. Ayrıca radyasyonun sitotoksik etkisi nedeniyle konnektif dokuda mukopolisakkaritlerde depolimerizasyon sonucunda, küçük damar ve ekstrasvasküler dokularda permeabilite artışı olur. Konnektif dokuda ödem artar ve lokal yıkıma bağlı mukoza membranı gerilir. Toplam doz, 25 Gy'e ulaştığında ödem daha belirginleşir. Doku yıkımı ve mukozanın gerilmesi kılcal damarlar üzerinde basınç yaptığından eritem daha az dikkati çeker. 30 Gray'den sonra ödem ve ülserasyon gelişebilir. Özefajit tablosu da böylece iyice yerleşir. Reaksiyonlar dördüncü ve beşinci haftalarda maksimuma ulaşırlar. Fibröz eksuda ve radyoepitelyitis, radyoterapi uygulanan alanlarda kandida lezyonlarını taklit eden beyaz veya sarı renkte psödomembranlar görülür (18–22). Bu lezyonlar zarar görmüş kılcal damarlardan plazmanın ekstrasvazasyonu ve mukozal yüzeydeki ölü epitelyal hücrelerin birikiminden dolayıdır. Bu lezyonlar ağrılıdır. Radyasyon hasarı altındaki doku çıplak ve hemorajiktir. Ufak travmalar bile ülserle lezyonlara neden olabilir. Nutrisyonel durumun kötüleşmesi, sellüler migrasyon ve yenilenmeyi azaltarak mukozal rejenerasyonu engeller. Tüm bu lezyonlar iki veya üç hafta sonra klinik olarak iyileşirler. Ancak, vasküler ve konnektif dokudaki hasar nedeniyle fonksiyonel tabakadaki postmitotik hücrelerde azalma görülür. Bu nedenle tam iyileşme mümkün olmaz Radyasyonun geç dönem hasarı olarak telenjiyektazi kapiller damarlarda oklüzyon ve fibrosis, tüm bunların sonucunda da travma ve enfeksiyona duyarlı olan hipersensitif ve hipotrofik

mukoza membranları meydana gelir.

Kronik radyasyon özefajiti radyasyon tedavisinden üç ay sonra ortaya çıkar bazen bu süre aylar / yıllar alabilir. Bu dönemde görülen progressif disfaji, özefagusta gelişen fibrozis, strüktür, peristaltizm azalması veya devam eden ülserlere bağlıdır. Tedavide diyet modifikasyonu ve özefagografi de strüktür saptanmışsa buji dilatasyonu yapılır. Radyasyon özefajit tanısı, genelde klinik olarak konmaktadır. Ancak çok ciddi ya da kontrol edilemeyen olgularda endoskopi ya da baryumlu özefagus grafisi çekilebilir. Baryumlu özefagus grafisinde mukozanın bozulduğu, ödem ve ülserasyon meydana geldiği görülür. Eğer hasar azsa tek kontrastlı özefagus grafisinde herhangi bir patoloji görülmeyebilir. Bu durumda çift kontrastlı grafilerde mukozada granüler görünüm saptanabilmektedir (23,24).

2. 8. Radyoterapiye Bağlı Özefajitin Tedavisi

Tedavide amaç, ağrı ve yanma hissini ve yutma güçlüğünü düzeltmektir. Öncelikle hastanın diyetini ve beslenme şeklini düzenlemek gerekmektedir. Yumuşak yiyecekler, gerekirse özel beslenme solüsyonları tüketilmeli, az ve sık yeme, yavaş yutma, küçük lokma alma gibi önlemler alınmalıdır. Yiyecek ve içecekler ılık ve oda ısısında olmalıdır. Patates cipsi ya da çerez gibi sert gıdalar alınmamalıdır. Acı, asitli ve baharatlı yiyecek, içecek ve alkolden kaçınılmalıdır. Yemek yedikten sonra 15–20 dakika dik pozisyonda durulmalıdır. Hatta radyasyon özefajiti olmadan önce de RT alırken bu önlemlere dikkat edilmesi, radyasyon özefajit sıklığının azalmasına katkıda bulunmaktadır. Alüminyum ve magnezyum hidroksit her iki saatte bir verilebilir.

Ilık su, tuz ve soda karışımıyla gargara yapılması da yararlı olabilmektedir. Lidokainli solüsyonların yemekten 5–10 dakika önce alınması odinofajiyi gidermekte ve hastanın rahat yutmasına yardımcı olmaktadır. Daha ciddi radyasyon özefajitinde narkotik analjezikler özellikle sıvı formda veya transdermal formda kullanılabilir. Hiç yutamayan ağır olgularda nazogastrik sonda yerleştirilebilir veya gastrostomi açılabilir. Radyasyon özefajitine gastroözefageal reflüde eşlik ediyorsa mutlaka proton pompa inhibitörü tedaviye eklenmelidir. Profilaktik steroid kullanımının strüktürleri önlemede etkili olmadığı dolayısıyla rutin kullanılmaması gerektiği bilinmektedir (1).

2. 9. Özefajit Değerlendirme Kriterleri:

Özefajitler klinik ve endoskopik olarak aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildiler:

2.9.1. EORTC / RTOG Klinik Derecelendirme (Grade) Kriterleri (12, 25):

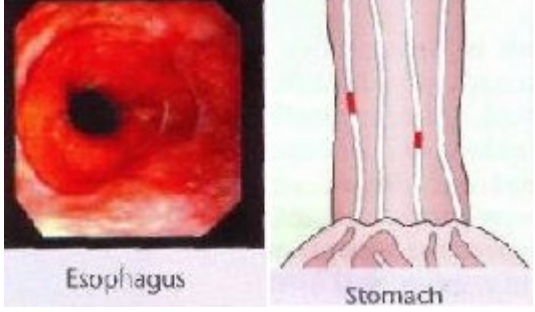
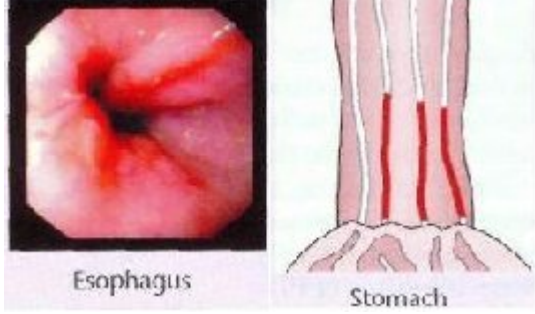
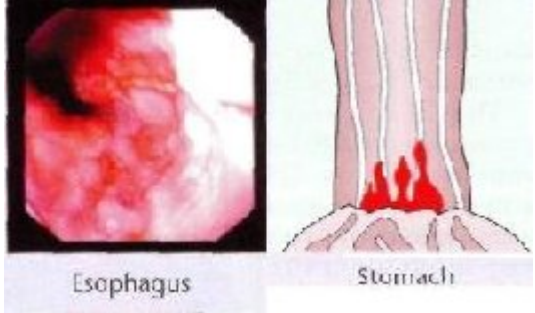
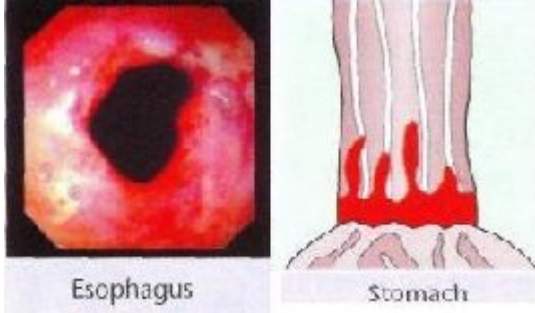
Radyasyonun erken dönem (ilk 90 gün içinde) özefajit toksisite derecelendirmesi (EORTC).

Tablo 7: EORTC / RTOG Klinik Derecelendirmesi.

1.Hafif	Hafif disfaji veya odinofaji, lokal anestezi, yumuşak diyet gerekli
2. Orta	Orta derecede disfaji veya odinofaji. Narkotik ajanlar veya sıvı diyet gerekli
3. Ağır	Kilo kaybı (%15'ten fazla) veya dehidratasyonla birlikte ciddi disfaji ya da odinofaji, nazogastrik tüp, IV sıvı desteği veya hiperalimentasyon gerekir
4. Çok ağır	Tam obstrüksiyon, ülserasyon, perforasyon, fistül gelişimi
5.	Ölüm

2.9.2. Los-Angeles Endoskopik Derecelendirme (Grade) Kriterleri (Şematik)

Tablo 8: Los-Angeles Endoskopik Derecelendirme (Grade) Kriterleri (Şematik)
(Clinical Gastroenterology and Hepatology Wilfred M. Weinstein. DM CP-2008)

Grade A: Hiçbiri mukoza pilileri arasında uzanmayan 5 mm den kısa bir veya birkaç mukozal dökülme.	 Esophagus Stomach
Grade B: Hiçbiri iki mukoza pililerinin arasında uzanmayan en az biri 5 mm'den daha uzun bir veya birden fazla mukozal dökülme.	 Esophagus Stomach
Grade C: İki veya daha fazla mukoza pilisi arasında uzanan ancak çepçevre olmayan en az bir tane mukozal dökülme (%75'ten daha az mukozal dökülme).	 Esophagus Stomach
Grade D: Çepçevre mukozal dökülme %75'ten daha fazla mukozal dökülme.	 Esophagus Stomach

2. 10. Özefajiti Önleyici ve Tedavi Edici İlaçlar

Günümüzde halen özefajiti gelişmesini kesin olarak engelleyecek veya tedavi edecek spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Kullanılan tüm ajanlar mukozitis semptomlarını tedavi etme, enfeksiyonu önleme amacı taşıyan ajanlardır. Bu ajanlar ana başlıklarına göre:

- 1-Direkt hücre koruyucular (Sitoprotektanlar)
 - Sukralfat
- 2-Prostoglandinler, Antiprostoglandinler, Nonsteroidal Ajanlar
 - Dinoproston (Prostoglandin E₂)
 - Benzidamin
 - İndometazin,
 - Asetilsalisilik asit
- 3-Kortikosteroidler
- 4-Vitaminler ve Antioksidanlar (Vitamin E, Vitamin A, Beta Karoten, Glutasyon, Zinco Sülfat, Azelastin Hidroklorid)
- 5-Gümüş Nitrat
- 6-Diğer Hücre Koruyucuları (Kamillosan Sıvısı, Sodyum Aljinat, Kaopektat Difenhidramin, Tuzlu Solüsyonlar, Sodyum Bikarbonat, Gentian Violet)
- 7-İndirekt Hücre Koruyucular
 - a) Hematolojik Büyüme Faktörleri
 - * G-CSF (Granulosit Koloni Stimüle Edici Faktör)
 - * GM-CSF (Granulosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör)
 - * EGF (Epidermal Büyüme Faktörü)
 - b) Antimikrobialler (Klorheksidin, Polimiksin, Tobramisin, Amfoterisin, Nistatin)
- 8-Krioterapi

2. 10. 1. Sukralfat

Sukralfat, gastroduodenal mukozayı hasara karşı koruyan non sistemik sitoprotektif bir ajandır. İlk olarak 1968'de Japonya'da duodenal ülser tedavisinde kullanılmıştır. Yapı olarak *sukroz sülfatın* bazik alüminyum tuzudur. Sukralfatın etki mekanizması antiasit ve H₂ reseptör blokerlerinden farklıdır. Gastrik asit sekresyonunu azaltmak veya asidi nötralize etmek yerine, ülser alanında proteinlerle şimik bağlar

kurarak protektif bariyer oluşturur. Halen akut gastritis ve duodenal ülser tedavisinde başarı ile kullanılan ilaç onkolojik tedavilerin yan etkisi olarak ortaya çıkan orofaringeal ve özefagial mukozitisin, proktosigmoiditisin ve radyasyon dermatitisinin koruma ve tedavisinde denenmektedir.

Sukralfat oral olarak alındığında %95'i dışkı ile atılır ve absorbe edilen çok köşk kısım da başlıca idrarla atılır. Minimal yan etkileri vardır. İlacı kullanan hastaların sadece y   de ikisinde kabızlık ve bulantı yan etkileri bildirilmiştir.

Sukralfatın nonsteroidal antiinflamatuarlar, warfarin, digoxin, kinidin fenitoin, propranolol, aminofilin ve tetrasiklin ile etkileşimi gösterilmiştir. Sukralfat naproksen ve indometazinin absorpsiyonunu azaltırken, ketoprofen ve ibuprofenin absorpsiyonuna etki yapmaz (4,5, 6).

Sukralfatın Etki Mekanizması

Bikarbonat ve Mukus Salınımını Artırması

Primatlarda yapılan araştırmalarda sukralfatın, mukus ve bikarbonat sekresyonunu doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki yoldan uyardığı saptanmıştır. Tedavi   ncesi verilen bir siklooksijenaz inhibitörü olan indometazinle mukus sekresyonunun azalmadığı görülmüştür. Bu mekanizmada uyarının prostoglandin yolundan ziyade, direkt bir uyarı mekanizması ile iletildiğini düşündürmektedir. Fakat halen kesin mekanizma bilinmemektedir.

Prostoglandin Sekresyonunu Artırması

Sukralfatın mukoza koruyucu etkisini özellikle bazal epitelyal hücrelerde lokal endojen prostoglandin E; sentez ve sekresyonunu arttırması ve tromboksan salınımını engellemesi yoluyla yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca lokal prostoglandin sentezi mukozal kan akımını, mukus sekresyonunu, mitotik aktiviteyi arttırarak, y  zeyeye doğru hücre migrasyonu hızlandırır ve mukozal yenilenmeyi kolaylaştırır.

Mukozadaki Epidermal Growth Factor (EGF) Konsantrasyonunu Artırması

Sukralfat, EGF'ye bağlanır ve ülsere alanlarda birikmesine neden olur. EGF potent sitoprotektif bir ajandır. Bu belki de sukralfat'ın ülserli alanlarda sağladığı hızlı iyileşmenin nedenlerinden biridir.

Mukozal Makrofajları Sitümüle Etmesi

Sukralfat, ülser alanlarda makrofaj aktivitesini sitümüle eder. Vasküler bütünlüğün korunması mukozal kan akımı, mukozanın düzenliliğini sürdürmesi ve iyileşmesinin hızlanması için bir faktördür. Mikrosirkulasyon sadece mukozaya oksijen, bikarbonat ve nutrisyon ürünleri taşımakla kalmayıp ayrıca prostoglandin prekürsörü olan maddeleri taşır. Ratlarda sukralfat'ın mukozal kan akımını ve mikrovasküler yapının travmaya karşı direncini arttırdığı tespit edilmiştir. Mukozanın bütünlüğünü sürdürmesi, proliferatif tabakadaki hücrelerin sağlam kalmasına bağlıdır. Burada oluşan hücreler olgunlaşacak ve mukoza yüzeyine doğru hareket edip hasarı onaracaktır. Sukralfat, mikrovasküler yapıyı korur. Böylece mukoza kendini tamir etme ve yenileme kabiliyetini sürdürebilecektir. İntakt kalan proliferatif tabaka, hızlı iyileşmeye neden olarak kimyasal ve fiziksel ajanlara karşı direnci artırır.

Proliferatif Tabakayı Koruması ve Epitelial Yenilenmeyi Uyarması

Yapılan bir çalışmada, radyoaktif madde işaretli sukralfat ile ağız gargara yapıldıktan iki buçuk saat sonra, gama kamera ile gerçekleştirilen ölçümlerde mukoza üzerinde %20–30 sukralfatın halen bağlı bulunduğu tespit edilmiştir. Sukralfat mikroskobik düzeyde mukoza proliferatif tabakasını korur. Ayrıca, epitelial hücre yenilenmesini, onarımını ve hücre proliferasyonunu arttırarak hücre koruma ve çoğalmasında stimüle edici etkisi gösterilmiştir.

Pepsin ve Safra Asitlerini Absorbe Etmesi

Sukralfatın gastrik ve duodenal ülserlerde başarılı koruyucu ve tedavi edici etkisini bariyer görevi görmesinin yanında pepsin ve safra asidini absorbe etmesi özelliği de katkıda bulunur.

Diğer

Sukralfat, endojen sülfidril gruplarını stimüle ederek dokuyu korumada, vasküler sürekliliğin korunmasında ve mukozal dokunun tamirinde görev alır. Ayrıca deri yaralarının iyileşmesinde dermal fibroblast ve keratinositlerde proliferasyonu arttırarak yara iyileşmesini hızlandırır. Sukralfatın fibroblastlar ve keratinositlerden interlökin–1 ve interlökin–6 salınımını bazal keratinositlerden prostoglandin E2 arttırdığı tespit edilmiştir (4.5.6).

2. 10. 2. Çinko

Çinko DNA ve RNA yapımı, enerji üretimi, hücre metabolizması ve immün sistemin regülasyonu dâhil birçok vücut işlevinde anahtar rol oynayan bir eser mineraldir. Deniz mahsulleri, etler, fındık, yumurta, peynir, baklagil ve diğer yiyecek maddelerinde bulunur. İnsanlarda çinko alımı ile ilgili araştırmalar bazı kanserlerin düşük çinko seviyeleri veya düşük çinko alımı ile bir bağlantı içinde olduğunu göstermiştir. Ancak kanseri önleme veya tedavisinde çinko desteklerinin etkinliğini gösterecek randomize klinik çalışmalar yapılmamıştır. Yüksek doz çinko alımı bazı ciddi yan etkilere neden olabilir. Çinko hücreye zarar veren ve serbest radikal olarak bilinen aktive edilmiş oksijen moleküllerinin etkisini engelleyen bir antioksidandır. Bu iddiaları destekleyecek herhangi bir bilimsel kanıt henüz yoktur. Çinko yağsız et, deniz ürünleri, soya fasulyesi, fındık, balkabağı ve ayçiçek çekirdeği ile yumurta, peynir ve baklagilde bulunur. Çinkonun ortalama olarak tavsiye edilen günlük alım miktarı çoğu yetişkin için 15 mg / gündür. Bazı araştırmalarda, baş-boyun kanserleri ve çocukluk çağı lösemilerinde serumda ve beyaz kan hücrelerinde düşük çinko seviyeleri tespit edilmiştir. Düşük çinko seviyeleri ayrıca büyümüş baş-boyun kanserleri, hastalığın ilerlemiş evrede olması ve hastane yatış süresiyle de ilişkili bulunmuştur. Diğer bir çalışma, çinko alımıyla düşük melanom riski ve ağız içi kanseröz lezyonları arasında bir bağlantı bulmuştur. Ayrıca prostat kanser riskine karşı koruyucu etkilerle çinko alımı arasında da bir bağlantı kurulmuştur. Birçok çalışma, laboratuvar hayvanlarında çinko ilavelerinin kimyasal karsinogeneze daha az duyarlı olduğunu göstermiştir. Ancak bu tür ilavelerin insanlardaki kanser riski üzerindeki etkisi daha hesaplanmamıştır. Kanser büyümeye ve gelişmesini etkilemek amacıyla alınan çinko ilavelerinin kullanımı ile ilgili herhangi klinik bir kanıt yoktur. İtalya'da yapılan randomize bir klinik araştırmada baş-boyun kanserli hastaların çinko sülfat tabletleriyle radyoterapiye bağlı tat kaybını geri döndürdüğünü tesbit etmişlerdir. Bu sonuçlar, çinko sülfat ilavelerinin bu tip hastalara yönelik destek bakımının önemli bir parçasını oluşturacağını göstermektedir.

Aşırı dozda çinko alımı zayıflamış immün sistem, kusma, baş ağrısı ve yorgunluğa neden olabilir. Aşırı yüksek çinko alımı prostat kanserinin gelişimiyle ilişkili olabilir. Çinkonun fazla alımı libidoyu düşürmektedir.

Çinko ve Serbest Radikaller

Hücre içindeki metabolik olaylar sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin dokuyu hasara uğratmasını önleyen koruyucu bir mekanizma mevcuttur. Doku hasarı ve hücre ölümünün nedeni, serbest radikallerin etkili bir şekilde ortamdaki uzaklaştırılamamasına bağlanmaktadır. Çinkonun esansiyel biyokimyasal fonksiyonlarından biri de antioksidan görevidir. Her hangi bir substans için antioksidan tanımı şöyledir:

a) Elektronların moleküler oksijene ve organik moleküllere veya moleküllerden transferini önlerler.

b) Organik serbest radikalleri stabilize ederler.

c) Organik serbest oksijen radikal reaksiyonlarını sonlandırırlar.

Koruyucu enzimler; *katalaz*, *glutasyon peroksidaz*, *süperoksit dismutaz*'dır. Seruloplazmin ve metallothionein ise serbest radikallerin zararlı etkilerinden dokuyu koruyan proteinlerdir. Çinko oksijen ve organik moleküllerden elektron transferini önler, organik serbest radikalleri stabilize eder ve nihayet organik serbest radikal reaksiyonlarını sonlandırır.

Çinko iki mekanizma ile antioksidan görevini yapar: Oksidasyona karşı sülfhidril gruplarını korur ve transisyon metaller tarafından reaktif oksijen oluşumunu inhibe eder. Çinkonun stabilizasyon ve antioksidasyon üzerindeki etkileri arasındaki bilgilerimiz henüz tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Birçok vakada, belirgin şekilde oksidatif / peroksidatif hasarı minimize indirdiği açık bir şekilde gösterilmiştir. Ratlarda, *12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)* ile yapılan çalışmalarda çinko tuzları ve antioksidanların *TPA*'ya bağlı oksidatif hasara karşı anlamlı koruma sağladığını göstermiştir. Çinko, insan ve hayvanlardaki oksidatif patolojilere aradan aktif olarak katılan taşıyıcı proteinler kadar, *seruloplazmin*, *süperoksit dismutaz*, *glutasyon peroksidaz* ve *katalaz* içeren antioksidan enzimlerin yapıları için temel elementtir. Çinko eksikliğinin tedavisiyle, immün fonksiyon değişikliklerinin ve *in vivo* serbest radikal üretimindeki egzersize bağlı artışların efektif olarak düzeldiği gösterilmiştir.

İmmün Sistem Üzerine Çinkonun Etkileri

Çinko eksikliği çeşitli immünolojik defektlerle sonuçlanır. Aşırı eksiklik, timik atrofi, lenfopeni, mitojenlere karşı lenfosit proliferasyon yanıtının azalması, T4 helper

hücrelerinde seçici azalma, natural killer (NK) hücre aktivitesinin azalması ve yetersiz timik hormon aktivitesiyle birliktedir. Çinko lenfosit transformasyonu için gereklidir. Çinko bağımlı nükleosit fosforilaz enziminin eksikliğinde şiddetli T hücre immün yetmezliği gelişir. Son yıllarda antikor üretimindeki defektin, primer B hücre yanıtının etkilenmesinden olamadığı fakat T helper hücre fonksiyonu üzerine yan etkilerden dolayı olduğu bildirilmiştir. Sitokin üretimi, NK aktivitesi, timik endokrin aktivite dâhil hücresel immün yanıtta zayıflama ve nötrofil, monositlerin azalmış kemotaksisi çinkodan fakir diyeti olanlarda görülür (26.27.28.29.30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Genel Plan ve Hasta Seçimi

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalına Ocak 2008 – Nisan 2009 tarihleri arasında başvuran 60 hasta üzerinde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 25.07.2008 tarih ve B.30. 2.ATA.0.01.00 / 33 sayılı izinle alınan karar üzerine başlatıldı.

Toraks Radyoterapisi (RT) endikasyonu konan hastalar randomize edilerek on beşer kişilik dört gruba ayrıldı. Uygunluk kriterlerine göre çalışmaya kabul edilen hastalar, her grupta 15 hasta tamamlana kadar sırasıyla çinko grubu (Zn grup), sukralfat grubu (sukr grup) ve kombine grup (Zn+sukralfat grup) olarak randomize edildiler. İlk üç gruba, kemoradyoterapiyle eşzamanlı, sırasıyla çinko sülfat, sukralfat ve hem çinko sülfat hem de sukralfat birlikde verildi. Kontrol gurubuna ise her hangi bir ilaç başlanmadı. Etik olarak bu grupta özefajit şikâyeti gelişen ve genel durumu bozulmaya başlayan hastalar sıkı takibe alındı. Gerektiğinde, bu gruptaki hastalara destekleyici tedavilerle semptomları kontrol altına alınmaya çalışıldı ve şikâyetleri düzelene kadar tedavilerine ara verildi. Randomizasyon bir yıl sürdü. Toraks radyoterapisi için toplam 73 hasta müracaat etti. Uygunluk kriterlerimize uymayan bu 13 hasta çalışmaya alınmadı.

3. 2. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

Bilgilendirme onay formu okunduktan sonra, metni imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda; 18–75 yaş arası olması, kooperasyon güçlüğü olmaması, toraks radyoterapisi almamış olması, Karnofsky performans durumunun %70 veya daha fazla olması, kardiyak hastalığının olmaması, ciddi renal ve hepatik hastalığının bulunmaması, ilaç alımına engel her hangi bir mide hastalığının olmaması kriterleri arandı.

Tüm hastalar çalışmaya alınmadan önce fizik muayene, kilo, boy, patoloji raporu, PA AC grafileri, akciğer tomografisi, tüm vücut statik kemik sintigrafisi, biokimyasal rutin testler, serum tümör belirteçleri, hemogram, EKG, ürogram, batin ultrason veya tomografi testleri istenerek taranmıştır. Eşzamanlı kemoradyoterapiye veya radikal radyoterapiye engel durumu olmayan hastalar çalışma gruplarından birine

randomize olarak dahil edilmiştir.

3.3.Tedavi Uygulama Yöntemi

Tedavi alanları 3 boyutlu bilgisayarlı planlama ile belirlendi. Radyoterapi Primus 2002 Siemens LINAK teleterapi cihazıyla 6–18 MV enerjiler kullanılarak 1,8–2 Gy fraksiyon / gün haftanın beş günü 61–70 Gy / toplam doz 6-7 hafta boyunca uygulandı. Hastalar, kemoterapi uygulanacağı için ve ilaç verilmeleri daha kolay ve kontrollü olması nedeniyle hepsi hospitalize edildi. Hastaların %5 i timus kanseri, %95' i akciğer kanserli hastalardan oluşmuştur. Konformal RT lerine başlanacağı zaman tanılarına uygun kemoterapiler medikal onkoloji servisiyle konsülte edilerek başlandı. KT endikasyonu konmayan veya kemoterapilere bağlı toksik nedenlerden dolayı KT' leri kesilen 13 hasta haricinde tüm hastalar düzenli KT aldılar. Bu hastalar ise non-KT grubu olarak ayrıca değerlendirmeye alındılar.

Radyoterapi sırasında uyulması gereken kurallar, sözel olarak tedaviye başlarken ve her hafta değerlendirme esnasında hatırlatıldı. Bu kurallar günde 6-8 bardak su içilmesi, alkollü içeceklerden kaçınması, sigara içilmemesi, çok sıcak veya çok soğuk sıvı alınmaması, aşırı baharatlı ve ekşi gıdalar yenilmemesi, sert gıdalar alınmaması, kendilerine önerilen ilaçların düzenli olarak kullanılması şeklindeydi.

İlaçlar randomize olarak RT ile eşzamanlı olarak başlandı. Hastalar, tedaviye başlarken ve radyoterapi süresince, iki bağımsız radyasyon onkoloğu tarafından, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) / EORTC Özefagit Skorlama sistemleri esas alınarak, her hafta sonu muayene edildiler. Muayene sonuçları, kullanılan ilaçların başlama ve bitiş tarihleri, tedaviye ara verme zamanları ve süresi not edildi. Tüm hastaların kliniğimizde rutin bir süreç olan haftalık hemogram ve kısa biyokimya ve kilo takipleri yapıldı. Hastalar radyoterapinin 3. haftasında Los-Angeles Özefajit Kriterlerine göre bir gastroenterolog tarafından endoskopik olarak değerlendirildi.

3. 4. Medikasyon

Sukralfat süspansiyonu (1000 mg / 5 ml müstahzar formundan) yemeklerden yarım saat önce ve gece yatarken olmak üzere, altı saatte bir 5 ml (4000 mg / gün) verildi. Süspansiyonların kullanımına radyoterapinin ilk gününden itibaren başlandı. Medikasyona hafta sonları ve tedavive ara verilmesi gerektiği zamanlarda da devam

edildi. Radyoterapinin bitimine kadar süspansiyonlar düzenli olarak kullanıldı. Sukralfatın mukoza üzerinde kaplayıcı özelliğine bağlı lokal antifungal ilacın etkinliğini azaltması nedeniyle, antifungal ilaç uygulama gerekliliğinde süspansiyon tedaviden sonra uygulandı. Hastalara, çinko (50 mg) kapsüllerden aç karnına, sekiz saatte bir (150 mg / gün), bol suyla içirildi. Zn+sukr grubundaki hastalara önce çinko kapsül bir saat sonra da sukralfat süspansiyon verildi.

3. 5. Sistemik Analjezik Tedavisi

Özefajite bağlı ağrı 24 saati geçtikten sonra devam ediyorsa şikâyetler, lokal anestezi solüsyonlar veya daha şiddetli ise antiinflamatuvar ve / veya narkotik analjezikler ile kontrol altına alınmaya çalışıldı (Tablo 9).

Tablo 9: Sistemik Analjezik Kullanım Şeması.

Derece 0	İhtiyaç yok
Derece 1	Asetaminofen (500 mg.oral. 6 saatte bir)
Derece 2	Asetaminofen + Kodein (600 mg asetaminofen + 30 mg Kodein 6 saatte bir)
Derece 3	Narkotik analjezik (30 mg. morfin sülfat oral 6 saatte bir, fentanyl 25,50 mg 48–72 saatte TTS)

Oral alım özefajite bağlı yetersiz olduğu veya haftalık bir kilogramdan fazla ağırlık kaybı olan hastalara parenteral veya oral beslenme solüsyonları başlanması kararlaştırıldı.

3.6. İstatistikî Analiz

Hastaların tedavi boyunca özefajit skorlamaları haftalık olarak yapıldı. Tedavi bitiminde de ayrıca değerlendirildiler. Veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası analiz üçüncü hafta EORTC ve Los-Angeles skorlarına göre SPSS 11,5 istatistik paket programı kullanılarak Ki-Kare testi ile yapıldı. $p < 0,05$ olması durumunda istatistikî olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4. 1. Hasta Karakteristikleri

Çalışmaya dâhil olmayı kabul eden hastalar randomize olarak 15' er kişilik 4 gruba ayrıldı. Hasta yaşlarının medyanı 65 (49–70) bulundu. Çinko ve sukralfat grubu 14 erkek 1 kadından, Zn+sukr ve kontrol grubu ise 15 erkekten oluştu. Bu hastalarla ilgili özellikler tablo 10' da gösterilmiştir.

4. 2 Cinsiyetin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı

Grupların tümü erkek ağırlıklıydı. Zn+sukr ve kontrol gruplarının %100' ü erkeklerden oluşurken çinko ve sukralfat gruplarının %6,7' si kadın ; %93,3' ü erkekti.

4. 3. Yaşın Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş olarak benzer gruplar ile çalışıldı. Gruplar arasında fark yoktu ($p < 0,05$). Çinko ve sukralfat gruplarında altmış yaş altı sırasıyla %46,7' ye karşın %40 iken, Zn+sukr ve kontrol grupları sırasıyla %40' a karşın %33 tür. Altmış yaş üzeri ise çinko, sukralfat, Zn+sukr ve kontrol gruplarında sırasıyla ; %53,3 ; %60 ; %60 ; %66,7' dir. Genel toplamda 60 yaş altı %40 iken 60 yaş üzeri %60' idi (Tablo 10).

4. 4. Kilo Kaybının Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı

Tedavinin başlangıç gününden bitime kadar her hafta, kilo takibi yapıldı. Tedavi bitiminde, kontrol grubunda ki Los-Angeles grade D özefajiti olan 4 hastanın ortalama 15 kg lık kayıpları (15kg,16kg,17kg,15kg) dışında diğer hastaların ortalama 5 kg kayıpları oldu. Gruplar arasında istatistikî anlamlılık farkı bulunamadı ($p < 0,05$).

4. 5. Yan Etkilerin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı

İlaçların yan etkisi olarak sadece bulantı şikâyeti önemli sorundu. Bunun sebebide, sukralfatın piyasalardaki mevcut müstahzar formunun tadı ve kokusunun içimi zorlaştırmasıdır. Bulantı için kemoterapi öncesi yapılan bulantı profilaksisi dışında ayrıca bir ilaç verilmedi.

Tablo 10: Hasta Karakteristikleri.

		Çinko		Sukralfat		Zn+Sukr		Kontrol		Toplam	
Hasta Özellikleri		Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Cins	Erkek	14	93,33	14	93,33	15	100,00	15	100,00	58	96,67
	Kadın	1	6,67	1	6,67	0	0,00	0	0,00	2	3,33
Yaş	60 <	7	46,67	6	40,00	6	40,00	5	33,33	24	40,00
	60 >	8	53,33	9	60,00	9	60,00	10	66,67	36	60,00
Evre	Erken (1–2)	8	53,33	6	40,00	9	60,00	10	66,67	33	55,00
	İleri (3–4)	7	46,67	9	60,00	6	40,00	5	33,33	27	45,00
Histoloji	SCLC	2	13,33	3	20,00	1	6,67	0	0,00	6	10,00
	ADENO CA	0	0,00	0	0,00	2	13,33	2	13,33	4	6,67
	SKUAMÖZ	12	80,00	11	73,33	11	73,33	13	86,67	47	78,33
	DİĞERLERİ	1	6,67	1	6,67	1	6,67	0	0,00	3	5,00
Operasyon	Yapılmış	5	33,33	6	40,00	7	46,67	4	26,67	22	36,67
	Yapılmamış	10	66,67	9	60,00	8	53,33	11	73,33	38	63,33
Aile Hik.	Var	7	46,67	6	40,00	8	53,33	10	66,67	31	51,67
	Yok	8	53,33	9	60,00	7	46,67	5	33,33	29	48,33
İlk tanı ve RT arası süre	30 gün içinde	7	46,67	8	53,33	9	60,00	10	66,67	34	56,67
	60 gün içinde	6	40,00	5	33,33	3	20,00	2	13,33	16	26,67
	Daha yukarı	2	13,33	2	13,33	3	20,00	3	20,00	10	16,67
Sigara	İçen	15	100,00	13	86,67	15	100,00	13	86,67	56	93,33
	İçmeyen	0	0,00	2	13,33	0	0,00	2	13,33	4	6,67
Araverilen gün	Verilmeyen	6	40,00	2	13,33	7	46,67	1	6,67	16	26,67
	1 gün ara	2	13,33	1	6,67	1	6,67	2	13,33	6	10,00
	2 gün ara	2	13,33	2	13,33	2	13,33	3	20,00	9	15,00
	3 gün ara	3	20,00	4	26,67	3	20,00	4	26,67	14	23,33
	4 ve üzeri	2	13,33	6	40,00	2	13,33	5	33,33	15	25,00
Özefajit Sıklığı	KT (+) grub	9	60	10	66,6	7	46,6	11	73,3	37	61,6
	KT (-) grub	3	20	3	20	2	13,3	3	20	12	20
Yan etki (Bulantı)	Var	4	27	15	100	13	87	4	27	36	60
	Yok	11	73	0	0	2	13	11	73	24	40

4. 6. Eşzamanlı Kemoterapilerin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı

Tüm gruplarda KT eşzamanlı kullanılmaya çalışıldı. Her hangi bir nedenle kullanılmaya başlanmışken ara verilmişse veya her hangi bir sebeble protokollere uygun sayı veya miktarda verilemediyse Non-KT grubuna dâhil edildi (Tablo 11).

Buna göre 60 hastadan 13 tanesi (%21,7) Non-KT grubundaydı(Tablo 12). Geri kalan 47 (%78,3) hastada tanılara uygun protokollere göre istenilen süre ve miktarda KT kullanıldı. KT kullanılan gruplarda özefajit daha sık görüldü.

Tablo 11: Kemoterapilere Göre Grupların Dağılımı.

	Çinko		Sukralfat		Zn+sukr		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Paklit+Carb	2	13,3	4	26,6	4	26,6	3	20,0	13	21,0
Cisp+Etop	2	13,3	3	20,0	1	6,7	0	0,0	6	10,0
Cisp+Vinore	4	26,6	1	6,7	5	33,3	5	33,3	15	25,0
Cisplatin	3	20,0	3	20,0	2	13,3	3	20,0	11	18,0
Cisp+Docetax	1	6,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,7
Cisp +Gem	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	6,7	1	1,7
Non KT	3	20,0	4	26,6	3	20,0	3	20,0	13	21,0
Paklit: Paklitaxel, Cisp: Cisplatin, Carb: Carboplatin, Vinore: Vinorelbin, Gem: Gemcitabin Docetax: Docetaxel										

Cisplatin +vinorelbin kullanan 15 hasta %25' lik oranla en yüksek oranımızdı. İkinci sırada %21 ile Paklitaxel + Carb grubu takip ediyordu. Sırasıyla %11' lik oranla cisplatin ve %6' lık oranla Cisp+Etop grupları geliyordu. Cisp+ Docetaxel ve Cisp + Gemz grupları ise %1,7' lik oranla eşit bir şekilde yer almıştı. Genel olarak da bakılınca, 60 hasta içinde KT kullanma oranları, sırasıyla çinko %20; sukralfat %18; Zn+sukr %20; kontrol grupları için %12 dir. Bu haliyle gruplar homojendir. Cisp+vinore, en sık uygulanan KT protokolü olup çalışmamızda da en hafif özefajitler bu grupta görüldü.

Non-KT grup, homojen dağılmıştı. Tüm gruplarda KT kullanamayan sayısı sukralfat grup hariç (n=4) hepsi aynı sayıda olduğundan (n=3) istatistiki sonuçları etkilemedi.

Tablo 12: KT Kullanıp-Kullanılmamanın Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı.

	Çinko		Sukralfat		Zn+sukr		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
KT (+)	12	20,0	11	18,0	12	20,0	12	20,0	47	78,3
KT (Ø)	3	5,0	4	6,6	3	5,0	3	5,0	13	21,7

4.7. Kemoterapi Alanlarda Özefajit Görülme Sıklığı

Özefajit, en fazla kontrol grubunda görüldü (%73). Sırasıyla onu %66,6 ile sukralfat, %60' la çinko, %46,6 ile Zn+sukr grupları takip etti. Eşzamanlı KT alanlar içinde en az Zn+sukr grupta özefajit görüldü. Eşzamanlı KT almayanlar içinde ise, %13,3 ile en az Zn+sukr grupta görülürken, her 3 grupta %20' lik oranla eşit derecede özefajit görüldü. Toplamda eşzamanlı KT grubunda %61,6 özefajit görülürken; KT kullanılmayan grupta %20 oranında görüldü. Özefajit görülmeme durumu ise %40 ile Zn+sukr grubu birinci sırada olurken onu %20 ile çinko; %13,3'ile sukralfat ve %6,6'ile kontrol grupları izledi (Tablo 13).

Tablo 13. Endoskopik Olarak Tanı Alan Özefajit'in Sıklığının Gruplara Dağılımı.

Özefajit Sıklığı	Çinko		Sukralfat		Zn+sukr		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
KT (+)Grup	9	60,0	10	66,6	7	46,6	11	73,3	37	61,6
KT (-)Grup	3	20,0	3	20,0	2	13,3	3	20,0	12	20,0
KT (+) Özefajit (-)	3	20,0	1	6,7	5	33,3	1	6,7	10	16,6
KT (-) Özefajit(-)	0	0,0	1	6,7	1	6,7	0	0,0	2	3,3

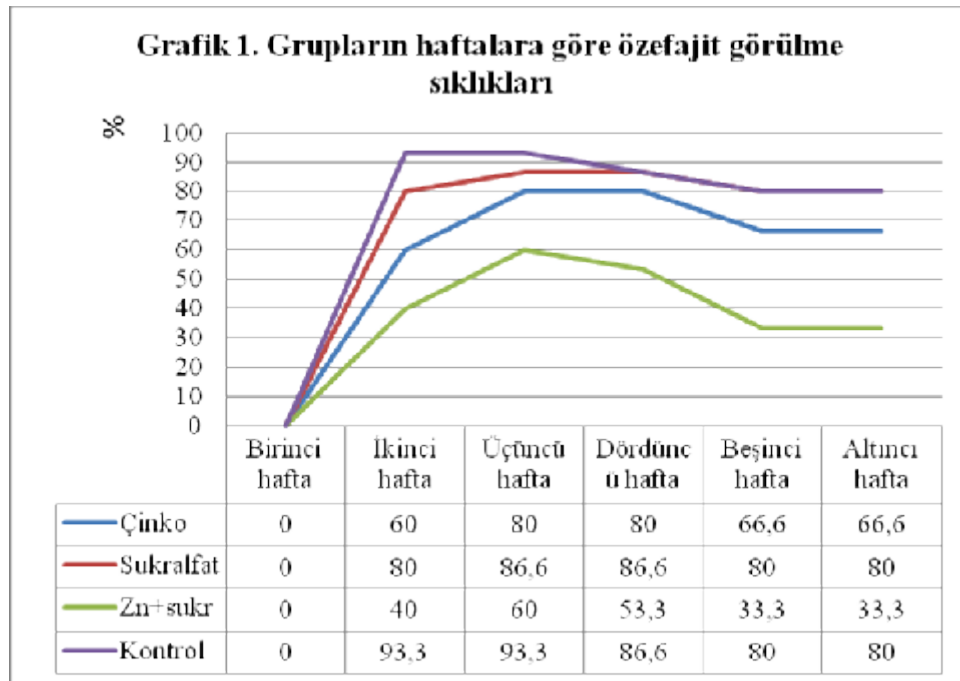
4.8. Haftalara Göre Özefajit Görülme Sıklığı

Çalışmamızda ilk hafta tüm gruplarda özefajit görülmedi. Özefajit ikinci haftadan itibaren klinik olarak tesbit edilmeye başlandı. Üçüncü haftada da endoskopik olarak klinik olarak tesbit edilen durumu doğrulandı. Radyasyon dozu arttıkça, tüm gruplarda özefajit sıklığı arttı. Dördüncü hafta özefajit tanısı alan hasta sayısı maksimum sayı eriştikten sonra tüm gruplarda beş ve altıncı haftalarda bir azalma

tesbit edildi. Çinko ve sukralfat gruplarında haftalar arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte özefajit sıklığında Zn+sukr grupta (Grafik 1) giderek azalan bir durum izlendi (Tablo 14).

Tablo 14: Haftalara Göre Özefajit Görülme Sıklığıyla Gruplar Arası İlgisi.

Özefajit frekansı/Haftalık	Çinko		Sukralfat		Zn+sukr		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Birinci hafta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
İkinci hafta	9	60,0	12	80,0	6	40,0	14	93,3	41	68,3
Üçüncü hafta	12	80,0	13	86,6	9	60,0	14	93,3	48	80,0
Dördüncü hafta	12	80,0	13	86,6	8	53,3	13	86,6	46	76,6
Beşinci hafta	10	66,6	12	80,0	5	33,3	12	80,0	40	66,6
Altıncı hafta	10	66,6	12	80,0	5	33,3	12	80,0	40	66,6



4. 9. Sistemik Analjezik İhtiyacının Gruplara Dağılımı

Tüm gruplarda sistemik tedaviye ihtiyaç olmuş olup toplamda Zn+sukr grupta 6 (%40) hastayla göreceli olarak daha az destek tedaviye ihtiyaç duydu (Tablo 15).

Tablo 15: Sistemik Analjezik İhtiyacının Gruplara Dağılımı.

Özefajit için sistemik tedavi	Çinko		Sukralfat		Zn+sukr		Kontrol	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hafif sistemik tedavi	3	20,0	4	26,6	4	26,6	2	13,3
Orta sistemik tedavi	6	40,0	8	53,3	2	13,3	8	53,3
Ağır sistemik tedavi	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	26,6
Tedavi görenlerin toplamı	9	60,0	12	80,0	6	40,0	14	93,3

4. 10. Üçüncü Hafta Mukayeseli Özefajit Derecelendirmesi

Tablo 16: Üçüncü Hafta Özefajit Derecelendirmesi (Grade) Mukayeseli Tablosu.

Çinko		Sukralfat		Zn+sukr		Kontrol	
Endoskopik Grade	EORTC Grade	Endoskopik Grade	EORTC Grade	Endoskopik Grade	EORTC Grade	Endoskopik Grade	EORTC Grade
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	B	1
0	0	A	1	0	0	B	2
A	1	B	1	0	0	C	2
A	1	B	1	0	0	C	2
A	1	B	1	0	0	C	2
B	1	B	2	A	1	C	2
B	1	C	2	A	1	C	3
B	1	C	2	A	1	C	3
C	2	C	2	A	1	C	2
C	2	C	2	A	1	C	2
C	2	C	2	B	1	D	3
C	2	C	2	B	1	D	3
C	2	C	2	B	1	D	2
C	2	C	2	B	1	D	3

EORTC skoruyla özefajiti değerlendirilen hastalar, radyoterapinin 3. haftasında Los-Angeles skoruna göre endoskopik olarak muayene edildiler. Dikkat çeken durum klinik muayene ile endoskopik muayene sonuçlarının birbirleriyle paralellik göstermemesiydi. Muayene ile klinik olarak grade 1 özefajit dediğimiz hastalar endoskopik olarak grade B veya C özefajit bulundular (Tablo 16).

Endoskopik olarak 2. haftadan sonra ortaya çıkan ve 3.haftalardan itibaren en güvenli bir şekilde tesbiti mümkün olan özefajit, çalışma gruplarımızın hasta sayısı az olduğu için istatistikî anlamlılık olması için gruplar birleştirildi. Özefajit görülmeyenler bir grup, grade A ve B bir grup; grade C ve D de ayrı bir grup olarak bir araya getirilmek zorunda kalındı. Ki-kare testiyle değerlendirilen grupların sonuçları aşağıda verildi:

4. 11. Klinik ve Endoskopik Özefajit Derecelendirmenin Gruplara Dağılımı

Tablo 17.RTOG / EORTC skorlamasıyla özefajit derecelendirilmesi.

	Çinko		Sukralfat		Zn+Sukr		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Görülmedi	3	20,0	2	13,0	6	40,0	1	7,0	12	20,0
A+B	12	80,0	13	87,0	9	60,0	9	60,0	43	72,0
C+D	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	33,0	5	8,0
Toplam	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0	60	100,0

Ki-kare test sonuçları:

- 1.Çinko&Sukralfat p=1,0
- 2.Çinko&Zn+sukr p=0,4
- 3.Sukralfat&Zn+sukr p=0,2
- 4.Çinko&Kontrol p=0,04
- 5.Sukralfat&Kontrol p=0,048
- 6.Zn+sukr&Kontrol p=0,01

Hastalar, radyoterapilerinin üçüncü haftasının başında da tekrar RTOG / EORTC skorlamasına göre klinik olarak değerlendirildi. Bu değerlendirilmelerin istatistikî sonuçları şöyledir: Özefajit derecesi çinko (p = 0, 04), sukralfat (p = 0,04) ve Zn + sukr

($p=0,01$) gruplarında kontrol grubuna göre düşükdü ($p<0,05$). Çinko ve sukralfatın eşit koruyuculukları gözükürken kombine grup onlara göre biraz daha üstündü. Gruplar kendi aralarında mukayese edilince çinko, sukralfat ve Zn + sukr grublarında istatistikî bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Özet olarak Zn + sukr, özefajitten koruyucudur. Diğer ilaçların birbirilerine üstünlüğü olmamakla birlikte özefajitten koruyuculuklarında minimaldir (Tablo 18).

Tablo 18. Los-Angeles Skorlamasıyla Özefajit Derecelendirmesi.

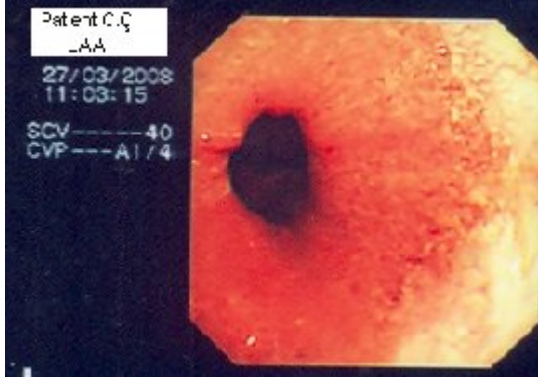
	Çinko		Sukralfat		Zn+Sukr		Kontrol		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Görülmedi	3	20,0	2	13,3	6	40,0	1	6,6	12
A+B	6	40,0	5	33,3	9	60,0	2	13,3	22
C+D	6	40,0	8	53,3	0	0,0	12	80,0	26
Toplam	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0	60

Ki-kare test sonuçları

Çinko&Sukralfat	$p=0,8$
Çinko&Zn+sukr	$p=0,002$
Sukralfat&Zn+sukr	$p=0,003$
Çinko&Kontrol	$p=0,08$
Sukralfat&Kontrol	$p=0,013$
Zn+sukr&Kontrol	$p=0,00005$

Hastalar, radyoterapilerinin üçüncü haftasının başında, grupları tanımayan bir gastroenteroloji uzmanınca, Los-Angeles kriterlerine göre endoskopik olarak değerlendirildi. Bu değerlendirilmelerin istatistikî sonuçları şöyledir: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman çinko ($p=0,08$) ve sukralfat ($p=0,013$) anlamlı olarak özefajit üzerine etkilidir. Zn+sukr ($p=0,00005$) ise diğerlerine göre özefajite daha iyi etkilidir. Grupların mukayesesine gelince, çinko ve sukralfat grupları arasında istatistikî olarak özefajitten koruyuculuk yönünde bir fark olmadığı ($p=0,8$) görüldü. Çinko ($p=0,002$) ve sukralfat ($p=0,003$) gruplarının kombine gruba mukayesesinde ise kombine grubun üstünlüğü gözükmemektedir (Tablo 18).

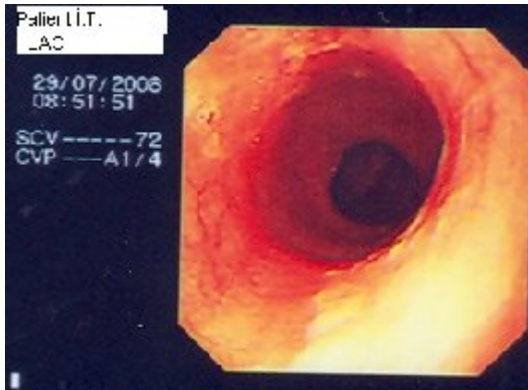
LOS ANGELES SKORLAMASINA GÖRE ÖZEFAJİT VAKALARIMIZ



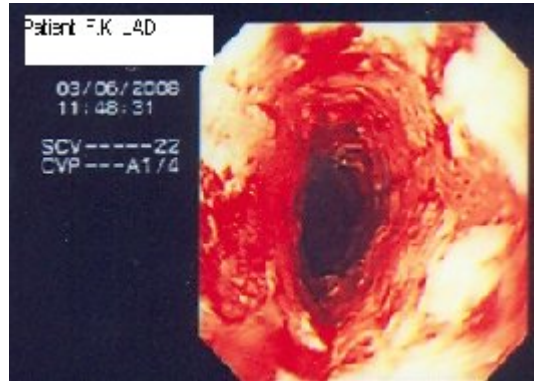
Resim 5a: LAA



Resim 5b: LAB



Resim 5c: LAC



Resim 5d: LAD

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut özefajit, toraks radyoterapisi alan hastalarda gözlenen önemli bir komplikasyondur. İlk vakalar, 1957' lerde Seaman ve Ackerman tarafından rapor edildi. Bu araştırmacılar, Mallinckrodt Radyoloji Enstitüsünde Betatron cihazıyla 24 MEV fotonla akciğer kanserli hastalarda tedavi yaparken, çeşitli derecelerde özefajit rapor ettiler. Dört vakaları ağır derecedeydi. Hastaların bazılarında otopsi yaptılar. Muskularis ve submukozaya uzanan belirgin fibrotik değişiklikler gördüler (31). Bu vakalarda radyolojik olarak özefagial lümende daralma rapor ederlerken; haftalık 1000 rad verilen vakalarında özefagus tolerans dozunu 6000 rad olarak rapor ettiler. Emami ve arkadaşları da benzer sonuçlar bulmuşlardır (2). Goldstein ve arkadaşları (23) torasik RT yapılan 30 hastada özefajit geliştiğini rapor ettiler. Çoğunluğunda baryum yutarken bir anormallik yoktu. Ama motilite değişiklikleri mevcuttu. Lepke ve Liphitz (24) torasik RT ile 250 hastanın 40' ında özefagogram anormallikleri mevcut olduğunu tesbit etti. Birkaç büyük çalışma yalnızca konvansiyonel RT yapılan hastalarda özefagusun yüksek dozları göreceli olarak tolere edebildiğini ve Platin bazlı KT' lerin anlamlı olarak bu toleransı azalttığını gösterdi. Dillman ve arkadaşları, sadece 60 Gy RT verilen grupta, cisplatin + vinblastin indüksiyon KT si sonrası 60 Gy verilen randomize karşılaştırmalı grupların sonuçlarını açıkladılar. Her iki kolda da özefageal toksisite %1' in altındaydı. Bu sonuçlar RTOG 88–08 çalışmasının sonuçlarıyla benzerdi (13). Konkurrent KT'nin RT'nin özefagus tolerans dozlarını düşürdüklerini gördüler. Bu araştırmacılar RTOG / EORTC evrelemesi kullandılar. Choy ve arkadaşları (14), haftalık paklitaksel ve carboplatinle günde 2 fraksiyon 66 Gy alan hastaların %46' sında grade 3 akut özefajit insidansı rapor ettiler. Byhardt ve arkadaşları (15), RTOG un akciğer kanserli cisplatin bazlı KRT verilen 5 çalışmasının toksisite sonuçlarını yorumladılar. Araştırmacılar grupları 3 kola ayırdılar:

- a) Neo adjuvan KT ve definitif RT kolu
- b) Neo adjuvan KT takiben konkurrent KRT kolu
- c) Konkurrent KT ve hyperfraksiyone RT kolu.

Grade 3 ve daha yüksek akut özefajit insidansı anlamlı olarak a ve b kollarına göre c kolunda daha fazlaydı. Benzer olarakda geç özefajit hyperfraksiyone kolda yine daha yüksek seyrediyordu (%8 vs. %2 and %4; $p = 0.077$).

Washington Üniversitesi, definitif radyoterapi veya kemoradyasyon yapılan hastalarda konkurrent kemoterapinin tedaviyle ilişkili özefajite sebep olan predominant bir faktör olduğunu açıkladılar. Toplam 46 hastanın 16'sında (%8) erken veya geç grade 3-5 özefajit gelişmişti. Özefajit gelişen 16 hastanın 14'ü konkurrent KRT almışlardı. Öteki grade 3 özefajit toksisitesi gelişen 2 hasta ise özefajit için maksimum doz olan 69 Gy' den fazla RT almışlardı. Konkurrent KRT yapılan hastalarda özefagus için maximum point dozun, multivariant analizlerle 58 Gy in üzerinde, grade 3 ve üzeri özefajit toksisitesine yolaştığını gösterdi.

Maguire ve arkadaşları (32), 91 hastanın 47'sinde özefajit, onlarında 10 tanesinde grade 3 ve daha yüksek akut özefajit rapor ettiler. 12 hastada ise grade 3 ve daha yüksek geç özefajit gördüler. Hastaların %48'i konkurrent KT alıyordu. Hastaların %57'si hiperfraksiyone RT ile tedavi ediliyordu. Akut özefajit için univariant analizlerde anlamlı bir faktör bulunamamıştı. Geç özefajitler için organ volüm yüzdesinin 50 Gy den daha büyük dozlarla ilgili mesela 80 Gy olduğu univariant analizlerle gösterilmişti. Werner-Wasik ve arkadaşları (33), akciğer kanserli 105 hasta 58'i konkurrent KT onlarında 7'si günde iki fraksiyonla tedavi alıyordu. Özefajitin ilk meydana gelişi için median süre, 15 gündü. Yalnızca konvansiyonel RT alanlarda 16. gün, indüksiyon kemoterapisi ardından konvansiyonel RT si alanlarda 17. gün, konkurrent KT takibinde de tutulmuş alan konvansiyonel RT alanlarda 19. gün, konkurrent KT+ Hiperfraksiyone RT alanlarda 13. gün buldular.

Bradley ve arkadaşları (34) yalnızca RT alanlarla indüksiyon KT si takibinde RT veya konkurrent KRT alan 166 hasta üzerinde özefajit risk için dosimetrik analizler planladılar. Klinik özefajit RTOG / EORTC kriterlerine göre tedavi süresi boyunca haftalık yaptılar. Her bir hasta için, dosimetrik veriler, volüm histogramlar hazırladılar. Multivariate analizler, grade 2 akut özefajit için konkurrent KT alanlarda ($p=0.001$), ≥ 55 Gy ($p \leq 0.0005$), volum ≥ 60 Gy ($p \leq 0.001$) buldular.

Yukarıdaki örneklerde de görüldüğü gibi özefajit tablosuna yaklaşımda bir diğer önemli sorun, güvenilir ve geçerli değerlendirme ölçütleri olmaması ve dolayısı ile bu konudaki araştırmaların güvenilirliğinin yeterli olmamasıdır. Özefajitlerde belirli periyodlarla hastanın takibi, uygun derecelendirme için gereklidir. Özellikle hastanın lokal bulguları dışında sistemik bulguları (oral beslenme performansı, analjezik ihtiyacı)

günden güne değişiklik gösterebilmekte yakın takip edilmeyen özellikle bir haftadan fazla süren takipler gerçek özefajit skorunu ortaya koyamayabilmektedir. Ayrıca özefajit değerlendirmek için birçok evreleme sistemi hazırlanmış olsa da bunların geçerliliği büyük serilerde denenmemiştir.

Radyoterapi sırasında özefajite bağlı hafif rahatsızlıklar bile hastanın nutrisyonel durumunda önemli değişikliklere neden olabilir. Hastalarda, özefajiti engellemeye çalışmanın esas amacı, hastanın uygun oral beslenmesini devam ettirebilmek, lokal ve sistemik enfeksiyon riskini azaltmak, radyoterapi veya kemoterapinin kronik yan etkilerini en az seviyede tutmaya çalışmak ve belki de radyoterapi için en önemli parametre olan tedavinin sürekliliğini sağlamaktır.

Literatürde, sukralfat çalışmalarında rölatif olarak düşük sayıda hasta gruplarında çalışıldığı için istatistiksel olarak farklı olmamakla beraber sukralfat lehine bulgular saptanmıştır. İlk randomize çalışmada kırk sekiz lösemili hastaya, intensif remisyon-indüksiyon kemoterapisi sırasında sukralfat veya plasebo günde 4 kez verilmek üzere randomize edilmiştir. Sukralfat verilen grupta patojenik kolonizasyon %58, plasebo grubunda ise %92 olarak saptanmıştır ($p=0.008$). Ağrıyı azaltmada sukralfat grubundaki hastaların %58' inde, plasebo grubunda hastaların ise % 25' inde başarılı olunmuştur ($p=0.06$). Sonuç olarak sukralfatın kemoterapiye bağlı mukoziti engelleme ve tedavisinde istatistiksel fark olmamakla beraber yararlı olduğu bulgusu rapor edilmiştir (35).

Bir çalışmada baş-boyun tümörlü hastalarda radyoterapi tedavileri boyunca sukralfat ile plasebo karşılaştırılmış ve profilaktik uygulamada istatistiksel fark olmamakla beraber daha az oral ağrı tedavinin ilk dönemlerinde saptanmıştır. Bunun sonucu olarak topikal anestezi ve sistemik analjezi açısından daha geç dönemlerde kullanım gerekliliği belirtilmiştir. Ayrıca sukralfatın yüksek pH'larda da mukozaya bağlandığı gösterilmiş olsa da asidik ortamlarda daha uzun süreli bağlandığı saptanmıştır. Bu bulgudan yola çıkarak sukralfatın mukozit gelişimini engelleme özelliğinden daha ön planda ülser mukozitleri tedavi etmede etkili olabileceği fikri savunulmuştur (36).

Bir çalışmada ise (37), baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan 48 hasta sukralfat (24 hasta) ve plasebo (24 hasta) gruplarına randomize edilmiştir. Hastalar ağrı,

mukozal reaksiyonlar ve disfaji açısından incelenmişlerdir. Mukozal reaksiyonların birinci, ikinci ve üçüncü haftalarda istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) derecede sukralfat grubunda düşük olduğu saptanmıştır. Ağrı ve disfaji semptomlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.10$).

Başka bir araştırmada, baş boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların 21'ine sadece oral bakım 24'üne sukralfat (4 kez / gün) solüsyonu verilmiştir. Sonuçta sukralfat lehine, mukozal ödem ağrı kilo kaybı ve disfajide önemli farklılıklar saptanmıştır (38).

Kesin olarak radyasyon özefajitini engelleyecek bir ajan henüz saptanmamıştır. Özefajitin semptomlarını azaltmak için birçok sistemik analjezik, lokal anestezikler denenme aşamasındadır. Bu ajanlar çoğunluğu lokal anestezi etki göstererek ağrıyı geçici olarak azaltarak gıda ve sıvı alımını kolaylaştırmaktadır. McGinnis ve arkadaşları (4), prospektif çift kör bir çalışmada akut özefajiti, torasik radyoterapi alan hastalarda sukralfat solüsyonunun önlediğini gösterdiler. Sürpriz olan ise, hastaların sukralfat alanların %58' i sukralfata bağlı koku, bulantı ve kusmadan dolayı çalışmayı sürdürmek istemediler. Özefajit insidansı iki kolda da çok anlamlı çıkmadı. Bu ilacın alımını kolaylaştırmak için daha uygun formülasyon bulunması kanaatine vardılar.

Çeşitli derecelerde özefajit gelişen hastalarımızda ise klinik semptomlar, tipik olarak ikinci haftada başladı. Tedavinin altıncı haftalarına kadar sürdü. Hastalarda, hafiften şiddetli derecelere kadar yutma gücü tesbit edildi. Diyet değişiklikleri ve gerektiğinde non narkotik veya narkotik analjezikler kullanıldı. Kemoterapi semptomların başlangıç ve şiddetini hızlandırdı. Sukralfat ve çinko sülfat grubunda radyasyonun başlattığı değişikliklerde anlamlı bir farklılık mevcuttu. Hastaların çoğunda sukralfat ve çinko sülfat kullanımı sonrası ağrıda bir azalma söz konusuydu. Özefajit şiddeti, istatistikî anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$). RTOG / EORTC skoruna göre; özefajit derecesi çinko ($p = 0,04$), sukralfat ($p = 0,04$) ve Zn + sukr ($p=0,01$) gruplarında kontrol grubuna göre düşükdü ($p <0,05$). Çinko ve sukralfatın eşit koruyuculukları gözükürken kombine grup onlara göre biraz daha üstündü. Gruplar kendi aralarında mukayese edilince çinko, sukralfat ve Zn + sukr grublarında istatistikî bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Özet olarak RTOG / EORTC kriterlerine göre, Zn+sukr, özefajitten koruyucudur. Diğer ilaçların birbirilerine üstünlüğü olmamakla

birlikte özefajitten koruyuculuklarında minimaldir (Tablo 10). Los-Angeles endoskopik kriterlere göre ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman çinko ($p=0,08$) ve sukralfat ($p=0,013$) anlamlı olarak özefajit üzerine etkilidir. Zn+sukr ($p=0,00005$) ise diğerlerine göre özefajite daha iyi etkilidir. Grupların mukayesesine gelince, çinko ve sukralfat grupları arasında istatistikî olarak özefajitten koruyuculuk yönünde bir fark olmadığı ($p=0,8$) görüldü. Çinko ($p=0,002$) ve sukralfat ($p=0,003$) gruplarının kombine grupla mukayesesinde ise kombine grubun üstünlüğü gözükmemektedir (Tablo 11). Yani, Los-Angeles kriterlerine göre ise de özefajit derecesi, çinko, sukralfat ve Zn+sukr grupları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür ($p<0,05$). Kendi aralarında karşılaştırıldığında ise kombine grubun özefajitten koruyuculuğu diğer iki gruptan üstündür ($p<0,01$). Klinik ve endoskopik olarak özefajit derecelendirmesi sonuçları %50 uyumludur. Endoskopik sonuçlar daha objektif sonuçlardır. Ama agresif bir girişim olduğundan her hasta için yapılması zordur. Klinik derecelendirme ise yapılması ve değerlendirmesi kolay olduğundan yeri sarsılmazdır. Ayrıca özefajit semptomlarının ağırlığı nedeniyle tedaviye en az ara veren gruplar kombine grup %43,7 ve çinko grup %37,5 olmasında kombine kolun daha etkin olduğunun göstergesidir. Radyoterapileri sırasında bu iki gruba, öteki topikal ve sistemik analjezikler ise daha geç başlandı. Sistemik tedaviye en az ihtiyaç duyan gruplarda kombine grup (%40) ve çinko gruplarıydı (%60). Sistemik analjezik ihtiyacının Zn+sukr grubunda daha az kullanılma ihtiyacı, bu haftalardaki düşük özefajit skorları ile açıklandı. Hastaların radyoterapi başlangıcı ve bitimindeki ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı. Özefajit nedeniyle tedaviye ara verilen günler arasında Zn+sukr grup daha üstün gözükmemektedir ($p<0,05$). Yan etkiler yönünden gruplar arasında fark görülmedi. Kemoterapi, kullanılan gruplarda özefajit insidansı arttı. Özefajit, cisplatin+vinorelbin grubunda daha tolere edilebilir olarak gözlemlendi.

Bu çalışmada toraks radyoterapisi esnasında ortaya çıkan akut özefajitte kullanılan çinko ve sukralfatın birbirilerine tek başına üstünlüğünün olmadığı görüldü. Birlikte kullanımında ise etkilerinde güçlenme izlendi. Akut özefajitte, sukralfat ve çinko birçok mekanizma ile sitoproteksiyonda rol oynamaktadır. Sukralfatın koruyucu etkisinden prostoglandinler üzerindeki etkisi ve ağrı hafifletici etkisinden de bariyer yapıcı etkisi sorumlu olabilir. Büyüme faktörlerine bağlanması ve anjiogenezi uyarması

ile etkilenen mukozanın iyileşmesinin hızlandırılmasında etkili olabilir. Sukralfatın belirtilen etki mekanizmalarından birinin diğerine göre daha az önemli olduğu söylenemez. Prostaglandin sistemi üzerine etkisinin, proliferatif tabakadaki hücreleri korumasından daha az etkili olduğu iddia edilemez. Sukralfatın etki mekanizması tek bir sebeple açıklanamamaktadır. Bu farklılık, ilacın mukoza koruyucu etkileri üzerindeki araştırmaları güncel duruma getirmektedir. Ayrıca sukralfatın kullanımını zorlaştıran müstahzar formu nedeniyle çinko sülfat gibi alımı daha kolay, yan etkileri daha az ve ucuz yeni ilaçlara ihtiyaç vardır.

Toraks radyoterapileri sırasında ortaya çıkan akut özefagitin engellenmesi ve tedavisinde sukralfat ve çinko sülfatın birlikte kullanımının etkinliği, kolay uygulanabilirliği, ciddi yan etkiler olmaması nedeniyle tercih edilebileceği ve bizim çalışmamızın bu yeni çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Aksu G, Bakkal H, Fayda M, Sarper BC. Radiation esophagitis, treatment strategies and prevention. *Cancer Therapy* 2005; 3: 341–6.
2. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):109–22.
3. Mascarenhas F, Silvestre ME, Sa da Costa M et al. Acute secondary effects in the esophagus in patients undergoing radiotherapy for carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 34–40.
4. McGinnis WL, Loprinzi CL, Buskirk SJ, Sloan JA, Drummond RG, Frank AR, Shanahan TG, Kahanic SP, Moore RL, Schild SE, Humphrey SL. Placebo-controlled trial of sucralfate for inhibiting radiation-induced esophagitis. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1239–43.
5. Orlando RC, Turjman NA, Tobey NA, Schreiner VJ, Powell DW. Mucosal protection by sucralfate and its components in acid-exposed rabbit esophagus. *Gastroenterology*. 1987 Aug;93(2):352–61.
6. Sur RK, Kochhar R, Singh DP. Oral sucralfate in acute radiation esophagitis. *Acta Oncol* 1994; 33. 61–3.
7. Hishikawa Y, Tanaka S, Miura T. Esophageal ulceration induced by intracavitary irradiation for esophageal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1984 Aug;143(2): 269–73.
8. Soffer EE, Mitros F, Doornbos JF, Friedland J, Launspach J, Summers RW: Morphology and pathology of radiation-induced esophagitis. Double-blind study of naproxen vs placebo for prevention of radiation injury. *Dig Dis Sci* 1994.39:655–60.
9. Odar İV, *Anatomi Ders Kitabı*, Ankara: Ankara Üniversitesi Yayinevi, 2005: 251–95.
10. Vincent T. DeVita, Jr Samuel Hellman, Steven A Rosenberg (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia. Lippincott-Williams & Wilkins. 2001: 1019 -33.
11. Vidinel İ, *Akciğer Hastalıkları*, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2004: 377–88.
12. Vincent T. DeVita, Jr Samuel Hellman, Steven A Rosenberg (eds). *Cancer*

- Principles and Practice of Oncology, Philadelphia. Lippincott-Williams & Wilkins. 2001: **917 -1018.**
13. Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W Jr, Byhardt R, Dar AR, Turrisi A 3rd. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117 (2): 358-64.
 14. Choy H, Akerley W, Safran H, Graziano S, Chung C, Williams T, Cole B, Kennedy. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Oncol.* 1998 Oct;16 (10): 3316–22.
 15. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, Emami B, Komaki R, Fisher B, Lee JS and Lawton C. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five radiation therapy oncology group (RTOG) trials sequential and / or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Oct 1;42(3):469–78.
 16. Perez CA, Brady LW; Halperin EC, Rupert K.Schmidtulrich. Principles and Practise of Radiation Oncology: Lippincott Williams-Wilkins, USA, 2004; 34–286.
 17. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized phase I-II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60,0 Gy to 79,2 Gy: possible survival benefit with 69,6 Gy infavorable patients with radiation therapy oncology group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of radiation therapy oncology group 83–11. *J Clin Oncol.* 1990 Sep;8 (9) :1543–55.
 18. Withers HR, Thames HD, Peters LJ. Differences in the fractionation response of acute and late responding tissues. In Karcher, KH. Kogelnik HD, Reinartz G eds. *Progress in Radio-Oncology II.* Raven Press, New York. 1982; 287–296.
 19. Withers HR, Peters LJ. Biologic aspects of radiation therapy. In Fletcher GH. ed. *Textbook of radiotherapy.* Philadelphia: Lea and Febiger, 1980. 3rd ed. 103–108.
 20. Law MP, Ahier RG. Vascular and epithelial damage in the lung of the mouse after x-rays or neutrons. *Radiat Res.* 1989 Jan; 117 (1): 128–44.
 21. Law MP. Radiation induced vascular injury and its relation to late effects on normal tissues. *Adv Radiat Biol* 1981; 9. 37.

22. Withers HR, Thames HD, Peters LJ. et al. Normal tissue radioresistance in clinical radiotherapy. In Fletcher, GH. Nervi C, Withers HR. eds. *Biological Bases and Clinical Implications of Tumor Radioresistance*. New York: Masson, 1983; 139–145.
23. Goldstein HM, LF Rogers and GH Fletcher. Radiological manifestations of radiation-induced injury to the normal upper gastrointestinal tract. *Radiology*. 1975. 117:135–138.
24. Lepke, RA and HI Lipshitz. Radiation-induced injury of the esophagus. *Radiology*. 1983. 148:375–378.
25. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, Emami B, Komaki R, Fisher B, Lee JS and Lawton C. 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: 469–78.
26. Ertekin MV, Uslu H, Karslioglu I, Ozbek E, Ozbek A. Effect of oral zinc supplementation on agents of oropharyngeal infection in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer. *Journal of International Medical Research*. Jul- Aug 2003; 31(4): 253–66
27. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfarò F, Villa S, Balzarini A, Bombardieri E, De Conno F. A randomized controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer*. 1998 May 15; 82(10): 1938–45.
28. Sabitha KE, Shyamaladevi CS. Oxidant and antioxidant activity changes in patients with oral cancer and treated with radiotherapy. *Oral Oncology* 1999; 35: 273–77.
29. Prasad AS, Kucuk O. Zinc in cancer prevention. *Cancer. Metast Rev* 2002; 21: 291–51.
30. Demorasi F, Bez C, Carrassi A. Prevention and treatment of chemo- and radiotherapy- induced oral mucositis. *Minerva Stomatol* 2002; 51: 173–186.
31. Seaman WB and LV Ackerman. The effect of radiation on the esophagus: a clinical and histologic study on the effects produced by the betatron. *Radiology* 1957. 68: 534–540.
32. Maguire P, Sibley G, Zhou S, Jamieson T, Light K, Antione P, Herndon JJ, Anscher M and Marks L. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal

- toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999. 45: 97–103.
33. Wermer-Wasik M, Pequignot E and Leeper D. Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of the irradiated esophagus: a multivariate analysis of patients with lung cancer treated with nonoperative therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000. 48:689–96.
 34. Bradley J, Deasy JO, Bentzen S, El-Naqa I. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiation therapy for lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004. 15;58(4):1106–13
 35. Pfeiffer P, Hansen O, Madsen EL, Prospective pilot study on the effect of sucralfate mouth-swishing in reducing stomatitis during radiotherapy of the oral cavity. *Acta Oncol* 1989; 27; 471 (39): 33-40.
 36. Franzen L, Henriksson T, Littbrand B, Zackrisson B. Effect of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck region. A double-blinding placebo controlled study. *Acta Oncol* 1995; 34; 219 (23): 43-48.
 37. Makkonen TA, Bostrom P, and Vilja P, Joensu H. Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation induced mucositis: a placebo controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:177 (82): 34-39.
 38. Epstein JB, Wong FL. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (3): 693-8.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

Sayı : B.30. ATA.0.01.00.05/06/

03.11.2009

Konu: Ortak Jüri Raporu

JÜRİ RAPORU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr. Sinan EZİRMİK 03.11.2009 tarihinde ihtisas süresini tamamlamıştır. Hazırlamış olduğu **“Toraks Radyoterapisi Uygulanan Hastalarda Oluşan Özefajitin Önlenmesinde Sukralfat Ve Çinko Sulfatın Birlikte veya Ayrı Kullanımının Etkisi: Randomize ve Kontrollü Bir Çalışma”** konulu uzmanlık tezi jüri üyeleri tarafından incelenmiştir.

Yapılan görüşmede adı geçen tezi ihtisas tezi olarak yeterli olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç.Dr. M.Vecdi ERTEKİN
Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof. Dr.Salim Başol TEKİN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğr.Üy
ÜYE

Prof. Dr. Nihat OKÇU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğr.Üy.
ÜYE

Prof. Dr.Akın LEVENT
Radyodiagnostik Anabilim dalı Öğr.Üy.
ÜYE

Prof. Dr. Erhan VAROĞLU
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğr.Üy.
ÜYE