

## EPİDERMOİD AKCİĞER KANSERİNDE ARTERİYEL OKSİJEN İÇERİĞİNİN TÜRÖRÜN RADYOTERAPİYE OLAN YANITINA ETKİSİ

Ergun TOZKOPARAN \*, İsmail YÜKSEKOL\*, Metin ÖZKAN\*, Erkan BOZKANAT\*\*, Ömer DENİZ\*\*, Faruk ÇİFTÇİ\*\*, Arzu BALKAN\*, Sema SAVCI\*\*\*, Necmettin DEMİRCİ\*

\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Etlik, ANKARA

\*\* GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Acıbadem-İSTANBUL

\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, ANKARA

### ÖZET

Son zamanlarda insan tümörlerinde radyasyona dirençli hipoksik hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Aneminin de çeşitli tümörlerin radyoterapisinde önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Bunun olası bir mekanizması, kanın azalmış oksijen taşıma kapasitesi sonucunda, tümör dokusundaki hipoksik hücre oranının artması olabilir. Arteriyel oksijen içeriğinin ( $CaO_2$ ) dokulara kapillerlerle taşınan aktüel oksijen hacmini yansıttığı kabul edilir. Bu çalışmada  $CaO_2$ , arterial oksijen saturasyonu ( $SaO_2$ ), parsiyel arteriyel oksijen basıncı ( $PaO_2$ ) ve hemoglobin düzeyinin epidermoid hücreli akciğer kanserlerinde radyoterapi sonrası tümör regresyonuyla olan ilişkisini araştırmak amaçlandı. Radikal radyoterapi uygulanan 27 epidermoid bronş kanserli hasta çalışmaya alındı. Radyoterapi sonrasındaki tümör regresyonu tümör alanındaki gerilemenin oranı olarak ölçüldü. Tedavi öncesi  $CaO_2$ ,  $SaO_2$ ,  $PaO_2$  ve hemoglobin düzeyi ile tümör regresyonu arasında anlamlı korelasyon saptandı. (Sırasıyla;  $r = 0.766, p < 0.001$ ;  $r = 0.891, p < 0.001$ ;  $r = 0.859, p < 0.001$ ;  $r = 0.529, p < 0.01$ )

Aktüel doku oksijenasyonunun bir göstergesi olan  $CaO_2$ , hemoglobine göre tümör regresyonuyla daha fazla korelasyon göstermiştir. Bu doku hipoksisinin radyoterapiye olan dirençte etkili olduğunu indirekt olarak gösterir.

**Anahtar Kelimeler:** akciğer kanseri, arteriyel oksijen içeriği, radyoterapi, tümör yanıtı

(Solunum 2003;5:100-104)

### SUMMARY

#### The Effect of Arterial Oxygen Content on Tumor Response to Radiotherapy in Epidermoid Lung Cancer

The existence of radiation resistant hypoxic cells has recently been demonstrated in human tumor tissues. Anemia is also known to be a significant prognostic factor for the radiotherapy of various tumors. This is possibly related to the increased ratio of hypoxic cells in tumor tissue due to diminished oxygen transport capacity of blood. Arterial oxygen content ( $CaO_2$ ) is believed to reflect the actual oxygen volume transported by capillaries to the tissues.

In this study, we aimed to investigate the relationship between postradiotherapy tumor regression in epidermoid lung cancer and  $CaO_2$ , arterial oxygen saturation ( $SaO_2$ ), partial arterial oxygen pressure ( $PaO_2$ ) and hemoglobin (Hb) level. Radiotherapy applied twenty-seven patients with epidermoid lung cancer were enrolled in the study. Postradiotherapy tumor regression was calculated as a ratio of change in the tumor area.  $CaO_2$ , an actual indicator of tissue oxygenation, showed more correlation in tumor regression than hemoglobin. This indirectly reveals that tissue hypoxia is effective on tumor resistance to irradiation.

**Key words:** Arterial oxygen content, lung cancer, radiotherapy, tumor response

(Solunum 2003;5:100-104)

**Yazışma adresi:** Ergun TOZKOPARAN, GATA Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 06010 Etlik/ Ankara

Tel: (0312) 304 44 10 / Fax: (0312) 304 2010

e-posta: dretozkoparan@yahoo.com

Toraks Derneği 1. Kongresinde (1996/ Ürgüp) sözel sunum olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Deneysel hayvan tümörlerinde, doku hipoksisi nedeniyle radyasyona dirençli hücrelerin varlığı bilinmektedir. Son 10 yıldır, insan tümörlerinde de bu tür hipoksik hücrelerin varlığı indirekt kanıtlarla gösterilmiştir. Urtasun ve arkadaşları<sup>(1)</sup> radyoaktif mizonidazol kullanarak insan tümör dokusunda hipoksik hücreleri göstermiştir.

Ayrıca, malign tümörlerin radyoterapisinde aneminin önemli bir prognostik faktör olduğu da iyi bilinmektedir<sup>(2)</sup>. Bunun olası bir mekanizması, anemik hastalarda kanın azalmış oksijen taşıma kapasitesi nedeniyle tümör dokusundaki hipoksik hücre oranındaki artış olabilir. Bazı hayvan çalışmalarında bu hipotezi destekleyen bulgular elde edilmiştir<sup>(3)</sup>.

Tümörün radyasyona olan yanıtını etkileyebilecek diğer bir faktör, solunum fonksiyonudur. Yapılan çalışmalarda radyasyon sonrası tümör dokusundaki büyüme gecikmesinin tümör oksijenasyonu ve anemiden etkilendiği gösterilmiştir<sup>(3-5)</sup>. Literatürde PaO<sub>2</sub> ile tümörün radyasyona olan yanıtını inceleyen çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada, yassı epitel hücreli akciğer kanserli olgularda radyoterapiye tümör yanıtının değerlendirilmesinde arteriyel oksijen içeriğinin (Arterial Oxygen Content CaO<sub>2</sub>) hemoglobin (Hb) düzeyine göre daha önemli bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır<sup>(7)</sup>. Başka bir çalışmada ise oral skuamoz hücreli kanserlerde CaO<sub>2</sub> nin tümörün radyoterapi yanıtının öngörülmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir<sup>(8)</sup>. Periferik dokulara kapillerlerle taşınan aktüel oksijen hacmini yansıttığı kabul edilen arteriyel oksijen aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$CaO_2 = (1.34 \times Hb \times SaO_2) + (0.003 \times PaO_2)$$

Formülden de anlaşılacağı gibi CaO<sub>2</sub> düzeyini Hb, SaO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> belirler. Bu çalışmada epidermoid hücreli akciğer kanserli olgularda radyoterapi sonrası tümör regresyonuyla CaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> ve Hb arasındaki ilişki incelendi.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 1995 ve Mart 1996 ayları arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göğüs Hastalıkları AD kliniğinde tanı konan ve Radyasyon Onkolojisi AD kliniğinde Radikal radyoterapi uygulanan 4'ü kadın 26'sı erkek toplam 30 epidermoid bronş kanserli olgu çalışmaya alındı. Yaşları 44-73 arasında (ortalaması 58.7) olan hastaların hepsinde radyoterapi öncesi rutin biyokimyasal analizler,

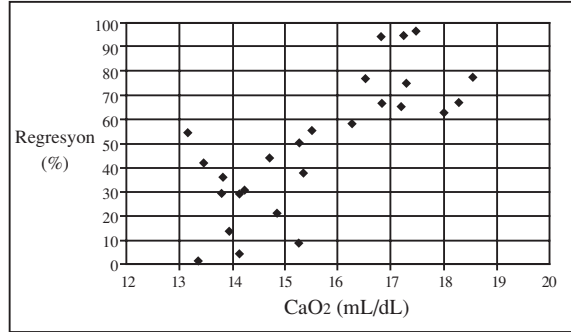
hemogram, arter kan gazları analizi yapıldı. Bütün hastalar fiberoptik bronkoskopi, kemik sintigrafisi, batin, beyin ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularına göre evrelendirildi. Beş hasta Evre IIIa, 25 hasta Evre IIIb, olarak değerlendirildi. Evre IIIa olguların hepsi T1-3 düzeyinde tümöral invazyon ve N2 düzeyinde nodal tutulumu olan hastalardı. Bu olgulara, biri operasyon önerisini kabul etmediğinden; biri eşlik eden iskemik kalp hastalığı nedeniyle üçü ise postoperatif solunum fonksiyonları hesaplamasında pnömonektomiye tolere edemeyeceği değerlendirilerek cerrahi tedavi uygulanmadı. Evre IIIb olguların 6'sı N3, 19'u T4 tutumluydu. Hastaların hiç birisine çalışma öncesi ve çalışma sonlanıncaya kadar kemoterapi yapılmadı ve kan transfüzyonu uygulanmadı. Çalışma sonlandırıldıktan sonra olgular Tıbbi Onkoloji kliniğince takip edilerek gerekli görülenlere kemoterapi yapıldı. Olguların hepsine 5686 cGy eşdeğeri radyoterapi uygulandı. Tümör alanı, tedavi öncesi akciğer radyogramlarında en geniş yarı çap ile ona dik gelen çapın çarpımıyla hesaplandı. Özellikle mediasten komşuluğu olan tümörlerde, tümör alanının hesaplanmasında BT kullanıldı. Daha sonra tümörde maksimum regresyon saptanıncaya kadar 3 ay boyunca her ay PA akciğer grafileri alındı. Gerekli görülen olgularda BT kullanıldı. Radyoterapi sonrası maksimum tümör regresyonu, tümör alanındaki küçülmenin yüzdesi hesaplanarak belirlendi. Radyasyon pnömoniti gelişmesi nedeniyle 3 hastada BT alınmasına rağmen radyoterapi sonrası tümör alanı belirlenemedi. Bu olgular değerlendirme dışı bırakıldı. Tümördeki maksimum gerilemenin yüzdesi ile CaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> ve Hb arasındaki ilişki SPSS(10.0) programında spearsman's testi ile korelasyon katsayıları hesaplanarak incelendi. Çalışmamızda epidermoid bronş kanserlerinde radyoterapinin radyolojik yanıtının yukarıda söz edilen parametrelerle ilişkisi incelenmesi amaçlandığından radyoterapi sonrası patolojik inceleme yapılmadı.

## BULGULAR

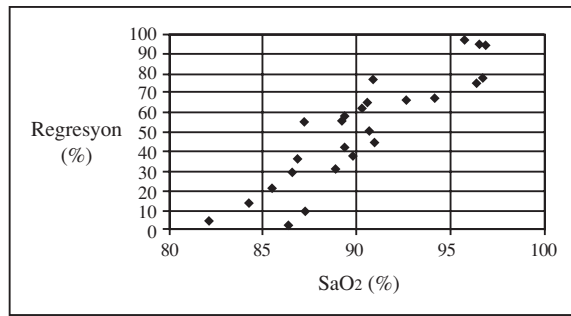
Yirmi yedi hastanın 15'inde tümör regresyonu % 50'nin üzerindeydi. Değerlendirmeye alınan 27 hastanın 12'sinde ise % 50 nin altında, 12 hastada % 50-89 arası; 3'ünde % 90'dan fazla tümör regresyonu saptandı. Tedavi öncesi tümör boyutlarıyla, tümördeki gerileme arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Bu nedenle hastalar tümör boyutlarına göre sınıflandırılmadılar. Tümör regresyonuyla CaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> ve Hb arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (Tablo I-IV). Tümör alanındaki maksimum regresyon ile CaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>

ve Hb arasındaki korelasyon katsayıları sırasıyla 0.766 ( $p<0.001$ ), 0.891( $p<0.001$ ), 0.859( $p<0.001$ ) ve 0.529 ( $p<0.01$ ) olarak bulundu (Tablo V).

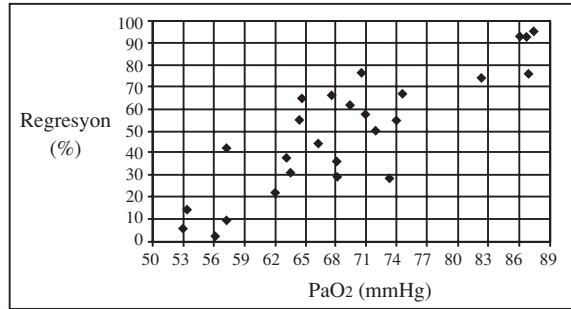
**Tablo I:** Tümör regresyonu ile arteriyel oksijen içeriği (CaO<sub>2</sub>) arasındaki ilişki



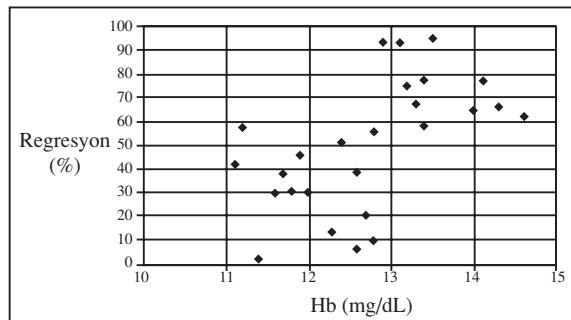
**Tablo II:** Tümör regresyonu ile SaO<sub>2</sub> arasındaki ilişkisi



**Tablo III:** Tümör regresyonu ile PaO<sub>2</sub> arasındaki ilişki



**Tablo IV:** Tümör regresyonu ile hemoglobin düzeyi arasındaki ilişki



**Tablo V:** Tümör regresyonu ile CaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> ve Hb düzeyleri arasındaki korelasyon

Parametre	Korelasyon Katsayısı	p Değeri
CaO <sub>2</sub>	0.766	<0.001
SaO <sub>2</sub>	0.891	<0.001
PaO <sub>2</sub>	0.859	<0.001
Hb	0.529	<0.01

## TARTIŞMA

Baş, boyun, serviks ve mesane tümörlerinde aneminin önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir<sup>(2,5,9)</sup>. Bunun olası bir açıklaması, düşük Hb düzeyi nedeniyle tümör oksijenasyonunun azalmasıdır<sup>(6,7,10)</sup>. Tümör dokusunun az oksijenlenmesi iyonizan radyasyon ile oluşan sitotoksik serbest oksijen radikallerinin doku konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Böylelikle tümör kitlesinin küçülme hızı yavaşlar. Genellikle solunum fonksiyonları normal olan bu hastalarda CaO<sub>2</sub> sadece Hb deki değişikliklerden etkilenmektedir. Ancak akciğer hastalığı olan ve solunum fonksiyonları bozulan hastalarda SaO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> de CaO<sub>2</sub> değerini değiştirebilmektedir. Ayrıca Hb sadece kanın O<sub>2</sub> taşıma kapasitesinin bir göstergesi olabilir. Halbuki CaO<sub>2</sub> kapillerlerle dokulara taşınan aktüel O<sub>2</sub> hacmini yansıtır. Çalışmamızda CaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> ve Hb düzeyinin epidermoid bronkojenik karsinomlu hastalarda radyoterapi sonrası tümör alanındaki gerileme üzerine etkisi gösterilmiştir. Tümör regresyonu ile en fazla korelasyon gösteren parametre SaO<sub>2</sub> dir. Daha sonra sırasıyla PaO<sub>2</sub>, CaO<sub>2</sub> ve Hb gelmektedir. Bununla beraber çalışma grubunun sadece epidermoid kanserlerden oluşması, evre IV olguları içermemesi bulgularımıza dayanarak tüm akciğer kanserleri için genel bir yargı çıkarılmasını tam olanaklı kılmamaktadır. Bizim tarayabildiğimiz kadarıyla literatürde akciğer kanserli olgularda radyoterapi sonrası tümör yanıtıyla CaO<sub>2</sub> arasındaki ilişkiyi inceleyen 2 çalışma vardır<sup>(7,11)</sup>. Bu alanda ilk çalışmayı Japonya Kyoto üniversitesinden Sasai ve arkadaşları yapmışlardır<sup>(7)</sup>. Kırk altı olguluk serilerinde araştırmacılar, sunulan bu çalışmadakine benzer sonuçlar elde etmişlerdir. O çalışmada tümör regresyonu ile en fazla CaO<sub>2</sub> daha sonra sırasıyla PaO<sub>2</sub> ve Hb düzeyi korelasyon göstermiştir. SaO<sub>2</sub>'nin tümör regresyonu ile olan ilişkisi belirtilmemiştir. Hong ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmada ise 141 küçük hücreli olmayan akciğer, baş ve boyun tümürlü olguda genel olarak akciğer

fonksiyonlarının radyoterapinin akut morbiditesi ve tümör regresyonuna olan etkisi incelenmiştir<sup>(11)</sup>. Hong'un çalışmasında CaO<sub>2</sub> dahil diğer akciğer fonksiyonlarının tümör regresyonuna etkisi olmadığı ileri sürülmüştür. Shintai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada<sup>(8)</sup> ise oral skuamoz hücreli kanserlerde tümörün preoperatif uygulanan radyoterapiye olan yanıtının CaO<sub>2</sub> ile önceden tahmin edilebileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamız ile Sasai ve arkadaşlarının çalışmasında ortak olarak CaO<sub>2</sub> nin Hb' ne göre tümör regresyonuyla daha anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Hong ve arkadaşlarının<sup>(11)</sup> çalışmasındaki bulgular bizim bulgularımızla çelişmektedir. O çalışmada hastalar CaO<sub>2</sub> değerlerine göre 19 mL/dL nin üzerinde, 16-19mL/dL arasında ve 16mL/dL'nin altında olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Buna göre 54 küçük hücreli olmayan akciğer kanserli olgunun sadece 2'sinde SaO<sub>2</sub> % 90'ın ve 9'unda CaO<sub>2</sub> 16mL/dL'nin yani normal sınırların altındaydı. Bu değerlerle yapılan istatistiksel analizin çok sağlıklı olması beklenemez. Diğer bir nokta ise Hong çalışmasında hastaları radyoterapiyle tümörü kontrol altına alınanlar ve alınmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmış, tümör regresyonunu kantitatif olarak belirtmemiştir. Bu nedenlerden dolayı Hong ve arkadaşlarının ileri sürdüğü "akciğer kanserli olgularda CaO<sub>2</sub> nin tümörün radyoterapiye olan yanıtını etkilemediği" görüşüne katılmak olanaklı değildir. Yukarıda belirtildiği gibi Sasai ve arkadaşlarının 42 olguluk çalışması ve 27 olguluk sunulan bu çalışmada CaO<sub>2</sub> tümör regresyonuyla istatistiksel olarak son derece anlamlı korelasyon göstermektedir. Ayrıca Shintai ve arkadaşlarının oral skuamoz hücreli kanserli hastalarda yaptıkları çalışma da bizim bulgularımızı destekler niteliktedir<sup>(8)</sup>.

İnsan tümörlerinde hipoksik hücrelerin varlığı artık tam olarak bilinmektedir<sup>(12)</sup>. Tümör dokusundaki hipoksik hücre oranının artması radyoterapiye olan rezistansın majör nedeni olarak kabul edilmektedir<sup>(10)</sup>. Bununla beraber hipoksi DNA replikasyonunu hızlandırmakta; böylelikle tümörün metastaz ve progresyon olasılığını da arttırmaktadır<sup>(6)</sup>. Ayrıca tümörün kemoterapötik ajanlara olan rezistansında da hipoksik hücrelerin katkısı olabilir<sup>(10)</sup>.

Doku hipoksisinin bu etkisini ortadan kaldırmak ve tümörün radyasyona olan duyarlılığını arttırmak amacıyla çeşitli yöntemler denenmiştir. Bunlar arasında imidazol gibi kimyasal ışın duyarlılaştırıcıların yanı sıra hiperbarik oksijen uygulaması vardır<sup>(13,14)</sup>. Yapılan bir çalışmada normobarik oksijen uygulamasının imidazolden daha fazla radyasyonun etkisini arttırdığı gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. Her ne kadar bu konuda çok tatminkar

sonuçlar içeren çalışmalar yoksa da hiperbarik oksijen ortamı radyoterapinin tümör üzerine etkisini artırıyor görünmektedir.

Bu çalışmada radyoterapi uygulanan epidermoid akciğer kanserli olgularda aktüel doku oksijenlenmesinin bir göstergesi olan CaO<sub>2</sub>'nin anlamlı bir prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur. Tümörlerin radyasyona olan direncinin yanı sıra kemoterapötik ajanlara olan direncinde de CaO<sub>2</sub>'nin etkili olup olmadığı ve bu direnç(ler)in ortadan kaldırılmasında hiperbarik oksijen uygulaması veya kemoterapi gibi alternatif tedavi yöntemlerinin önerilebilmesi yeni çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Urtasun RC, Chapman JD, Raleigh JA ve ark. Binding of 3H-misonidazole to solid human tumors as a measure of tumor hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1263-1267.
2. Becker A, Stadler P, Lavey RS ve ark. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:459-466.
3. Caplin DJ, Durand RE, Olive PL. Acute hypoxia in tumors: implications for modifiers of radiation effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1279-1282.
4. Fyles AW, Milosevic M, Wong R ve ark. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1998;48:149-156.
5. Harrison BL, Chadha M, Hill RJ ve ark. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *The Oncologist* 2002;7:492-508.
6. Young SD, Marshall RS, Hill RP. Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:9533-9537.
7. Sasai K, Ono K, Hiaroka M ve ark. The effect of arterial oxygen content on the results of radiation therapy for epidermoid bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1477-1481.
8. Shintai S, Terakado N, Alcalde RE, ve ark. The influence of blood arterial oxygen condition on the tumor response to preoperative radiation therapy in oral cancer patients. *Oncol Rep* 2001;8:99-102.
9. Poskitt TR. Radiation therapy and the role of red blood cell transfusion. *Cancer Invest* 1987;5:231-236.
10. Moulder JE, Rockwell S. Tumor hypoxia: Its impact on cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev* 1987;5:313-341.
11. Hong A, Dische S, Saunders MI ve ark. Lung function and radiation response. *Br J Radiol* 1991;64:1134-1139.
12. Franko AJ, Koch CJ, Garrecht BM ve ark. Oxygen dependence of binding misonidasol to rodent and human tumors in vitro.

- Cancer Res 1987;47:5367-5376.
13. Sealy R, Jacops P, Wood L ve ark. The treatment of tumors by the induction of anemia and irradiation in hyperbaric oxygen. Cancer 1989;64:646-652.
14. Kiseleva ES, Dar'ialova SL, Kvasov ve ark. Use of radiomodifiers during radiotherapy of patients with malignant tumors. Med Radio Mosk 1986;31:17-21 (Özet).
15. Hong A, Rojas A, Dische S. Normobaric oxygen as a sensitizer of hypoxic tumor cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16:1097-1099.

Asya Pasifik  
Kongresi'yle ilgili bilgileri  
**[www.apcdc2003.org](http://www.apcdc2003.org)**  
adresinden öğrenebilirsiniz