

Baş Boyun Karsinomlu Hastalarda Amifostin Uygulanması

Amifostine Administration in Patients with Head and Neck Carcinomas

Nüket Sarıhanlı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Adana

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Amifostinin akut radyoterapi toksisitesi üzerine olan etkisi ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 48 baş-boyun karsinomlu hasta çalışmaya alındı. 24 hastaya Amifostin verilirken 24 hastaya uygulanmadı. Konvansiyonel fraksiyonel radyoterapiden 15 dakika önce 150 cc izotonik NaCl içine 300 mg/m², ye Amifostin 15 dakika süresince intra venöz uygulandı. Median total tümör dozu 68 (60-70) Gy idi. Akut toksisite EORTC/RTOG kriterlerine göre değerlendirildi. Takip süresi 7 aydır.

Bulgular: Amifostine uygulanan ve uygulanmayan gruplarda Grade 1-2 ve Gr 3 mukozit oranları sırasıyla %50, %12.3'e %58.3, %16.6, Gr 1-2 ve Gr 3 dermatit %45.8, %20.8'e %54.1. %20.8, Gr1-2 ve Gr3 disfaji oranları ise her iki grupta %45.8 ve %12.5 idi. Gr 1-2 ve Gr 3 kserostomi ise %66.6, %20.8'e %75, %25 bulundu. Her iki grupta istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: 300 mg/m² Amifostin uygulanması tolerabl bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapinin akut yan etkileri, Baş-boyun karsinomu, Amifostin

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the effects of Amifostine on acute radiotherapy effects and tolerability.

Materials and Methods: 48 patients with head and neck carcinoma were included in the study. Amifostine was applied to 24 patients out of 48 patients. 300 mg/m² Amifostin in 150 cc NaCl was given during 15 minutes via intra venous injection for 15 minutes before each conventional fraction of radiotherapy. Median total tumor was 68 (60-70) Gy. Median follow up is 7 months. Radiotherapy-related acute morbidity was scored according to EORTC/RTOG acute morbidity scoring criteria.

Results: Grade 1-2 and Gr 3 mucositis, 50%, 12.5%' e 58.3%, 16.6%, Gr1-2 dermatitis 45.8%, 20.8%'e 54.1%, 20.8%. Gr 1-2 and Gr3 dysphagia 45.8% and 12.5% have been found in both groups. Grade 1-2 and grade 3 xerostomia 66.6%, 20.8%' e 75%, 25% were observed. In terms of statistic there weren't any significant differences determined in both groups.

Conclusion: 300 mg/m² Amifostine has been found tolerable.

Key Words: Acute side effects of radiotherapy, Head and neck carcinomas, Amifostine

Giriş

Dünyada her yıl yarım milyon skuamöz hücreli baş-boyun karsinomuna tanı konmaktadır (1). Baş-boyun bölgesi tümörlerine uygulanan radyoterapi (RT), akut ve kronik kserostomi ve akut mukozite neden olur. Bir organik thiophosphate bileşiği olan Amifostine (AMF)' in tümör dokusunu korumadan normal dokuları sitotoksik ajanlara karşı koruduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bir ön ilaç olan AMF, hedef dokulardaki membrane alkalın fosfatase tarafından defosforile

edilerek serbest thiol deriveleri şeklinde aktif metabolitlerine çevrilir. AMF' in aktif metabolitinin yüksek oranda tükrük bezinde birikmesinin oral toksisiteyi azalttığını, diş ve ağız sağlığını koruduğunu, beslenme, uyku gibi aktiviteleri iyileştirdiğini bildiren çalışmalar yapılmıştır (2-4).

Bu çalışmada, baş-boyun karsinomlu olgularımızda İntra venöz (i.v.) yolla uygulanan 300 mg/m² AMF'nin tolerabilite ve etkinlik değerlendirilmesinin yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde tedavi gören baş boyun tümürlü 48 hasta alındı. Hastaların 24'üne radyoterapi (RT) ile birlikte Amifostine (AMF) uygulandı (AMF+RT grubu). 24 hastaya ise sadece radyoterapi uygulanarak kontrol grubu olarak değerlendirildi (RT grubu).

Kanser Lokalizasyon; AMF+RT grubundaki hastaların 10'u nazofarenks, 4'ü nazal kavite, 4'ü supraglottik larenks, 4'ü maksiler sinüs, 2 si dil lokalizasyonlu iken RT grubunda hastaların 10'u nazofarenks, 1'i nazal kavite, 7'si supraglottik larenks, 3'ü maksiler sinüs, 3'ü dil lokalizasyonlu idi.

Kanser Tiplerinin Histolojik Özellikleri; AMF+RT grubundaki hastaların 18'i skuamöz, 5'i indifferansie, 1'i adenoid kistik karsinomlu iken RT grubundaki hastaların 17'si skuamöz, 5'i indifferansie, 2'si adenoid papiller tip karsinomlu idiler.

Radyoterapi Uygulaması; Co 60 megavoltaj ile SSD (source to skin distance)= 80 cm'de karşılıklı paralel yan ve/veya ön sahalarından konvansiyonel RT şeması uygulandı. Hastalara supin pozisyonu verildi. Hastaların immobilizasyonu termoplastik maske ile sağlandı. Tüm hastaların tedavi planlamasında Bilgisayarlı tomografi kullanıldı. Öncelikle tümör alanı ve üst servikal lenf nodları her iki paralel yan alandan, alt boyun ve SCF (supra klavikuler fossa)' ye ön alandan RT verilmesi planlandı.

Dışlama Kriterleri; Çalışmaya kemoterapi alan, uzak metastazı bulunan, karnofsky performans skoru % 60'ın altında olanlar ve daha önce baş boyun bölgesine RT alanlar alınmadı.

Amifostine Uygulanması; AMF+RT grubundaki hastalara konvansiyonel fraksiyone RT'den 15 dakika önce 150 cc izotonik NaCl içinde 300 mg/m² Amifostine 15 dakika süresince kısa infüzyon şeklinde i.v uygulandı. Tüm hastalara profilaktik antiemetik (Granisetron HCL) i.v bolus şeklinde verildi. Akut toksisite EORTC/RTOG kriterlerine göre haftada bir değerlendirildi. Tüm hastalara fiziksel muayene, tam kan sayımı biyokimyasal testler de haftada bir defa yapıldı. Tüm hastalara uygulanacak tedavi hakkında bilgi verildi ve onayları alındı.

Veri Analizi: Verilerin analizinde SPSS 19.0 (İllinois, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Demografik verilerin ve gruplar arasındaki sıklığın karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı, Her iki

gruptaki verilerin birbirleri ile karşılaştırılmasında dağılım şekillerine göre T testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi.

Bulgular

Hastalar ve Tedavi Özellikleri; AMF+RT grubunda ortalama yaş 60 ve hastaların 22 (%91.6) si erkek iken, RT grubunda ortalama yaş 58, hastaların 21 (%87.5) i erkek idi. Her iki grupta yaş ve cins yönünden istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$) AMF+RT grubunda ortalama tedavi süresi 35 gün (min-max:25-40 gün), RT grubunda 33 gün (min-max:20-39 gün) idi. Radikal operasyon ± boyun diseksiyonu geçiren hasta sayısı AMF+RT grubunda 14 (%58), RT grubunda ise 13 (%54.6) idi. Dolayısıyla AMF+RT grubunda 14 (%58), RT grubunda 13 (%54.6) hastaya post-op RT uygulandı.

Hastalık Evresi Açısından ise; AMF+RT grubunda evre I-II de bulunan hastaların sayısı 3, evre III-IV de bulunanların 21 iken RT grubunda evre I-II de bulunan hastaların sayısı 4, evre III-IV de bulunanların sayısı ise 20 idi. Her iki grupta uygulanan toplam RT dozu, cerrahi sonrası verilen RT dozu, kanser lokalizasyonu, evre, histolojik yip açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Her iki grupta parotis hacminin 3/4 'ü tedavi sahasına girmişti ve parotis bezinin aldığı radyasyon doz miktarı 40 Gy ve üzerindeydi.

Akut radyoterapi toksisitesi olan mukozit, dermatit, disfaji ve kserostomi derceleri değerlendirildiğinde AMF+RT grubunda Grade (Gr) I-II mukozitli hasta sayısı 12 (%50), Gr III mukozitli hasta sayısı 3 (%12.5) iken RT kolunda Gr I-II mukozitli hasta sayısı 14 (%58.3) Gr III mukozitli hasta sayısı ise 4 (%16.6) idi. AMF+RT grubunda Gr I-II dermatit gelişen hasta sayısı 11 (%45.8), Gr III dermatitli hasta sayısı 5 (%20.8) iken RT kolunda Gr I-II dermatitli hasta sayısı 13 (%54.1), Gr-III dermatitli hasta sayısı ise 5 (%20.8) idi. Disfaji açısından değerlendirildiğinde ise AMF+RT grubu ile RT grupları arasında Gr I-II disfajili hasta sayısı 11 (%45.8), ile Gr III disfajili hasta sayısı 3 (%12.5) aynı bulundu.

Kserostomi değerlendirmesinde ise AMF+RT grubunda Gr I-II kserostomili hasta sayısı 16 (%66.6), Gr III kserostomili hasta sayısı 5 (%20.8) iken RT grubundaki hastaların 18 (%75) inde Gr I-II, 6 (%25) sında ise Gr III kserostomi gelişti (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1. Olguların , hastalıkların ve uygulanan tedavinin özellikleri

Hastaların Özellikleri	AMF+RT Grubu	RT grubu
Toplam Hasta Sayısı	n=24	n=24
Erkek/Kadın	n=22/2 %9.09	n=21/3 %9.52
Ortalama yaş	n=60	n=58
Nazofarenks ca	n=10 %41.6	n=10 %41.6
Nazal kavite ca	n=4 %16.6	n=1 %4.16
Supraglottik larenks	n=4 %16.6	n=7 %29.16
Maksiler sinüs ca	n=4 %16.6	n=7 %29.16
Dil ca	n=2 %8.33	n=3 %12.5
Skuamöz hücreli ca	n=18 %75	n=17 %70.8
Adenoid kistik ca	n=1 %4.16	n=-
Adenoid papiller ca	n=-	n=2 %8.33
İnopere	n=10 %41.6	n=11 %45.8
Radikal operasyon	n=14 %58.3	n=10 %41.6
Ortalama RT dozu	n=68 Gy	n=68 Gy

n=Olgu sayısı ca=Karsinom

Tablo 2. Amifostin Radyoterapi grubu ile kontrol grubunun akut radyoterapi yan etkilerinin karşılaştırılması

RT Akut yan etkiler	AMF+RT grubu	RT grubu
Mukozit Gr:1-2	n=12 (%50)	n=14 (%58.3)
Gr:3	n=3 (%12.5)	n=4 (%16.6)
Dermatit Gr:1-2	n=11 (%45.8)	n=13 (%54.1)
Gr:3	n=5 (%20.8)	n=5 (%20.8)
Disfaji Gr:1-2	n=11 (%45.8)	n=11 (%45.8)
Gr:3	n=3 (%12.5)	n=3 (12.5)
Kserostomi Gr:1-2	n=16 (%66.6)	n=18 (%75)
Gr:3	n=5 (%20.8)	n=6 (%25)

Her iki kolda radyoterapinin akut toksisiteleri mukozit, dermatit, disfaji ve kserostomi dereceleri arasında istatistiksel önemli fark bulunamadı ($p>0.05$). Amifostinin cilt reaksiyonları, yutma güçlüğü, mukozit ve kserostomi gelişmesini engellemediği görüldü. Ancak kserostomi kontrolünde geç yan etkilerinin değerlendirilmesi yapılmadı. Amifostinin tolerabilite tayininde ise hastalar gelişen yorgunluk-güçsüzlük, bulantı, anemi, trombositopeni, leukopeni, hipokalsemi ve semptomatik hipotansiyon açısından değerlendirildi. AMF+RT grubunda 16(%66.6) hastada yorgunluk-güçsüzlük görülürken RT kolunda bu sayı 15(%25) idi. AMF+RT grubunda, bulantı ve hipokalsemi gelişen hasta sayıları sırasıyla 6(%25) ve 8(%33.3) iken RT grubunda bu sayılar 5(%20.8) ve 8(%33.3) olarak bulundu.

Anemi ve trombositopeni her iki grupta görülmezken AMF+RT grubunda GrI leukopeni 5(%20.8) hastada, RT grubunda ise 4(%16.6) hastada görülürken her iki grupta da GrII leukopeni gelişen hasta sayısı 2(%8.3) olarak bulundu (Tablo 3).

Hastalarda yorgunluk-güçsüzlük, bulantı, hipokalsemi, leukopeni gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Her iki grupta da yorgunluk-güçsüzlük en fazla görülen şikayetlerdi. Yine her iki grupta semptomatik hipotansiyon gözlenmedi.

Ortalama takip süresi 7 aydır. Bu takip sürecinde hiçbir hastada lokal progresyon veya uzak metastaz görülmedi.

Tablo 3. Amifostin advers etkilerinin amifostin radyoterapi grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Amifostine Advers etkileri	AMF+RT grubu	RT grubu
Yorgunluk-güçsüzlük	n=16(%66.6)	n=15(%62.5)
Bulantı	n=6(%25)	n=5(20.8)
Hipokalsemi	n=8(%33.3)	n=8(%33.3)
Anemi	n=-	n=-
Trombositopeni	n=-	n=-
Leukopeni Gr:1	n=5(%20.8)	n=4(%16.6)
Gr:2	n=2(%8.3)	n=2(%8.3)

Tartışma

Uzun süreden beri araştırmacılar AMF' in toksisitesini ve yeterli etki düzeyini belirleyebilmek için çeşitli araştırmalar yapmışlardır. Bu araştırmaların çoğunda, RT ve radyokemoterapide AMF' in akut ve geç toksisiteyi anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (3,4,6,7).

Duke Üniversitesinin yaptığı Faz 3 randomize çalışmada, 200 mg/m² ye i.v. uygulanan AMF' in, Gr≥2 kronik kserostomiye %57' den % 34'e anlamlı olarak azalttığı, mukozite etkisinin olmayıp bulantı, kusma ve alerjik reaksiyonların sık olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte subgrup analizlerinde, küçük alanlı tedavi uygulanan hastalarda, mukozayı koruyucu etkisi gözlenmiştir (8).

Hacettepe Üniversitesi, 250-300 mg/gün i.v. AMF uygulanmasında yan etki oranlarını Gr 1-2 mukozit %37.5, Gr 1 kserostomi %46.9, Gr 2kserostomi %53, bulantı %75, kusma %40 olarak verilmiştir (9).

Takahashi ve ark. (10) tükrük bezi fonksiyonlarının AMF uyguladıkları hasta grubunun %44' ünde, kontrol grubunun %13' ünde korunduğunu, Ga 67 sitrat kullanarak gözlemişlerdir.

Altman ve ark. (11) 500 mg AMF uyguladığı çalışmada, Gr 3-4 mukozit görülmediği ve RT' ye ortalama 6,5 gün ara verildiği, kontrol grubu olarak kullanılan retrospektif hasta serisinde ise Gr 3-4 mukozit nedeniyle RT'ye ortalama 16,5 gün ara verildiği ve bu karşılaştırma ile AMF'in hem ciddi mukoziti ortadan kaldırdığı hem de RT'ye ara verilme gereksinimini azalttığı sonucuna varılmıştır.

Schonelas'ın (12) AMF'i 500 mg i.v. uyguladığı çalışmada, kontrol grubunda %35-40 oranında görülen Gr 3-4 mukozit ve kserostomi, amifostin kolunda saptanmazken; Uludağ Üniversitesi benzer doz uygulamasında, mukozit görünme oranını

%17.6 ve ortalama ara verme süresini %17.6 gün olarak bildirilmiştir (13).

Koukoris ve ark. (14) Faz 2 çalışmasında, alışıldık uygulamadan farklı olarak 500 mg AMF' in subkutan uygulanmasının tolerabl olduğunu, faringeal,özefajyal ve rektal mukozitte önemli derecede azalma sağlandığını bildirilmiştir.

Son olarak Jundang Gu (15) arkadaşları 1167 baş-boyun tümörlü RT uygulanan hastaların kontrollü randomize meta analiz sonuçlarına göre AMF nin önemli oranda Gr 3-4 mukoziti azalttığı (p<0.00001), Gr 2-4 akut kserostomi ve geç kserostomi ve Gr 3-4 disfaji (p<0.0001) bulunmuştur. Ancak subgrup analizde; (Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanan hastalarda) Gr 3-4 mukozit, Gr 2-4 kserostomi, Gr 3-4 disfaji' nin azalmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Placebo ile karşılaştırıldığında AMF complet response (p<0.76), parsiyel response (p<0.66) bulguları ile tümör koruyucu etkisi gösterilmemiştir.

AMF' nin yaygın yan etkileri; bulantı (%5), kusma (%6), hipotansiyon (%4), ve allerji (%4), olarak bulunmuştur. Hematolojik yan etkiler Gr 3-4 lökopeni, anemi, trombositopenide ise, AMF uygulananlarda ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

Baş- boyun tümörlü hastalara uygulanan amifostinin radyoterapi sonucu meydana gelen akut yan etkileri engellemediği, ancak 300 mg/m² i.v uygulanan amifostinin tolerabl olduğu bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2): 69-90.
2. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and

- neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(19): 3339-3345.
3. Wagner W, Radmard A, Schönekaes KG. A new administration schedule for amifostine as a radioprotector in cancer therapy. *Anticancer Res* 1999; 19(3B): 2281-2283.
 4. Wasserman T, Mackowiak JI, Brizel DM, Oster W, Zhang J, Peeples PJ, et al. Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(4): 1035-1039.
 5. Perez CA, Brady LW, Roti JL. Overview. In Perez CA, Brady LW (eds): *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Philadelphia, New York, London, Hagerstown: JB. Lippincott Company, 1992, p 1-63.
 6. Ozyar E, Selek U, Akyol FH. Cytoprotection with Amifostine during radiotherapy of head and neck tumors. 19th Annual Estro Meeting, Istanbul, Turkey, 19-23 September. *Radiotherapy Oncology* 2000; 56: suppl. 1,156.
 7. Schultze J, Kimmig B. Outcome of primary combined radio-chemotherapy in head and neck tumors with simultaneous salivary gland protection by amifostine. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(Suppl 4): 13-17.
 8. Lenoble M. Amifostine: Current and future application in Cytoprotection. *Bull Cancer* 1996; 83(9): 773-787.
 9. Büntzel J, Küttner K, Fröhlich D, Glatzel M. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(5): 505-509.
 10. Takahashi I, Nagai T, Miyaishi K, Machara Y, Niibe H. Clinical study of the radioprotective effects of Amifostine (YM-08310, WR-2721) on chronic radiation injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(6): 935-938.
 11. Altmann S, Hoffmanns H. Cytoprotection with amifostine in radiotherapy or radiochemotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(Suppl 4): 30-33.
 12. Schönekaes KG, Wagner W, Prott FJ. Amifostine-a radioprotector in locally advanced head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 1999; 175(Suppl 4): 27-29.
 13. Saran A, Sözer N, Cebelli GB. Baş boyun tümörlerinin radyoterapisinde eş zamanlı Amifostin kullanımı. 4. Ulusal Radyasyon Onkoloji Kongresi 26-29 Mart 2000. Grand Yazıcı Oteli. Uludağ/Bursa.
 14. Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, Kouroussis C, Frangiadaki C, Giatromanolaki A, et al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18(11): 2226-2233.
 15. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9(5): e95968.