

Akciğer Kanserli Hastalarda Radyasyona Bağlı Özefajit ve Kilo Kaybının Önlenmesinde Oral Glutaminin Etkisi

The Effect of Oral Glutamine in the Prevention of Radiotherapy Related Esophagitis and Weight Loss in Lung Cancer Patients

Şule KARABULUT GÜL,¹ Ahmet Fatih ORUÇ,¹ Ramazan ATALAY,¹
Berrin Benli YAVUZ,² Duygu GEDİK,¹ Atınç AKSU¹

¹Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Kliniği, İstanbul

²Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmada, akciğer kanseri nedeni ile radyoterapi (RT) uygulanan hastalarda akut özefajit sıklığının ve şiddetinin azaltılması ve kilo kaybının önlenmesinde oral glutaminin etkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 88 hasta alındı. Hastaların sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Glutamin torasik RT boyunca ve sonrasındaki iki hafta boyunca günde 30 gr (10 gr/8 saat) verildi. Günlük 1.8–2 Gy doz şeması ile, her gün tek fraksiyon, haftada beş fraksiyon tedavi ile 60–64 Gy RT uygulandı. Hastaların kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve özefajit durumları haftalık olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların tümünde glutamin iyi tolere edildi. Özefagus dozu ortalama 19.56 (12–26) Gy idi. Hastaların 35'inde (%39.8) disfaji gelişmezken, 53'ünde (%60.2) disfaji gelişti. Grad 3 ve 4 disfaji gözlenmedi. Hastaların 17'sinde (%19.3) kilo kaybı gözlenmedi. Yirmi hastada (%22.7) kilo kaybı varken, 51'inde (%58) kilo artışı tespit edildi. Kilo kaybı olan 20 hastanın 19'unda (%95) disfaji gelişti. Kilo kaybı olmayan 68 hastanın 34'ünde disfaji mevcuttu ($p=0.001$). Özefagus dozu 20 Gy altında olan hasta grubunda, periferik yerleşimli tümörlerde ve dört kür ve altı kemoterapi alan gruplarda daha az özefajit tespit edildi ($p=0.002$).

Sonuç: Akciğer kanseri nedeniyle RT ile tedavi edilen hastalarda, oral glutamin kullanımı radyasyona bağlı akut özefajit şiddetini ve sıklığını azaltmakta ve kilo kaybının önlenmesine yardımcı olmaktadır.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri; kilo kaybı; oral glutamin; radyasyon özefajiti.

Summary

Background: At this study, the effect of oral glutamine usage in the prevention of acute esophagitis and weight loss in lung cancer patients receiving radiotherapy (RT) was evaluated.

Methods: The study included 88 patients. Results were evaluated retrospectively. Glutamine dose was 30 g daily (10 g/8 hours) during thoracic RT and for 2 weeks after RT. Once-daily 1.8–2Gy RT with one fraction was used, and 60–64 Gy RT was performed with 5 fractions of weekly treatment. Patients' weight, body mass index (BMI) and esophagitis levels were evaluated weekly.

Results: Glutamine was well tolerated by all the patients. Mean esophagus RT doses were 15.56 (12–26) Gy. No dysphagia was observed in 35 patients (39.8%), but 53 (60.2%) were found to have dysphagia. Grade 3 and Grade 4 dysphagia was not observed. Weight loss was not observed in 17 (19.3%) patients. Weight loss was observed in 20 (22.7%) patients, while weight gain was observed in 51 (58%) patients. In 19 (95%) of 20 patients with weight loss, dysphagia was present. In 34 of 68 patients who didn't have weight loss, dysphagia was present ($p=0.001$). Esophagitis was detected less in the patient groups that received no more than esophagus dose of 20 Gy, with peripheral localized tumors, and patient groups that received 4 or fewer chemotherapy treatments ($p=0.002$).

Conclusion: Oral glutamine usage is decreasing the severity and frequency of esophagitis in patients receiving RT for lung cancer and is helpful for the prevention of weight loss.

Keywords: Lung cancer; weight loss; oral glutamine; radiation esophagitis.

İletişim: Dr. Şule Karabulut Gül.
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Onkoloji Kliniği, Kartal, İstanbul
Tel: 0216 - 441 39 00 / 2026

Başvuru tarihi: 30.11.2015
Kabul tarihi: 15.02.2016
Online baskı: 20.03.2016
e-posta: sulegul2003@yahoo.com



Giriş

Akciğer kanseri erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinin ardından ikinci sıklıkta görülen malignen-si olup, kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), cerrahi ve kombine tedavi modaliteleri tedavide kullanılmaktadır.

Radyoterapi, lokal ileri akciğer kanserlerinin tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Özefagus torakstaki lokalizasyonundan dolayı radyasyonun ciddi dozlarına maruz kalabilir. Akut radyasyona bağlı özefajit torasik RT'nin yan etkilerinden biridir ve torasik RT uygulanan hastaların %5–10'unda doz sınırlayıcı toksisiteye neden olabilmektedir.^[1] Akut radyasyon özefajiti, RT boyunca 7–10 gün sonra başlar ve RT sonrası birkaç haftaya kadar ilerlemeye devam eder. Hastada disfaji, odinofaji ve buna bağlı olarak oral alım bozulur ve kilo kaybı meydana gelir. Ağrının akut başlangıcı erken özefajiyal mukozitle ilişkilidir. Akut özefajit sıklığı ve şiddetini yaş, evre, eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) kullanımı, ortalama özefagus dozu ve maksimal doz noktası, tedavi volümüne giren özefagus miktarı etkileyebilmektedir. Radyasyon Onkoloji Grup (RTOG) analizleri, eş zamanlı KRT'nin özefajit riskini yaklaşık 12 kat artırdığını belirtmişlerdir.^[2] Özefajit genelde kendini sınırlamasına rağmen, ülserasyon, perforasyon, trakeoözefagial fistül gibi komplikasyonlar görülebilir.

Glutamin (GLN), önemli bir radyoprotektif ajandır. GLN, insan vücudunda özellikle karaciğer, böbrek, iskelet kasları ve beyinde bol miktarda bulunan bir nötral aminoasittir. Hipermetabolik durumlarda eritrosit, lenfosit, fibroblastlar gibi hızlı bölünen hücreler tarafından nitrojen kaynağı ve/veya alternatif enerji yakıtı olarak kullanılırlar. Normal şartlarda glutamin üretimi vücudun ihtiyaçlarını karşılamakta yeterlidir. Ancak patolojik durumlarda ve katabolik süreçlerde, onun salınımı ve üretimi, normal fonksiyonları için glutamin tüketen bağırsak, böbrek, karaciğer, enflamatuvar hücreler ve immün sistem gibi hücreler ve organların taleplerini karşılamakta yetersiz kalabilir. Glutamin eksikliği çoklu organ yetersizliği içeren ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilir.^[3]

Lokal ileri akciğer kanserinde eş zamanlı KRT'ye bağlı özefajit ve kilo kaybı gibi komplikasyonlar, önemli morbiditeye ve planlanmamış tedavi gecikmelerine yol açabilmektedirler. Böyle komplikasyonlar sadece hastanın hayat kalitesini bozmakla kalmayıp aynı zamanda daha efektif planlanan tedavi dozlarının yükseltilmesine de imkan vermemektedir.

Bu çalışmada, oral glutamin desteği vererek, KRT'ye bağlı akut özefajit sıklığını, şiddetini ve kilo kaybını en aza indirmeyi ve bu sayede tedaviye uyumu ve hasta hayat kalitesini artırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmaya 2014–2015 tarihleri arasında kliniğimize akciğer kanseri ile başvuran ve RT veya KRT uygulanan 88 hasta alındı. Hastaların sonuçları geriye dönük olarak incelendi, hastaların alması gereken rutin tedavi dışına çıkılmadığından hastane etik onayı alınmadı. Hastaların çalışmaya alınma ölçütleri: Definitif RT almaları, KPS >70, daha önceden torasik RT almamış olmaları, glutamin alerjisi olmaması, tedavi öncesi disfaji veya sindirim bozuklukları nedeniyle tedavi almaması ve tedavi süresince ek beslenme ürünlerinin kullanılmaması.

Glutamin torasik RT boyunca ve sonrasındaki iki hafta boyunca günde 30 gr (10 gr/8 saat, oral, su veya meyve suyu içine) verildi. Glutamin tüm hastalarca iyi tolere edildi. Bu doz literatürde akut radyasyona bağlı özefajiti ve kilo kaybını^[4] ve grad 2–4 mukozit insidansını azalttığı^[5] raporlanan dozdu.

Hastaların tamamına üç boyutlu konformal RT uygulandı. Hedef volümler ve riskli organlar (özefagus, spinal kord, akciğerler, kalp) konturlandı. Özefagus krikoid kartilajdan gastroözefagial bileşkeye kadar konturlandı. GTV olarak, primer tümör ve tutulu lenf nodları belirlendi. GTV'ye 1 cm marj ile CTV ve CTV'ye 1 cm marj ile PTV oluşturuldu. Günlük 1.8–2 Gy doz şeması ile, her gün tek fraksiyon, haftada beş fraksiyon tedavi ile 60–64 Gy RT uygulandı. Seksen dört hastaya eş zamanlı KT uygulanırken, dört hastaya eşlik eden yandaş hastalık nedeniyle sadece RT uygulandı.

Hastaların kiloları ve vücut kitle indekleri (VKİ) tedavi öncesi ölçüldü ve haftalık olarak değişiklikler kaydedildi. Akut radyasyona bağlı özefajit RTOG-ARIE skorumaya ölçütlerine göre (Tablo 1) radyasyon onkolojisi uzmanları tarafından haftalık olarak değerlendirildi. Kemoradyoterapi sonrası bir ay boyunca da hastaların haftalık kontrollerine devam edildi.

Akut özefajit ile ilgili olabilecek yaş, cinsiyet, KT kullanımı, total RT dozu, tümörün patolojisi, yerleşimi, RT boyunca kilo kaybı, N evresi, özefagus dozu değerlendirildi. İstatistiki analizlerde SPSS 17 kullanıldı. P<0.005 değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların 78'i (%88.6) erkek, 10'u (%11.4) kadındı. Ortalama yaş 61.96 (dağılım, 38–85) olarak bulundu.

Tablo 1. Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) akut radyasyon ile indüklenen özefajiyal morbidite skorlama kriterleri

Evre	Tanımlama
0	Değişiklik yok
1	Topikal anestetik, non-narkotik ajanlar, veya yumuşak diet gerektiren hafif disfaji veya odinofaji
2	Narkotik ajanlar veya sıvı diet gerektiren orta şiddette disfaji veya odinofaji
3	Nazogastrik ile beslenmeyi gerektiren, dehidratasyon veya kilo kaybının olduğu (tedavi öncesine göre %15'den fazla) şiddetli disfaji veya odinofaji
4	Tam darlık, ülserasyon, perforasyon veya fistül
5	Ölüm

Tümör lokalizasyonuna bakıldığında 49 (%55.7) hastada periferik, 39 (%44.3) hastada santral yerleşimli tümör tespit edildi. Hastaların patolojilerine bakıldığında 11'inde (%12.5) adenokarsinom, 66'sında (%75) skuamöz hücreli karsinom, 8'inde (%9.1) küçük hücreli karsinom ve 3'ünde (%3.4) nöroendokrin tümör belirlendi. Hastaların 20'si (%22.7) evre IIIA, 68'i (%77.3) evre IIIB idi. On altı hastada (%18.2) N0, 7 hastada (%8) N1 ve 65 hastada (%73.9) N2 hastalık vardı. Tedavi öncesi kilo ortalama 72.76 (35–102) kg ve VKİ 25.63 (15.60–34.40) olarak tespit edildi (Tablo 2).

Radyoterapi dozu 60–64 Gy aralığındaydı. Özefagus dozu ortalama 19.56 (dağılım, 12–26) Gy idi. Hastalarımızın 35'inde (%39.8) disfaji gelişmezken, 53'ünde (%60.2) disfaji gelişti. Grad 3 ve 4 disfaji gözlenmedi. Kilo kaybı 17 (%19.3) hastada gözlenmedi. Yirmi hastada (%22.7) kilo kaybı varken, 51 (%58) hastada kilo artışı tespit edildi. Kilo kaybı olan 20 hastanın 19'unda (%95) disfaji mevcuttu. Kilo kaybı olmayan 68 hastanın 34'ünde disfaji anlamlı olarak bulundu ($p=0.001$).

Özefagus dozu 20 Gy altında olan 43 hastanın 9'unda (%20.9), 20 Gy üzerinde olan grupta ise 45 hastanın 44'ünde (%97.8) disfaji tespit edildi ($p=0.002$).

Periferik yerleşimli tümörlü 49 hastanın 19'unda (%29.5), santral yerleşimli tümörü olan 39 hastanın 34'ünde (%87.2) disfaji gelişti ($p=0.002$).

N0-1 tutulumu olan 23 hastanın 12'sinde (%52.2) dis-

Tablo 2. Hasta karakteristikleri

	Medyan (Aralık)	
Yaş	61.96 (38–85)	
Tedavi öncesi kilo	72.76 kg (35–102)	
Vücut kitle indeksi	25.63 (15.60–34.40)	
Özefagus dozu	19.56 Gy (12–26)	
	n	%
Cinsiyet		
Erkek	78	88.6
Kadın	10	11.4
Tümör lokalizasyonu		
Periferik	49	55.7
Santral	39	44.3
Tümör patolojisi		
Adenokarsinom	11	12.5
Skuamöz hücreli karsinom	66	75
Küçük hücreli karsinom	8	9.1
Nöroendokrin tümör	3	3.4
Evre		
IIIA	20	22.7
IIIB	68	77.3
Kemoterapi kür sayısı		
Almayan	4	4.5
1–4 kür	19	21.6
5–6 kür	65	73.9
Radyoterapi dozu (Gy)		
60	19	21.6
62	9	10.2
64	60	68.2
Disfaji		
Var	53	60.2
Yok	35	39.8
Disfaji grad		
Grad 0	53	60.2
Grad 1	49	55.7
Grad 2	4	4.5

faji gelişirken, N2 tutulumu olan 65 hastanın 41'inde disfaji gelişti ($p=0.250$).

Dört kür ve altı KT alanlar ile 5–6 kür KT alan grup karşılaştırıldığında ikinci grupta disfaji daha sık gözlemlendi (sırasıyla, %30.8, %69.2) ($p=0.019$).

Altmış beş yaş ve üzeri olarak disfaji gelişmesi açısından karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.568$). ECOG 0,1,2 açısından ve VKİ ile disfaji ve

kilo kaybı arasında da istatistiksel olarak bir ilişki tespit edilmedi.

Tartışma

Torasik RT'nin ana amacı, çevre normal dokuları maksimum korurken, tümör dokusuna en efektif ışınlama dozunu vermektir. Özefagus hem lokalizasyonu hem de mediastinal lenf nodları nedeni ile torasik RT sırasında önemli miktarda radyasyona maruz kalmaktadır. Özefagusun aldığı doz IMRT gibi tekniklerle kısmen azaltılabilmekle beraber her zaman bu mümkün olmamaktadır. Bu nedenle asıl amaç, radyasyondan özefagusu korumak için efektif koruyucu ajanların kullanılmasıdır. Glutamin efektif koruyucu bir ajan olarak baş-boyun kanserlerinde^[6] ve akciğer kanserli hastalarda da radyasyona bağlı özefajiti azaltmada kullanılmaktadır.^[7] Bunlara ek olarak glutamin desteği hastane enfeksiyonlarının sayısında azalma ve ağrının azaltılması için gereken narkotik ihtiyacını azaltmaktadır.^[10] Yaptığımız bu geriye dönük çalışma ile, glutaminin radyasyona bağlı akut özefajit ve kilo kaybının önlenmesinde etkisini göstermeyi amaçladık.

Topkan ve ark., 104 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada glutaminin kilo kaybını korumada etkisini ve akut ve geç radyasyona bağlı özefajiti ve planlanmamış tedavi aralarını azalttığını göstermişler.^[8] Algara ve ark.^[4] ve Kanyılmaz ve ark. da^[9] glutaminin akut özefajiti ve kilo kaybını azalttığını göstermişlerdir. Peterson ve ark., 326 meme kanserli hasta üzerinde yaptıkları faz 3, randomize çalışmada oral mukozit önlenmesi ve tedavisi için oral glutamin kullanmışlar, plasebo ile karşılaştırıldığında bu grup hastada şiddetli mukozitin önemli ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir.^[11] Biz de yaptığımız çalışmada glutamin kullanımı ile radyasyon özefajitinin azaldığını ve kilo kaybının daha az görüldüğünü tespit ettik.

Özefajit gelişme ihtimali ile özefagus dozu arasında literatürde birçok parametre çalışılmıştır (ortalama özefagus dozu, maksimum özefagus nokta dozu gibi). Ancak özefajit ile ilgili tam absolut bir doz elde edilememiştir. Etiz ve ark. yaptıkları çalışmada maksimum ve ortalama özefagus dozu ile özefajit gelişme ilişkisini araştırmışlar. D_{max} (>5117 cGy) ve D_{mean} (>1487 cGy) dozların radyasyona bağlı özefajit için önemli prediktif değerler olduğunu belirtmişlerdi.^[12] Zhang ve ark. da, akut özefajit gelişmesi için önemli prediktör olarak V40 ve V50'yi tespit etmişlerdir.^[13] Birçok dozimetrik parametre olmakla beraber sonuçlar tutarlı değildir.

Biz yaptığımız çalışmada V20, V30, V40, V50 parametreleri ile özefajit gelişme arasında önemli bir ilişki tespit edemedik. Ancak, ortalama özefagus dozu 20 Gy altında ve üzerinde olan hastalar karşılaştırıldığında, özefagus dozu 20 Gy altında olan 43 hastanın 9'unda (%20.9), 20 Gy üzerinde olan grupta ise 45 hastanın 44'ünde (%97.8) disfaji tespit ettik.

Özefagus kanserli hastalarda yapılan çalışmada özefajit, kilo kaybı için en önemli faktör olarak bulunmuştur. Özefajitli hastalarda ağrı ve yutma güçlüğü olmakta ve hastanın enerji alımı bozulmaktadır. Bu nedenle kilo kaybı meydana gelmektedir.^[14] Topkan ve ark., evre III akciğer kanserli 41 hastanın 22'sine profilaktik olarak oral glutamin başlamışlar; glutamin desteği olmayan grupta önemli oranda kilo kaybı gözlemişler, glutamin alan grupta ise anlamlı kilo artışı tespit etmişlerdir.^[15] Bizim hastalarımızın 17'sinde (%19.3) kilo kaybı gözlenmedi. Yirmi hastada (%22.7) kilo kaybı varken, 51 (%58) hastada ise kilo artışı oldu.

Sonuç olarak, akciğer kanseri nedeni ile RT ile tedavi edilen hastalarda, oral glutamin kullanımı radyasyona bağlı akut özefajit şiddetini ve sıklığını azaltmakta ve kilo kaybının önlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu yolla hastaların yaşam kaliteleri, hastaneye yatış süreleri ve tedaviye verilen aralar azalmaktadır. Bu yüzden, glutamin akciğer kanseri nedeni ile RT alan hasta gruplarında önerilebilir.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, Pengel K, Rossi M, Lebesque J. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;75:157-64.
2. Werner-Wasik M, Scott C, Graham ML, Smith C, Byhardt RW, Roach M 3rd, et al. Interfraction interval does not affect survival of patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy and/or hyperfractionated radiotherapy: a multivariate analysis of 1076 RTOG patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:327-31.
3. Häberle J, Görg B, Rutsch F, Schmidt E, Toutain A, Benoist JF, et al. Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations. *N Engl J Med* 2005;353:1926-33.
4. Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, et al. Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:342-9.
5. Choi K, Lee SS, Oh SJ, Lim SY, Lim SY, Jeon WK, et al. The

- effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clin Nutr* 2007;26:57–62.
6. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:535–9.
7. Barlett DL, Charland S, Torasian MH. Effects of glutamin on tumor and host growth. *Ann Surg Oncol* 1995;2:71–6.
8. Topkan E, Parlak C, Topuk S, Pehlivan B. Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2012;12:502.
9. Gul K, Muge A, Taner A, Sehri E. Oral glutamine supplementation reduces radiotherapy- induced esophagitis in lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:53–8.
10. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A. Glutamine as a supplemental treatment in pediatric and adult oncology patients. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21:1861–71.
11. Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007;109:322–31.
12. Etiz D, Bayman E, Akcay M, Sahin B, Bal C. Dosimetric and clinical predictors of acute esophagitis in lung cancer patients in Turkey treated with radiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:4223–8.
13. Zhang Z, Xu J, Zhou T, Yi Y, Li H, Sun H, et al. Risk factors of radiation-induced acute esophagitis in non-small cell lung cancer patients treated with concomitant chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2014;9:54.
14. Jiang N, Zhao JZ, Chen XC, Li LY, Zhang LJ, Zhao Y. Clinical determinants of weight loss in patients with esophageal carcinoma during radiotherapy: a prospective longitudinal view. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:1943–8.
15. Topkan E, Yavuz MN, Onal C, Yavuz AA. Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters. *Lung Cancer* 2009;63:393–9.