

RADYOTERAPİ GÖREN BAŞ-BOYUN KANSERLİ HASTALARDA KOLLAJEN SENTEZİNDE ARTIŞ

Banu SANCAK*, Yıldız GÜNEY*, Ayşe HIÇSÖNMEZ**,
Ayşe BİLGİHAN*, Ayşen DİZMAN***, Adem ÜNAL*

ÖZET

Giriş: Radyasyona bağlı fibrozis birçok kanser türünde sık görülen radyoterapi sonrası geç komplikasyonlardandır. Fibrozisin patofizyolojisi kesin olmamakla birlikte, kollajen sentezindeki artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Onkoloji Hastanesinde radyoterapi gören 13 ileri evre baş-boyun kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tümüne günlük 2 Gy/fraksiyonda toplam 66-70 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi (Grup I), tedavisi sonrası (Grup II) ve ışınlamadan iki ay sonraki dönemde (Grup III) 24 saatlik idrar örneklerinde hidroksiprolin düzeyleri incelenmiştir.

Sonuçlar: İdrar hidroksiprolin düzeyleri karşılaştırıldığında grup I ve grup II arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Grup III'de idrar hidroksiprolin düzeyi en yüksek bulunmuştur ve grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseliş tespit edilmiştir.

Tartışma: Radyasyona bağlı fibrozisin kendiliğinden gerilememesi ve ağrı gibi bir takım sorunlara yol açması özellikle baş-boyun kanserli hastalarda uygulanan radyoterapi dozunu kısıtlamamıza neden olmaktadır. Bu çalışmada kollajen döngüsünün bir göstergesi olan idrar hidroksiprolin düzeyleri özellikle tedaviden 2 ay sonraki grupta yüksek bulunmuştur. Geç bir komplikasyon olan radyasyona bağlı fibrozis idrar hidroksiprolin düzeyleri ile takip edebilir ve fibrozisi önlemek amacıyla kollajen sentezini baskılayan ilaçlar kullanılabilir.

Anahtar Kelime: Radyoterapi, baş-boyun kanserleri, idrar hidroksiprolin.

THE INCREASE IN COLLAGEN PRODUCTION HEAD-NECK CANCER PATIENTS TREATED BY RADIATION THERAPY

Introduction: Radition-induced fibrosis is a common and dose-limiting late complication of radiotherapy treatment for many cancers. The mechanism of fibrosis is still unknown but enhanced collagen syntesis which is likely to be relevant to the mechanism of radiation fibrosis.

Material and Methods: 13 advaced state head-neck cancer patients treated in the Ankara Onkoloji Hospital were enrolled into the study. All the patients were applied 66-70 Gy total dose in 33-35 daily fractions. Before teatment (Group I), after treatment (Group II) and 2 months after the end of treatment (Group III), ürine samples were collected and investigated for urinary hydroxyproline.

Results: When we compared urine hydroxyproline level in group I and group II, there was no significant difference ($p>0.05$) Urine hydroxyproline level in group III was markedly elevated when compared with group I ($p<0.05$).

Discussion: Radiation-induced fibrosis does not regress spontaneously and causes some problem like pain so it is accepted a dose-limiting late complication of radiotherapy for head-neck cancers. In this study, urine hydroxyproline level which is accepted as a marker of collagen turnover was determined the highest level in group III, the marked upregulation of collagen synthesis as a result

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

*** Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Ankara

of irradiation offers a possibility to treat with compounds which downregulate collagen synthesis and urine hydroxyproline might be helpful for following radiation-induced fibrosis.

Key Words: Radiotherapy, head-neck cancer, urinary hydroxyproline.

GİRİŞ

Radyasyon fibrozisi birçok kanser türünde sık görülen radyoterapi sonrası geç komplikasyonlardan biridir (1). Fibrozis özellikle deri, subkutan doku, akciğer, kas, kalp, gastrointestinal ve üriner sistem submukozasında görülmektedir (1,2). Fibrozisin patofizyolojisi kesin olmamakla birlikte, kollajen sentezinin artışıyla karakterize olduğu bilinmektedir (3). Malign tümörlerde radyoterapinin dozu normal dokularda oluşabilecek geç komplikasyonlardan dolayı sınırlandırılmaktadır (4). Yeni tedavi teknikleri ile terapötik indeks artırılrsa bile, radyoterapi halen birçok hastada geç normal doku komplikasyonuna neden olan bir tedavi şeklidir. Radyasyon fibrozisi kendiliğinden gerilemeyen ve ağrıya, kozmetik bozukluğa neden olabilen bir komplikasyondur (4,5).

Baş-boyun kanserleri de radyoterapinin primer veya postoperatif uygulandığı önemli bir gruptur. Bu grupta kür sağlanması amacıyla yüksek doz radyoterapi uygulanması esastır (6). Ancak tedavi sonrası görülen fibrozis gibi geç bir komplikasyon çok yüksek dozlara çıkmayı önleyen önemli faktörlerden biridir (7).

Fibrozisin özellikle ekstrasellüler matriks-teki kollajen değişiklikleri ile ilgili olduğu ve yumuşak doku fibroblastlarında birikim ile karakterize olduğu saptanmıştır (8). İdrar hidroksiprolinin de kollajen metabolizmasını gösteren önemli bir parametre olduğu bilinmektedir (9).

Bu çalışmada, fibrozisin aydınlatılması amacıyla kollajen döngüsünün göstergesi olan hidroksiprolin düzeyleri baş-boyun kanserli hastaların 24 saatlik idrar örneklerinde çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Onkoloji Hastanesinde radyoterapi gören 13 ileri evre baş-boyun kanserli hasta dahil edilmiştir. Hastalardan 9'u erkek 4'ü kadındır. Yaş ortalaması 38 ± 4 'dür. 10 hastada tümör nazofarenks yerleşimli, 3

hastada ise supraglottik larenks yerleşimlidir. Nazofarenks karsinomlu hastalar T3-T4, N2-N3, supraglottik larenks karsinomlu hastalar ise T3-T4, N1-N2 olarak değerlendirilmiştir. Supraglottik larenks karsinomlu hastalar medikal nedenlerle opere edilememiştir. Ayrıca hastalardan hiçbiri kemoterapi almamıştır. Patolojik inceleme sonucu hepsinin yassı hücreli karsinom olduğu belirtilmiştir.

10 nazofarenks karsinomlu hasta lineer hızlandırıcı cihazıyla (Satürn 41-6 MV foton), 3 supraglottik larenks karsinomlu hasta Co⁶⁰ cihazı ile SAD tekniği kullanılarak günlük 2 Gy/fraksiyon toplam 66-70 Gy radyoterapi almıştır.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi (Grup I), tedavi sonrası (Grup II) ve ışınlamadan iki ay sonraki dönemde (Grup III) 24 saatlik idrar örnekleri toplanmıştır. İdrar hacimleri ölçüldükten sonra örnekler -70 °C'de analiz süresine kadar saklanmıştır.

İdrar hidroksiprolin düzeyi, hidroksiprolinin pirol oksidasyonu ve Erlich reaktifiyle 550 nm dalga boyunda renkli bileşik oluşturmaya dayanan metoda göre çalışılmıştır (10). Sonuçlar mg/l olarak verilmiştir.

İstatistiksel analiz Wilcoxon analizi ile yapılmıştır. P<0.05 değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Radyoterapi gören baş-boyun kanserli 13 hastanın tedavi öncesi (Grup I), tedavi sonrası (Grup II) ve ışınlamadan iki ay sonraki dönemde (Grup III) toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden çalışılan hidroksiprolin değerleri tablo I ve II'de verilmiştir.

Grup I ile Grup II karşılaştırıldığında grup II'nin grup I'e göre idrar hidroksiprolin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.081).

Grup III'de idrar hidroksiprolin düzeyi en yüksek bulunmuştur. Grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseliş tespit edilmiştir (p=0.019).

Tedavi bitiminde (grup II) alınan idrar örneklerinden çalışılan idrar hidroksiprolin düzeyleri grup III ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.75).

Tartışma

Maligın tümörlerde uygulanan radyoterapinin normal dokularda oluşabilecek geç yan etkisinden dolayı doz miktarı sınırlanmaktadır. Radyasyon fibrozisinin kendiliğinden gerilememesi ve ağrı gibi bir takım sorunlara yol açması özellikle baş-boyun kanserli hastalarda uygulanan radyoterapi dozunu kısıtlamamıza neden olmaktadır. Kortikosteroid, pentoksifilin ve lipozomal Cu/Zn-süperoksit dismutaz uygulanmasının fibrozisi azalttığı, oluşumunu önlediği şeklinde birtakım çalışmalar bulunmaktadır (11,12). Ancak özellikle son iki ajanın etkileri henüz deneysel aşamada bulunmaktadır.

Kollajen, konnektif dokunun ekstrasellüler fibrozis proteinidir ve tüm vücut proteininin üçte birini oluşturur. Yapısında glisin ve çok büyük oranda prolin ve hidroksiprolin aminoasitleri bulunur (13). Konnektif doku matriksinde kollajen katabolizması kollajenaz enzimleri ile meydana gelmektedir. İnsanlarda kollajen döngüsü idrar hidroksiprolin ölçümü ile saptanmaktadır (9). Radyoterapi sonrası oluşan doku hasarı, rejenerasyon ve fibrozis konnektif doku oluşumu ile tamir edilmekte ve bu esnada radyoterapi uygulanan bölgede fibrozis oluşmaktadır (14).

Bu çalışmada grup II'deki idrar hidroksiprolin düzeyi grup I'e göre yüksek bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak grup III hidroksiprolin düzeylerinde grup I'e göre anlamlı bir yükselme görülmüştür. Rieki ve ark.'larının çalışmasında da radyoterapi uygulanmış meme

kanserli hastaların ışınlanmış bölge ve buna komşu alandan alınmış deri örneklerinde tip I ve tip III prokollajen aminoterminal propeptid düzeyleri incelenmiştir ve ışınlanan bölgede kollajen birikiminin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Illsley ve ark.'larının (8) çalışmasında ise tek doz 8 Gy ışınlanmış 5 hastadan tedavi bitiminden 8 hafta sonra ışınlanan bölgeden ve buna komşu alandan deri örnekleri alınmıştır. Her iki bölgeden alınan fibroblast örnekleri in vitro inkube edilmiş ve kollajen oluşum hızları belirlenmiştir. Hidroksiprolin düzeylerine göre verilen sonuçta ışınlanan bölgede kollajen oluşum hızının çok daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Radyasyon fibrozisinin mekanizmasının çok açık olmamasından dolayı özellikle baş-boyun kanserli hastalarda radyoterapi dozu sınırlanmaktadır. Ekstrasellüler matriks dinamiğinin çok kompleks olması ve radyoterapi uygulanan dokularda kollajen oluşumunun ve buna bağlı yıkımının arttığı bilinmektedir (8).

Bizim çalışmamızda da baş-boyun kanserli hastaların tedaviden iki ay sonra toplanan idrar örneklerinden çalışılan hidroksiprolin düzeyleri tedavi öncesi grupla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak geç dönemde gözlenen fibrozis komplikasyonlarının önlenmesi amacıyla kollajen sentezini baskılayan topikal steroidler, pentoksifilin ve lipozomal Cu/Zn-süperoksit dismutaz gibi ajanların kullanımı radyoterapi uygulanan baş-boyun kanserli hastalara önerilebilir.

Tablo I

İdrar hidroksiprolin düzeyleri	Grup I	Grup II	Grup III
mg/l	5.95±2.37 ^a	7.92±2.27	8.66±3.42

^a p<0.05 Grup III ile karşılaştırma

KAYNAKLAR

1. Li C, Wilson PB, Levine E et al. TGF-beta 1 levels in pre-treatment plasma identify breast cancer patients at risk of developing post-radiotherapy fibrosis, *Int. J. Cancer* 1999; 84 (2): 155-159.
2. Rubin P. Late effects of chemotherapy and radiation therapy: A new hypothesis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 10: 5-34.
3. Bhagavan NV. Turnover of collagen and tissue repair, 4. baskı, Kanada, 2001: 178-179
4. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122.

5. Dion MW, Hussey DH, Doornbos JF, et al. Preliminary results of a pilot study of pentoxifline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:401-407.
6. Yan JH, Qvin DX, Hv YH. Management of local residual primary lesion of nasopharyngeal carcinoma: are higher doses beneficial? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1465-1469.
7. Cox JD. The skin, 7. baskı, USA. 1994; 99-116.
8. Hilsley MC, Peacock JH, Mc Anulty RJ, et al. Increased collagen production in fibroblasts cultured from irradiated skin and effect of TG-F beta (1)-clinical study, *Br J Cancer* 2000; 83(5): 650-654.
9. Jamall IS, Finell; VN, Qve Hee SS. A simple method to determine fluorogram levels of 4-Hydroxyproline in biological tissues, *Analytical Biochemistry* 1981; 112: 70-75.
10. Podenphant J, Larsen NE, Christiansen C. An easy and reliable method for determination of urinary hydroxyproline, *Clinica Chimica Acta*, 1984; 142: 145-148.
11. Werner-Wasik M, Madoc-Jones H. Trental (pentoxifline) relieves pain from postradiation fibrosis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 757-758.
12. Lefaix JL, Delanian S, Leplat JJ, et al. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using Cu/Zn-SOD and Mn-SOD: An experimental study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(2): 305-312.
13. Byers H. Disorders of collagen biosynthesis and structure. In: *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 7. baskı, New York. 1995; 4029.
14. Pain M. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. *European Jour of Bioch.* 1996; 236: 747-749.
15. Riekkı R, Jukkola A, Sassi ML, et al. Modulation of skin collagen metabolism by irradiation: collagen synthesis is increased in irradiated human skin, *Br J Dermatol.* 2000; 142 (5): 874-880.