

Baş-Boyun Kanserleri Tedavisinde Uygulanan Radyoterapinin Radyasyon Retinopatisi Oluşumuna Etkisi

RADIATION RETINOPATHY AFTER HEAD AND NECK MALIGNITIES RADIOTHERAPY

Cenk Zeki FİKRET*, Nil İrem UÇGUN**, Hikmet SARIKATİPOĞLU***, Hikmet HASİRİPİ****

* Ast.Dr., Ankara Numune Hastanesi 3. Göz Kliniği,

** Ast.Dr., Ankara Numune Hastanesi 2. Göz Kliniği,

*** Uz.Dr., Ankara Numune Hastanesi 3. Göz Kliniği,

**** Uz.Dr., Ankara Numune Hastanesi 3. Göz Kliniği Şefi, ANKARA

Özet

Amaç: Kansere, yaşadığımız yüzyılın en önemli sağlık problemlerinden biridir. Eksternal radyoterapi baş-boyun kanserlerinde kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı; nonoküler baş-boyun bölgesine uygulanan bu tedaviden sonra gelişme riski olan radyasyon retinopatisinin deneysel olarak araştırılması ve antioksidan bir madde olan pentoksifilin'in etkinliğinin incelenmesidir.

Materyel ve Metod: 16 adet Yeni Zelanda türü, erişkin tavşanların 8'i pentoksifilin ve 8'i kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Her iki gruba baş-boyun bölgesine fraksiyonel olarak total 1500 cGy radyasyon verildi.

Bulgular: Her iki gruptaki tavşanların 30 haftalık takipleri sonrasında enükleasyon ile alınan globlarının makroskopik ve mikroskopik incelemelerinde radyasyon retinopatisine ait patolojilere rastlanmadı.

Sonuç: Baş-boyun bölgesinin radyoterapisinde glob direkt olarak etkilenmediğinden radyasyon retinopatisi riski azalmaktadır. Bu da baş-boyun kanserlerinde radyasyon tedavisi almak zorunda olan hastalar için teselli kaynağımızdır. Radyoterapi uygulanan hastalara antioksidan ajanlar verilmesi önerilmektedir. Ancak bunun radyasyon retinopatisi açısından faydası ispatlanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Radyasyon retinopatisi, Pentoksifilin

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:234-237

Summary

Purpose: Cancer is the most important health problem in our decade. External radiotherapy is a useful method in head and neck malignities. Our purpose is to find out experimentarily if radiation retinopathy is a risk after non-ocular, head and neck region radiotherapy and pentoxifylline is an antioxidant agent which is referred to use in this cases.

Materials and Methods: We have 16 New Zeland Rabbits, we separate them for two groups. 8 of them control group and 8 of them is pentoxifylline group. We applied total 1500 cGy radiation to their head and neck region.

Result: After 30 weeks follow up to both groups, macroscopic and microscopic examinations were done to enucleated globs. There wasn't any pathological findings in both groups.

Conclusion: Glob isn't effected directly when aiming head and neck radiotherapy so radiation retinopathy risks are decreasing. Outhors recommend antioxidant agents when using radiotherapy but we haven't demonstrated their advantages to radiation retinopathy.

Key Words: Radiation retinopathy, Pentoxifylline

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:234-237

Radyasyon retinopatisi ilk olarak Stallard tarafından retinal kapiller hemanjiyom ve retinoblastom nedeniyle radon çekirdeği implante edilen hastalarda

Geliş Tarihi: 26.02.1999

Yazışma Adresi: Dr.Nil İrem UÇGUN
Yücepete mh. A Blokları No:65/5
Anıttepe, ANKARA

tanımlanmıştır. Bugün radyoterapötik tekniklerdeki gelişmelere bağlı olarak radyasyon retinopatisi sıklığı hızla artmaktadır. Radyasyonun patolojik etkileri primer, posterior segmentte retina ve optik sinirde küçük vasküler yapıların hasarı sebebiyle görülür (1,2).

Radyasyon retinopatisi, radyasyon tedavisinden 6 ay ile 3 yıl sonra herhangi bir zamanda (ortalama 18 ay sonra) saptanabilir (1). Globa dışardan uygulanan

radilyasyon dozu 1500 cGy olduğunda nadiren retinopati gelişebilir, bununla beraber 3000-3500 cGy sıklıkla retinopatik değişikliklere neden olur. Doz 7000-8000 cGy'a ulaştığında % 85 birkaç ay içinde retinopati bulunabilir. Lokal plak tedavisinde retinal hasar oluşması için 15.000 cGy kadar yüksek dozlara ulaşması gerekir (1, 3). Diabetes mellituslu veya kemoterapi alan hastalarda tablo beklenenden daha ağır seyredebilir (1,4). Dıştan uygulanan radyasyon tedavisinde fraksiyon boyutu 250 rad'dan yüksekse hasarı artırabilir (5).

Radyasyon retinopatisi klinikte intraretinal hemorajiler, sert eksudalar, yumuşak eksudalar, mikroanevrizmalar, telenjiyektazik retinal damarlar ve kılıflanmış retinal damarların fundus muayenesinde görülmesiyle tanınır. Globa dışardan uygulanan radyasyonda yaygın retinal hemorajiler ve yumuşak eksudalar, lokal radyasyon tedavisinde (örneğin: 60 Co plak) daha sıklıkla sert eksudalar hakimdir. Optik disk ve retinada neovaskülarizasyon eksternal radyoterapiye daha sıklıkla oluşur. Eksternal radyoterapi sonrası görülen radyasyon retinopatisinden sonra %25 olguda neovasküler glokom gelişir. Bu hastalara erken dönemde panretinal koagülasyon uygulanırsa rubeosis iridis gelişme riski azalır. Lokal radyasyon tedavisini takiben neovasküler glokoma rastlanmamaktadır (1).

Radyasyon retinopatisine bağlı vizyon kaybı; birkaç sıra kaybindan total vizyon kaybına dek değişir. Lokal terapiye kıyasla eksternal radyoterapi uygulamasında daha ciddi vizüel hasar oluşmaktadır (1). Vizyon kaybindan, foveal vasküler hasar, perifovealar kapillerlerden sızıntıya bağlı maküler ödem, foveada sert eksuda, neovaskülarizasyona sekonder vitreous hemorajisi ve neovasküler glokoma bağlı hasar sorumlu tutulmaktadır. Ek olarak radyasyon optik nöropatisi vizyonu azaltıcı etki yapmaktadır (1,6). Ancak neovasküler glokoma önlemek için uygulanan panretinal fotokoagülasyon dışında, radyasyon retinopatisine bağlı vizyon kaybını önleyici tedavi bildirilmemektedir. Yalnız eksternal radyoterapi sırasında gözü koruyucu tedbirler önerilmektedir.

Radyasyon retinopatisi mevcut gözlerde yapılan histopatolojik incelemelerde (ışık mikroskopisinde); intraretinal kan, dış pleksiform ve iç nükleer katlarda eozinofilik eksuda ve ganglion hücrelerinde azalmaya rastlanmaktadır. Ayrıca retinal kan damarlarının duvarlarında kalınlaşma, vitreus komitesinde kan ve retina ve optik sinir yüzeyinde yeni damarlanmalar bulunur.

Eksternal radyoterapi baş-boyun kanserlerinde kullanılan bir yöntemdir ve bilinmektedir ki non-oküler baş-boyun bölgesine uygulanan bu tedaviden sonra %50'den fazla oranda radyasyon retinopatisi görülmektedir. Gelişen teknolojiye paralel olarak radyoterapi cihazlarının geliştirilmesine rağmen, radyoterapi sonrası

görülen komplikasyonlar tamamen kontrol altına alınmamıştır. Radyoterapi sonrası oluşan geç dönem komplikasyonları oluşan vasküler hasara bağlıdır.

Pentoksifilin eritrosit fleksibilitesini arttıran, kan viskozitesini azaltan, trombosit agregasyonunu önleyen fibrinojen konsantrasyonunu azaltan etkileriyle kan akımını artırıcı etkisi olan sentetik ksantin derivativesidir. Doku hasarı inflamatuvar sitokinler aracılığıyla jeneralize inflamatuvar reaksiyonlara yol açabilir. Aktive nötrofiller mikrovasküler hasar sonucunda permeabilite artışına, hemorajiye ve tromboza neden olabilir. Pentoksifilin sitokinler yoluyla nötrofil aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (7-9).

Bu çalışmada radyoterapinin geç dönem komplikasyonlarının engellenmesi ve tedavisinde kan akımını ve doku oksijenasyonunu artırıcı özelliği düşünülerek pentoksifilin'in etkinliğini saptamayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Çalışmamızda 16 adet, Yeni Zelanda türü, erişkin tavşan kullanıldı. Tavşanların 9 tanesi erkek, 7 tanesi dişiydi ve ağırlıkları 2380-2630 gram arasında değişiyordu. (ortalama 2460 gram). Çalışmaya başlamadan önce Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesinde yapılan kontrollerinde, tavşanlardan organik bir patoloji saptanmadı.

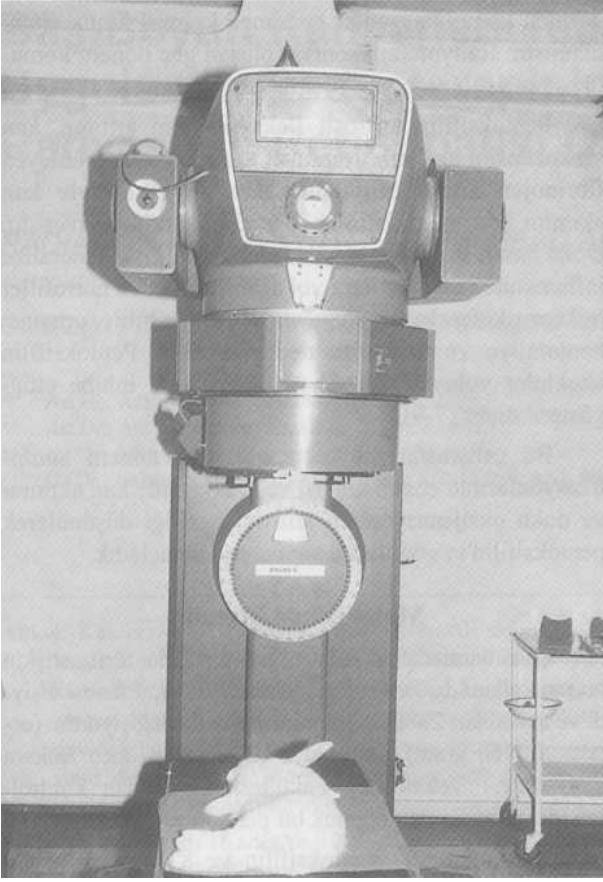
Tavşanların 8'i pentoksifilin ve 8'i kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Her iki gruba anestezi için 50 mg/kg intramusküler Ketamin ve 1.5 mg/kg Diazepam uygulandı. Daha sonra baş-boyun bölgelerine fraksiyonel olarak total 1500 cGy radyasyon verildi. Radyasyon Picker C9 SSD 80 makinası ile verildi (Şekil 1).

Pentoksifilin grubuna ışınlanmanın ilk gününden başlanarak, subkutanöz yolla, günde 50 mg/kg pentoksifilin uygulandı ve 30 hafta boyunca devam edildi.

Tavşanlar radyasyon verilmesinden sonra gözlem süresince Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesinde takip edildi.

Çalışma sırasında 2 tavşan exitus oldu. Bunlardan bir tanesi pentoksifilin grubundandı ve ışın verilmesinin 7. haftasında ülserasyonlar ve buna sekonder enfeksiyon ve sepsis nedeniyle, diğeri ise kontrol grubundandı ve ışın verilmesinin 4.haftasında enfeksiyon ve sepsis nedeniyle ex oldular. Enfeksiyon ve sonrasında sepsis gelişiminin engellenmesi amacıyla açılan ülserler ve nekrotik materyal hergün düzenli olarak pansuman yapılarak kontrol edilmeye çalışıldı. Bu tavşanlara 300.000 ünite penisilin prokain gün aşırı olarak int-ramusküler uygulandı. Tüm bunlara rağmen 2 tavşan kaybedildi (Şekil 2).

Tavşanlar 30 haftanın sonunda uygulanan ketamin (50 mg/kg) ve diazepam (2 mg/kg) anestezisini takiben yüksek doz sodyum pentobarbital verilerek sakrafeye edildiler.



Şekil 1. Picker C9 SSD 80 cihazı ile radyasyon verilirken.



Şekil 2. Radyoterapi sonrası boyun bölgesinde gelişen ülserasyon.

Pentoksifilin grubundaki 7 tavşana ve kontrol grubundaki 7 tavşana bilateral direk oftalmoskopik muayenelerini takiben bilateral enükleasyon uygulanarak %10'luk formalde içerisinde saklandı.

Tüm globların makroskopik muayenesi yapıldı ve retinal spesmenler hematoksilin-eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopisiyle incelenmesi tamamlandı.

Bulgular

Baş-boyun bölgelerine fraksiyonel olarak 1500 cGy radyasyon verilen 16 tavşanın, 8'i pentoksifilin ve 8'i kontrol grubu olarak ayrıldı. Pentoksifilin grubuna ışınlamanın ilk gününden itibaren subkutan yolla, günde 50 mg/kg pentoksifilin verildi ve 30 hafta boyunca devam edildi. Tavşanların 30 hafta boyunca takiplerine ve radyasyona bağlı diğer komplikasyonlarının (ülser, enfeksiyon, sepsis) tedavisine rağmen 1'i pentoksifilin grubundan ve 1'i kontrol grubundan olmak üzere 2 tavşan exitus oldu. Bu nedenle bu 2 tavşan çalışmaya alınmadı.

İlk olarak kontrol grubunu oluşturan 7 tavşanın bilateral enükleasyon öncesi globları incelendi. 14 gözün yapılan direk oftalmoskopik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Enükleasyon sonrasında %10'luk formalde bekletilen globların makroskopik muayenesinde makroskopik patoloji bulunamadı. Retinal kesitler hazırlanarak, hematoksilin-eozin boyasıyla boyandı ve ışık mikroskopisiyle incelendi. 14 gözün bu patolojik incelemesinde radyasyona bağlı toksik retinopati ile uyumlu bulguya rastlanmadı.

Pentoksifilin grubundaki 7 tavşanın globları bilateral direkt oftalmoskopik muayeneye normal olarak değerlendirildi. 14 globun enükleasyon sonrası %10'luk formalde saklandıktan sonra makroskopik değerlendirilmesinde patoloji izlenmedi. Retinal kesitler hazırlanarak, hematoksilin-eozin boyasıyla boyandı ve ışık mikroskopisiyle incelendi. 14 gözde radyasyon retinopatisi ile uyumlu olabilecek patolojik değişiklikler saptanmadı.

Kontrol grubu ve pentoksifilin grubunun mikroskopik incelemelerinde anlamlı sayılabilecek fark bulunamadı.

Tartışma

Literatürde 1500 cGy dozun, düşük retinopati riski taşıdığı göstermektedir. Ancak tavşanlarda kullanıldığında bu doz insanlarla karşılaştırıldığında yaklaşık 6000 cGy doza eşittir. Direkt globa uygulanan 7000-8000 cGy'lik dozlarda radyasyon retinopatisi riski %85'e çıkmakla birlikte, çalışmamızda da uyguladığımız gibi baş-boyun bölgesinin radyoterapisinde glob indirekt olarak etkilenmediğinden bu oran çok düşmektedir. Bu da baş-boyun kanserlerinde radyasyon tedavisi almak zorunda olan hastalar için teselli kaynağımızdır (4).

Radyasyon retinopatisinin, radyasyon tedavisinden 6 ay ile 3 yıl (ortalama 18 ay) sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir (1). Biz 30 haftalık (7.5 ay) takip yaptık,

bu takip yeterli olmakla beraber takip süresinin uzatılmasıyla patolojik bulgu saptanma şansı artabilir.

Klinik patolojik ve deneysel çalışmalar, radyasyon retinopatisini endotelial hücre kaybı ve kapiller obstrüksiyona neden olan primer vasküler patolojiler olarak tanımlar. Perisitler daha az duyarlıdır. Fakat tipik atrofi kapillerlerin nonfonksiyonel hal almasıyla gelişir. Radyasyonun ani etkisi interfaz ve erken mitotik endotelial hücre ölümüdür. Sonraki etkisi, tamir ve yerine koyma fonksiyonunun azalmasıdır. Kapiller oklüzyon dilate kapiller kollaterallere sebep olur. Mikroanevrizmalar asellüler ve zayıf kapiller beslenmesi olan bölgelerde gelişir ve sıklıkla arteriyel sirkülasyondadır.

Kapiller rejenerasyon sınırlıdır, genellikle yeni kapillerlerle arterioller de veya venüllerde rekanalizasyon olur. Bu aşamada vitreoretinal neovaskülarizasyon da gelişebilir. Lazer fotokoagülasyon mikrovasküler yetmezlik ve vazoproliferasyonda faydalıdır (10).

Radyoterapinin geç dönem komplikasyonlarının engellenmesi ve tedavisinde kan akımını ve doku oksijenasyonunu artırıcı etkisi sebebiyle pentoksifilin önerilmektedir (7). Ancak biz her 2 grupta da radyasyon retinopatisine ait patolojiler gösteremediğimizden Pentoksifilin'nin oküler faydasını saptayamadık.

KAYNAKLAR

1. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Sawino PJ, Schatz NJ. Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 1982; 89: 1494-501.
2. Egbert PR, Fajardo LF, Donaldson SS, Moazed K. Posterior ocular abnormalities after irradiation for retinoblastoma: A histopathological study. *Br. J. Ophthalmol* 1980; 64: 660-5.
3. Char DH, Lonn LI, Margolis LW. Complications of cobalt plaque therapy of choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 536-41.
4. Podos SM, Yanoff M, Retinal Toxicity in: Podos SM, Yanoff M. Editors Textbook of Ophthalmology Vol. 9 (Retina and Vitreous) 1993; 9: 16.1-16.14.
5. Harris JR, Levene MD. Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and craniopharyngiomas. *Radiology* 1974; 120: 167-71.
6. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Sawho PJ, Shatz NF. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 1982; 89: 1489-93.
7. Dion WM, Hussey HD, Doornbos JF. Preliminary Results of a Pilot Study of Pentoxifylline in the Treatment of Late Radiation Soft Tissue Necrosis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1990; 19:401-7.
8. Mc Evoy. AHFS 95 Drug Information; American Hospital Formulary Service 1995; 996-9.
9. Ehryl AM. The Effect of Pentoxifylline of the Deformability of Erythrocytes and on the muscular oxygen pressure in-patients with chronic arterial disease. *J Med* 1979; 10: 331-8.
10. Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation rethopathy-clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye* 1991; 5 (2): 239-51.