

Amifostinin Sitoprotektif Etkinliğinin

Kantitatif Tükürük Bezi Sintigrafisi ile Değerlendirilmesi

Bilgehan Karadayı*, Müge Akmansu**, Ahmet Dirier*, Özgür Akdemir***

ÖZET

Çalışmamızın amacı amifostinin ana tükürük bezleri üzerine olan radyokoruyuculuk özelliğini dinamik kantitatif sintigrafik ölçümler ile değerlendirmek ve doğrulamaktır.

Çalışmanın dizaynı randomize olmayan klinik çalışmadır. Baş-boyun bölgesine primer veya adjuvan olarak radyoterapi uygulanan 26 baş-boyun kanserli hasta çalışmamıza katıldı. Bir gruba radyoterapi öncesinde amifostin uygulanırken kontrol grubuna ilaç uygulanmadı. Kantitatif sintigrafik parametre olarak wash-out hızı ana değerlendirme ölçütü seçildi ve radyoterapi sonrası değişimler iki grup arasında karşılaştırıldı.

Parotis bezi wash-out hızı radyoterapi sonrası 3. ayda amifostin grubunda iyileşme gösterirken kontrol grubunda iyileşme izlenmedi. Submandibüler wash-out hızı kontrol grubunda radyoterapi sonrası 3. ayda daha da kötüleşirken amifostin grubunda değişmedi.

Amifostinin ana tükürük bezleri üzerine radyokoruyuculuk özelliği dinamik kantitatif tükürük bezi sintigrafisi ile de gözlemlenebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Amifostin, Hücrekoruyuculuk, Radyonüklid Görüntüleme, Tükürük Bezleri.

Assessment of the Cytoprotective Efficacy of Amifostine with Quantitative Salivary Gland Scintigraphy

SUMMARY

The main objective of our study was to assess and confirm the radioprotective effect of amifostine in protecting major salivary glands with dynamic quantitative scintigraphic evaluation.

The study design was non-randomized clinical trial. There were 26 patients with head and neck cancer who receive primary or adjuvant radiotherapy in the head and neck region. Amifostine administrations were done before radiotherapy in one group while the control group did not take the drug. The primary end-point was wash-out rate as the quantitative scintigraphic parameter and changing patterns after radiotherapy were compared.

Parotid wash-out rate showed some healing at the 3rd month of radiotherapy in the amifostine group, but not in the control group. Submandibular wash-out rate showed some worsening at the 3rd month of radiotherapy in the control group, but not in the amifostine group.

Radioprotective effect of amifostine in major salivary glands can be observed with the testing tool of dynamic quantitative salivary gland scintigraphy.

Key Words: Amifostine, Cytoprotection, Radionuclide Imaging, Salivary Glands

* Dicle Üniv. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi A.D.

** Gazi Üniv. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi A.D.

*** Gazi Üniv. Tıp Fak. Nükleer Tıp A.D.

GİRİŞ

Baş-boyun kanserli hastalarda tükürük bezlerinin ışınlanmasına bağlı ağız kuruluğu kalıcı olabilir ve uzun sağkalımı olan hastalarda takipteki ana yakınmayı oluşturur. Ağız kuruluğu sadece basit bir subjektif semptom olarak da düşünülmemelidir. Tükürük salgısında ki bozukluk yeme ve konuşma gibi normal aktiviteleri bozar ve baş-boyun radyoterapisi sonrası diş çürüklerinin alta yatan ana nedenini oluşturur. Bu nedenlerle ağız kuruluğunu, yaşam kalitesini bozan önemli bir etken olarak kabul etmek gerekir. Normal fonksiyonları ve yaşam kalitesini korumak günümüzde önemli bir kavram olduğundan ağız kuruluğunu ve buna bağlı geç dönem sonuçları önlemek için çalışmalar yürütülmektedir. Parotis bezinin 60 Gy ve daha fazla dozda radyasyona maruz kalmasının kalıcı hasara yol açtığı kabul edilmektedir (1). Radyoterapi alan planlaması sırasında parotis bezinin maruz kalacağı dozun 40 Gy ve altında olmasına çalışılmalıdır fakat buna rağmen iyileşme aylar hatta yıllar sürebilir. Ağız kuruluğunun şiddeti iki yolla azaltılabilir. Biri ana tükürük bezlerinin maruz kaldığı toplam radyasyon dozunu azaltmaktır. Diğer yol ise "radyokoruyuculuk" (radioprotection) yöntemidir; radyasyonun normal dokular üzerine hasar verici etkisini değiştirmektir. Patt ve ark. 1949 yılında sülfidril içeren aminoasitlerin, sisteminin ve sisteaminin kemiricileri ölümcül radyasyon dozlarından koruduğunu bildirmişlerdir (2) ve bu gözlem amifostin gibi yeni bileşiklerin geliştirilmesine temel oluşturmuştur. Amifostin sisteamin benzeridir ve "Soğuk Savaş" döneminde A.B.D ordusu tarafından yürütülen ve askerleri cephedeki nükleer silah kaynaklı radyasyondan korumak amacıyla taşıyan çalışmaların ürünüdür. Bu amaçla kullanıma uygun olmadığı anlaşıldıktan sonra tıbbi araştırmalar için kullanılmıştır ve radyoterapi ve kemoterapiye bağlı normal doku hasarlarının önlenmesinde etkili olduğu görülmüştür. Postoperatif radyoterapi uygulanan ve parotis bezinin radyoterapi sahasına dahil olduğu baş-boyun kanserli hastalarda ağız kuruluğunun önlenmesinde ve over kanseri ve küçük hücreli-dışı akciğer kanseri nedeniyle sisplatin uygulanan hastalarda renal toksisitenin önlenmesinde kullanımı ülkemizde de ruhsatlandırılmıştır.

Amifostinin etkinliği ağız kuruluğunu ve mukoziti değerlendirilen skorlama cetvelleri ve hasta-bazlı anketlerle ölçülmüştür (3-6). Radyoterapiye bağlı ağız kuruluğunun derecesini belirlemede nicel tükürük bezi sintigrafisi de kullanışlı bir yöntemdir (7). Kantitatif tükürük bezi sintigrafisi kolay uygulanabilir, duyarlılığı yüksek ve intravenöz radyonüklid uygulaması dışında invaziv olmayan bir yöntemdir. Tükürük bezi fonksiyonlarını değerlendiren deneysel çalışmalarda ideal bir objektif kriter olarak kullanılabilir. Biz de bu çalışmada, amifostinin tükürük bezlerini radyasyondan koruyucu etkisini dinamik kantitatif sintigrafik ölçüm metodu ile değerlendirmek istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ve Nükleer Tıp birimlerinde yürütüldü. Histopatolojik olarak ispatlanmış baş-boyun kanserli ve radyoterapi hedef hacmi baş-boyun lenfatik sahayı postoperatif veya primer olarak içeren 18 yaş üstü hastalar çalışma için seçime uygun hastalardı. Konvansiyonel radyoterapi alan planlaması ile bilateral parotis bezlerinin en az %75'i ve bilateral submandibüler tükürük bezlerinin tamamı radyasyona maruz kalmaktaydı. Radyoterapi alan planlaması sırasında hastanın anatomik yapısına bağlı olarak parotis bezlerinin %75'inden azının ışınlama sahasına girdiği hastalar, performans durumu kötü olan ve ciddi başka medikal problemleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı ve her hastanın çalışmaya katılma için rızası alındı.

Radyoterapi ve İlaç Uygulaması

Amifostin radyoterapiden 15-30 dakika önce, her hasta için sabit 500 mg dozda intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı. İnfüzyon süresi 5-15 dakika arasında tutuldu. İlk amifostin uygulaması sırasında bulantı-kusma ve semptomatik hipotansiyon yan etkileri görülmediği sürece rutin olarak sıvı takviyesi ve antiemetik kullanılmadı. Bulantı-kusma yan etkisi durumunda ilaç uygulaması



öncesinde serotonin reseptör antagonistleri uygulandı. Kan basıncı amifostin uygulamasından önce, uygulama sırasında ve sonrasında ölçüldü. Hipotansiyon gelişmesi durumunda ilaç infüzyonuna kan basıncı normale dönünceye kadar ara verildi fakat sonrasında devam edildi. Her hasta bulantı-kusma, hipotansiyon ve diğer muhtemel yan etkiler açısından günlük olarak sorgulandı ve National Cancer Institute (NCI) kriterlerine göre derecelendirildi.

Radyoterapi Co60 ünitesinde uygulandı. Hedef hacim primer tümör veya tümör yatağını ve bölgesel lenfatik alanı içeriyordu. İzosentrik teknikte karşılıklı yan paralel alanlar kullanıldı. Toplam doz 50 Gy olacak şekilde 2 Gy fraksiyonlarla 5 haftada radyoterapi uygulandı. Eğer kalıntı mikroskopik veya makroskopik tümör varsa sadece kalıntı bölgesine elektron ile 10-20 Gy ek doz uygulandı.

Değerlendirme Ölçütü

Kantitatif sintigrafik parametre anlamında ana değerlendirme ölçütü “wash-out” hızı olarak seçildi (8). İkincil değerlendirme ölçütleri hacimsel uyarılmamış ve uyarılmış tükürük miktarları olarak belirlendi. Kantitatif sintigrafik ölçüm ve tükürük ölçümleri radyoterapi başlamadan önce, radyoterapi bitiminde ve radyoterapi bitiminden 3 ay sonra yapıldı. Dinamik sintigrafi yüksek çözünürlüklü gama kamera ile intravenöz 5 mCi Tc99m-perteknetat uygulamasından sonra 30-40 dakika boyunca 1 dakikalık 64x64 matrix çekimler ile gerçekleştirildi. Tükürük salgısının uyarımı 20. dakikada ağız boşluğuna doğal limon suyu sıkılarak gerçekleştirildi. Parotis bezi için yan temporal bölge ve submandibüler bez için boyun dış yarısı referans düzeltme alınarak her tükürük bezi için “inceleme alanı”(İA) seçildi ve bu alan için zaman-aktivite eğrisi oluşturuldu. “Wash-out” hızı şu şekilde formüle edildi:

Uyarılmadan önce İA sayımı – Uyarılma bitiminde İA sayımı

Uyarılmadan önce İA sayımı

Hacimsel tükürük ölçümleri için hastaların 10 dakika boyunca çıkarabildikleri kadar tükürüğü bir kaptaki biriktirmeleri istendi. Yirmi dakikalık bir dinlenmeden sonra uyarılmış tükürük miktarı için aynı şekilde tükürük

toplandı ama hastaların başlangıçta ve 5. dakikada ağız boşluğuna doğal limon suyu damlatıldı.

İstatistiksel Metot

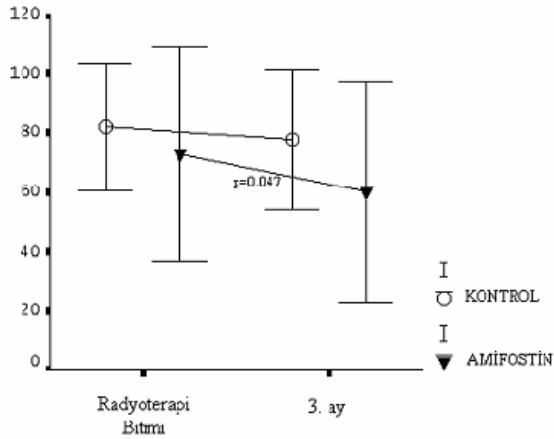
Amifostin grubunda 16 ve kontrol grubunda 10 hasta non-randomize olarak çalışmaya katıldı. Tükürük salgısı miktarı kişiler arasında geniş farklılıklar gösterebildiğinden her hastanın radyoterapi bitiminde ve 3 ay sonrasındaki tükürük miktarları ve “wash-out” hızları kendi bazal değerlerinin yüzdeleri olarak ifade edildi (1). Değerler ortalama olarak verildi. Tedavi grupları arasındaki farklar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Aynı grup içinde tükürük miktarında ve “wash-out” hızlarında radyoterapi bitimi ve 3. ay değerleri arasındaki farklar Wilcoxon T testi ile değerlendirildi. Bütün istatistiksel hesaplamalar ticari olarak mevcut SPSS istatistik programı ile yapıldı.

BULGULAR

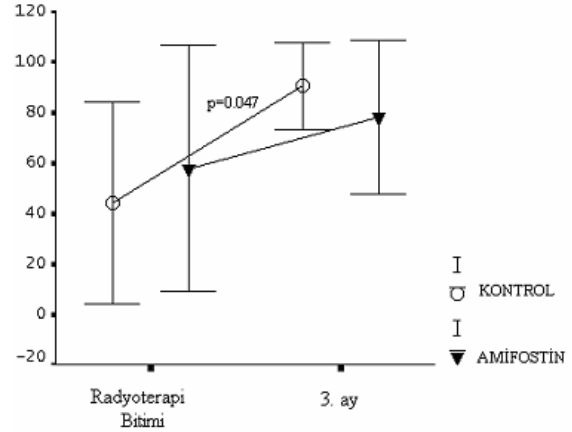
Ortalama wash-out hızları radyoterapi öncesinde hem parotis bezi hem submandibüler tükürük bezleri için amifostin ve kontrol grubunda benzerdi; parotis bezi için sırasıyla kontrol ve amifostin grubunda %41 ve %38 (p=78), submandibüler bez için sırasıyla kontrol ve amifostin grubunda %33 ve %31 (p=0.9) idi. Radyoterapi bitiminde parotis wash-out hızı kontrol grubunda bazal değere göre %82 oranında azalırken amifostin grubunda %73 oranında azaldı ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.6). Radyoterapi bitiminde submandibüler bez wash-out hızı kontrol grubunda bazal değere göre %44 oranında azalırken amifostin grubunda %58 oranında azaldı; aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.6). Radyoterapi sonrası 3. ayda parotis wash-out hızı kontrol grubunda bazal değere göre %78 oranında azalırken amifostin grubunda %60 oranında azaldı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.3). RT sonrası 3. ayda submandibüler bez wash-out hızı kontrol grubunda bazal değere göre %90 oranında azalırken amifostin grubunda %78 oranında azaldı; aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.6).

Radyoterapi bitiminde ve radyoterapi sonrası 3. ayda bazal değere göre azalma oran-

ları aynı grup içinde karşılaştırıldığında ise bulgular şu şekildeydi: Parotis bezi wash-out hızlarındaki azalma oranları kontrol grubunda erken (radyoterapi bitimi) ve geç (3. ay) akut dönemde benzerdi (%82'den %78'e, $p=0.3$). Amifostin grubunda ise parotis bezi wash-out hızlarındaki azalma oranları erken ve geç akut dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösteriyordu; %73'den %60'a ($p=0.047$) ki bu geç akut dönemde parotis bezi fonksiyonlarında bir iyileşmeyi ifade ediyordu (Şekil 1). Submandibüler bez wash-out hızlarındaki erken ve geç akut dönem azalma oranları kontrol grubunda anlamlı olarak farklıydı; %40'dan %90'a ($p=0.047$) ki geç akut dönemde kontrol grubunda submandibüler tükürük bezinde ilerleyici bir fonksiyon kaybına işaret ediyordu (Şekil 2). Amifostin grubunda ise submandibüler bez wash-out hızlarındaki erken ve geç akut dönem azalma oranları benzerdi (%58'den %78'e, $p=0.3$).



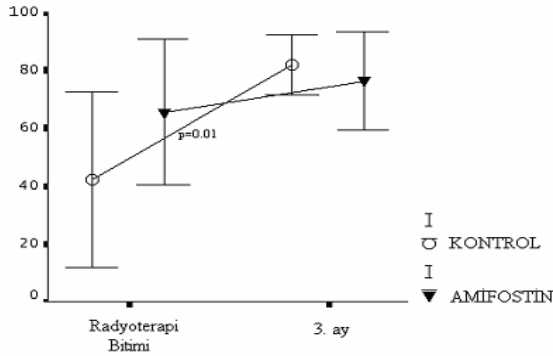
Şekil 1. Parotis bezi wash-out hızı bazal değerlerinde radyoterapi bitimi ve radyoterapi sonrası 3. aydaki azalma oranları. İstatistiksel olarak anlamlı fark sadece amifostin grubunda radyoterapi bitimi ile 3. ay değerleri arasında izlenmektedir ki geç akut dönemde parotis bezi salgı fonksiyonunda iyileşmeye işaret eder. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.



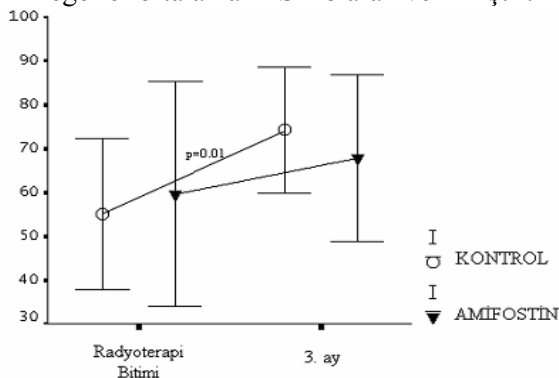
Şekil 2. Submandibüler bez wash-out hızı bazal değerlerinde radyoterapi bitimi ve radyoterapi sonrası 3. aydaki azalma oranları. İstatistiksel olarak anlamlı fark sadece kontrol grubunda radyoterapi bitimi ile 3. ay değerleri arasında izlenmektedir ki geç akut dönemde submandibüler bez salgı fonksiyonunda bozulmaya işaret eder. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Uyarılmamış ve uyarılmış tükürük üretim miktarları radyoterapi öncesi kontrol ve amifostin gruplarında benzerdi. Uyarılmamış tükürük miktarları sırasıyla kontrol ve amifostin gruplarında ortalama 7,18 mL ve 7,77 mL ($p=0.8$) ve uyarılmış tükürük miktarları ortalama 15,48 mL ve 16,26 mL ($p=0,75$) bulundu. Radyoterapi bitiminde uyarılmamış tükürük miktarları kontrol grubunda %42 ve amifostin grubunda %65 oranında azalmıştı; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,08$). Radyoterapi bitiminde uyarılmış tükürük miktarları ise kontrol grubunda %55 ve amifostin grubunda %59 oranında azalmıştı; aradaki fark istatistiksel olarak yine anlamlı değildi ($p=0,6$). Radyoterapi sonrası 3. ayda uyarılmamış tükürük miktarları sırasıyla kontrol ve amifostin gruplarında %82 ve %76 oranında ($p=0.4$), uyarılmış tükürük miktarları sırasıyla kontrol ve amifostin gruplarında %74 ve %68 oranında ($p=0,4$) azalmıştı; istatistiksel olarak benzerdi.

Aynı grup içinde tükürük miktarlarının erken ve geç akut dönemdeki değerleri karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenirken amifostin grubunda izlenmedi (Şekil 3 ve 4). Kontrol grubunda hem uyarılmamış tükürük miktarında (%42'den %82'ye, $p=0,01$) hem de uyarılmış tükürük miktarında (%55'den %74'e, $p=0,01$) geç akut dönemde ilerleyici bir azalma izlenirken amifostin grubunda uyarılmamış tükürük miktarında (%65'ten %76'ya, $p=0,07$) ve uyarılmış tükürük miktarında (%59'dan %67'ye, $p=0,1$) erken akut dönemden geç akut döneme değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta değildi.



Şekil 3. Uyarılmamış tükürük miktarı bazal değerlerinde radyoterapi bitimi ve radyoterapi sonrası 3. aydaki azalma oranları. Kontrol grubunda uyarılmamış tükürük miktarı radyoterapi bitiminden 3. aya kadarki sürede istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmıştır. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.



Şekil 4. Uyarılmış tükürük miktarı bazal değerlerinde radyoterapi bitimi ve radyoterapi sonrası 3. aydaki azalma oranları. Kontrol grubunda uyarılmış tükürük miktarı radyoterapi bitiminden 3. aya kadarki sürede istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmıştır. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Amifostinin yan etki profili beklenenden kötü olarak izlendi. Hastaların üçte birinden fazlasında 2. ve 3. derece bulantı-kusma yan etkisi izlendi ve ilaç grubuna alınan toplam 16 hastanın 3'ünde (%19) bulantı-kusma nedeniyle ilacın kesilmesi gerekti. Sadece 1 hastada bulantı izlenmedi. Bir hastada radyoterapinin beşinci haftasında yaygın makulopapüler döküntü gelişti ve yine ilaç sonlandırıldı. Sonuç olarak hastaların dörtte birinde yan etkiler nedeniyle amifostin uygulaması tamamlanamadı. Hastaların hiçbirinde semptomatik hipotansiyon izlenmedi.

TARTIŞMA

Kantitatif tükürük bezi sintigrafisinde değerlendirme parametresi olarak wash-out hızı seçilmiştir çünkü tükürüğün salınım bozukluğu tükürük bezlerinin ışınlanmasına bağlı değişikliklerin ilk izlenen ve belki en duyarlı belirteçidir (9). Tükürük bezlerinin radyonüklid "yakalama ve hapsetme" (trapping) özelliği ise çalışmamızda ayrıca değerlendirilmemiştir çünkü bu özelliğin bozulması ışınlanma sonrası geç bir belirtidir ve bizim çalışmamızda takip süresi kısadır. Literatürde baş-boyun kanserli hastalarda radyoterapi ile birlikte uygulanan amifostinin etkinliğini nicel tükürük bezi sintigrafisi ile değerlendiren, bizim bildiğimiz tek çalışma McDonald ve ark.'nın çalışmasıdır (10). Fakat bu çalışmada kontrol grubu yoktur ve elde edilen veriler tarihsel değerler ile karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamız ise gerçi randomize değildir ama kontrollü bir çalışmadır. Çalışmamızda az sayıda hasta olmasına rağmen, amifostinin ana tükürük bezlerini radyasyon hasarından koruyucu etkisi istatistiksel olarak anlamlı biçimde izlenebilmiştir. Tükürük atılım fonksiyonu göstergesi olarak wash-out hızı, parotis bezinde, amifostin uygulanan hastalarda radyoterapi sonrası 3. ayda bir miktar iyileşme gösterirken kontrol grubu hastalarında bu durum izlenmemiştir. Diğer yandan submandibüler bez wash-out hızı kontrol grubunda RT sonrası 3. ayda ilerleyici bir azalma gösterirken amifostin uygulanan hastalarda bu durum belirgin değildir. Radyoterapi sonrası uyarılmamış tükürük miktarındaki azalma taban değerine 9. ayda ulaşırken uyarılmış tükürük miktarındaki azal-



ma 3. ayda taban değerine ulaşmaktadır (10). Bizim çalışmamızda tükürük miktarı, radyoterapi sonunda her iki grup için %42-65 oranında azalmıştır. RT sonrası 3. ayda bu azalma %68-82 oranında izlenmiştir. Radyoterapi bitiminden radyoterapi sonrası 3. aya kadar izlenen ilerleyici tükürük üretimde kayıp yine amifostin grubunda belirgin değildir. Bu bulgularımız literatür ile uyumludur.

Kanser tedavisinde eş zamanlı radyoterapi ve kemoterapi seçenekleri yaygınlaştıkça tedaviye bağlı yan etkiler daha şiddetli ve uzun süreli olmaktadır. Bununla birlikte kanser hastalarında yaşam kalitesini korumak da önem kazanmış bir konudur. Mesna ve deksrazoksan yanında amifostin radyoterapi ve kemoterapide kullanılan yeni bir sitoprotektif ilaç sınıfının ilk örneğidir. Amifostin bir sitoprotektif olarak uzun zamandır bilinmektedir ve baş-boyun kanserli hastaların primer cerrahi sonrası adjuvan radyoterapileri sırasında tükürük bezlerinin korunması için ruhsat almıştır. Fakat normal dokuları koruması yanında tümörü de radyoterapiden koruyabileceği halen bir tartışma konusudur (11). Aslında 1980'li yıllarda yürütülen prelinik hayvan deneyleri amifostinin tümör dokusunu da koruduğu göstermiştir. Clement ve Johnson, fare lösemi ve akciğer kanseri modelinde lösemi için 1.4'lük, akciğer kanseri için 1.3'lük doz modifikasyon faktörü kadar radyasyon duyarlılığında azalma izlemişlerdir (12). Başka bir çalışmada yine fare tümör modelinde tek fraksiyonlu ve çok fraksiyonlu ışınlamalarda amifostinin radyokoruyuculuğu araştırılmış ve 1.2 ile 2.5 arasında değişen tümör koruma faktörleri izlenmiştir. Ayrıca tümör dokusundaki koruma faktörü değişkenliği normal dokulara göre daha fazla bulunmuş ve çok fraksiyonlu ışınlamalarda tümör radyokoruyuculuğunun daha belirgin olduğu izlenmiştir (13). Randomize bir çalışmada köpek yumuşak doku sarkomu modelinde amifostine uygulanan koldaki tümör kontrol oranları daha düşük bulunmuştur (14). Lindegaard konuyla ilgili derleme makalesinde, bu ve benzeri prelinik çalışmalarda tümör koruyuculuk bulgularının her nedense göz ardı edildiğini veya yanlış yorumlandığını vurgulamaktadır (15). İnsanlarda bugüne kadar yürütülen çalış-

maların hiçbiri tümör koruyuculuğunu gösterebilecek yeterli istatistiksel kuvvette değildir ve lokal hastalık kontrolünde %5-10 oranındaki bir azalmayı tespit edebilmek için en az 800 hastayı içeren denek popülasyonuna ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda hasta sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı nedeniyle tümör kontrolü hakkında bir sonuca varmak söz konusu değildir.

Sonuç olarak baş-boyun kanserli hastalarda radyasyona bağlı ana tükürük bezleri hasarının önlenmesinde amifostinin etkinliği akut fazda bile nicel tükürük bezi sintigrafisi ile de izlenebilmektedir. Fakat amifostin ile tümör hücrelerinin korunuyor olma ihtimali yeterince ciddi bir ihtimaldir ve bu nedenle rutin olarak kullanımını önermek yanlış olacaktır. Bundan sonra yürütülecek çalışmalar tümör koruyuculuğu ihtimali üzerine yoğunlaşmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, et al. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001;51:938-946.
2. Patt HM, Tyree EB, Straube RL, et al. Technical papers: Cystein protection against X irradiation. *Science*, 1949; 110: 213-214.
3. Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B, et al. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 46: 1105-1108.
4. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 3339-3345.
5. Buntzel J, Kuttner K, Frohlich D, et al. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol*, 1998; 9: 505-509.
6. Wasserman T, Mackowiak JI, Brizel DM, et al. Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 48: 1035-1039.
7. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kröger S, et al. Quantitative Salivary Gland Scintigraphy. *J Nucl Med Technol*, 1999; 27: 20-26.



8. Kosuda S, Satoh M, Yamamoto F, et al. Assessment of salivary gland dysfunction following chemoradiotherapy using quantitative salivary gland scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 45: 379-384.

9. Olmos RAV, Keus RB, Takes RP, et al. Scintigraphic assessment of salivary function and excretion response in radiation induced injury of the major salivary glands. *Cancer*, 1994; 73: 2886-2893.

10. McDonald S, Meyerowitz C, Smudzin T, et al. Rubin P. Preliminary results of a pilot study using WR-2721 before fractionated irradiation of the head and neck to reduce salivary gland dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 29: 747-754.

11. Brizel DM, Overgaard J. Does amifostine have a role in chemoradiation treatment? *Lancet Oncol*, 2003; 4: 378-381.

12. Clement JJ, Johnson RK. Influence of WR 2721 on the efficacy of radiotherapy and chemotherapy of murine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982; 8: 539-42.

13. Stewart FA, Rojas A, Denekamp J. Radioprotection of two mouse tumors by WR-2721 in single and fractionated treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9: 507-13.

14. McChesney SL, Gillette EL, Dewhirst MW, Withrow SJ. Influence of WR 2721 on radiation response of canine soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12: 1957-63.

15. Lindegaard JC, Grau C. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector. *Radiother Oncol*, 2000; 57: 113-8.

Yazışma Adresi

Bilgehan KARADAYI

Dicle Üniv. Tıp Fak. Radyasyon Onk. A.D.

E-mail: bilgehankaradayi@hotmail.com

