

Wpływ kserostomii na jakość życia chorych napromienianych z powodu nowotworów narządów głowy i szyi

Dorota Kiprian¹, Andrzej Kawecki¹, Wojciech Rolski¹, Wojciech Michalski²

Wprowadzenie. Kserostomia, czyli suchość błon śluzowych jamy ustnej i gardła, jest powikłaniem związanym z dysfunkcją ślinianek, wywołaną napromienianiem narządów głowy i szyi. Ślina ma decydujący wpływ na utrzymanie odpowiedniego środowiska w jamie ustnej, poprzez swoje działanie buforujące, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, nawilżające oraz trawienne. Czynność wydzielnicza gruczołów ślinowych może być mierzona poprzez ocenę ilościową, jak też jakościową wydzielanej śliny. Do metod obiektywnych, oznaczających ilość wydzielanej śliny, zaliczana jest sialometria i scyntygrafia dynamiczna ślinianek. Subiektywna ocena nasilenia kserostomii może być cennym uzupełnieniem metod obiektywnych i najczęściej polega na analizie jakości życia chorych.

Cel badania. Celem badania była ocena wpływu nasilenia kserostomii na jakość życia chorych, napromienianych z powodu nowotworów narządów głowy i szyi.

Metody. Do badania włączono chorych z rozpoznanym i histopatologicznie potwierdzonym nowotworem narządów głowy i szyi, którzy byli zakwalifikowani do radykalnego leczenia napromienianiem jako metoda samodzielna lub w skojarzeniu z chemioterapią w sekwencji jednoczesnej. Chorych wyłączano z badania w przypadku nie wykonania całości zaplanowanych badań w czasie 12 miesięcznej obserwacji.

U wszystkich włączonych do badania chorych przeprowadzono radioterapię konformalną w oparciu o planowanie trójwymiarowe. W każdym przypadku zastosowano technikę dwóch pól przeciwstawnych. Dla celów badania wyodrębniono dwie grupy chorych. Przynależność do odpowiedniej grupy zależała od objętości gruczołu ślinowego w polu terapeutycznym. Do grupy I zakwalifikowani byli chorzy o wysokim ryzyku wystąpienia nasilonej suchości błon śluzowych, u których gruczoły ślinowe przyuszne były zlokalizowane w całości lub prawie w całości w objętości napromienianej (60–100% objętości ślinianek w polu terapeutycznym). Do grupy II zakwalifikowani byli chorzy o mniejszym ryzyku wystąpienia nasilonej suchości błon śluzowych, których gruczoły ślinowe przyuszne były zlokalizowane częściowo w objętości napromienianej (20–30% objętości ślinianek w polu terapeutycznym). Objętość napromienianych ślinianek wynikała z lokalizacji nowotworu i odpowiedniego do sytuacji klinicznej obszaru napromieniania.

Nasilenie dysfunkcji ślinianek przyusznych oceniano metodą obiektywną, którą była scyntygrafia dynamiczna ślinianek i metodą subiektywną. Podczas każdej wizyty chory wypełniał kwestionariusz jakości życia. Badanie wstępne wykonywano przed rozpoczęciem leczenia, kolejne w czasie napromieniania po dawce 30 Gy-436 Gy, po 3, 6 i 12 miesiącach od zakończonego leczenia.

Material. Od kwietnia 2001 r. do lutego 2003 r. włączono do badania 70 chorych spełniających przyjęte kryteria doboru. W analizowanej grupie było 8 kobiet oraz 62 mężczyzn w wieku od 35 do 80 lat. Mediana wieku wynosiła 58 lat.

Wyniki. Pełną analizę przeprowadzono w grupie 52 chorych, u których wykonano wszystkie zaplanowane badania. Jakość życia chorych początkowo ulegała pogorszeniu, przyjmując najniższe wartości w drugim badaniu po trzech tygodniach napromieniania, a następnie ulegała poprawie do poziomu około 80-85% wartości wyjściowej, nie wracając jednak w czasie rocznej obserwacji do poziomu sprzed leczenia. Analizując wyniki prezentowanego badania można zauważyć zależność pomiędzy pogorszeniem jakości życia a ocenianymi, wybranymi parametrami klinicznymi, którymi były: nasilenie wczesnego odczynu popromiennego błon śluzowych oraz grupa ryzyka wystąpienia suchości błon śluzowych.

Wnioski. Pogorszenie jakości życia jest związane z nasileniem suchości błon śluzowych. Jest ono ściśle uzależnione od nasilenia wczesnych odczynów popromiennych; jakość życia wzrasta po okresie wygojenia się wczesnych popromiennych odczynów błon śluzowych. Pogorszenie jakości życia jest uzależnione od objętości ślinianek przyusznych w polu napromienianym. Poprawa jakości życia jest bardziej zaznaczona u chorych, u których mniejsza objętość ślinianek przyusznych znajdowała się w objętości napromienianej.

¹ Klinika Nowotworów Głowy i Szyi

² Pracownia Statystyki Medycznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

The impact of xerostomy on the quality of life in irradiated patients with head and neck cancer

Introduction. The common side effect of radiation therapy for head and neck cancer is dryness of mucous membranes of the oral cavity and pharynx, known as xerostomy. Xerostomy is a consequence of salivary gland dysfunction. Saliva plays an important role in maintaining the correct condition of the oral cavity mucosa due to its antibacterial, antifungal, moisturizing and digestive functions. There are quantitative and qualitative methods of assessing the radiotherapy induced dysfunction of salivary glands. Sialometry and dynamic salivary gland scintigraphy are among the quantitative methods of assessment. Subjective evaluation of xerostomy is a valuable part of quality of life assessment.

Aim of the study. To evaluate the impact of xerostomy on the quality of life in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy.

Method. Patients with pathologically confirmed head and neck cancer were eligible if they were radiotherapy and/or concomitant chemoradiotherapy naïve. Patients with incomplete 12-month follow up were excluded from the analysis.

All patients were treated with 3D conformal radiotherapy. Parallel opposing fields were used in every case. Patients were divided into two groups for research purposes, depending upon the volume of salivary glands included in irradiated volume. Patients with a high risk of xerostomy (treatment volume contained 60–100% of parotid gland volume) were assigned to group I and the remaining patients (treatment volume contained 20–30% of parotid gland volume) were assigned to group II. The irradiated volume of the parotid gland depended on the primary tumor site and was based on computer tomography definition of clinical target volume.

The intensity of salivary gland dysfunction was tested by objective (dynamic scintigraphy) and subjective (quality of life questionnaire) methods. Patients were asked to complete the quality of life questionnaire. Tests were carried out before treatment and then after 30–36 Gy and 3, 6 and 12 months after the completion of radiation therapy.

Patients characteristics. Seventy patients (8 women and 62 men) who meet the inclusion and exclusion criteria were enrolled in the study between April 2001 and February 2003. Patients ranged in age from 35 to 80 years (median: 58 years).

Results. Seventy patients were included in the study group. Only 52 patients completed all the designed tests during the 12-month follow up. The minimal scores defining the quality of life were seen at week III of radiotherapy and then they gradually reached some 80–85% of the baseline score at the end of the 12-month follow up. Analysis revealed a relationship between the quality of life score and selected clinical data (intensity of early post-radiation mucositis and high risk of xerostomy).

Conclusions. Xerostomy affects the quality of life. Worse quality of life is linked with the intensity of early post-radiation reaction. Improvement of the quality of life is observed after the healing of the early reaction of mucous membranes. The quality of life depends on the irradiated volume of the salivary glands. Improvement of post treatment quality of life is evident in patients with a lesser volume of salivary glands included in treatment volume.

Słowa kluczowe: kserostomia, gruczoł ślinowy, ślina, trójwymiarowa radioterapia konformalna, jakość życia

Key words: xerostomy, parotid gland, saliva, 3D conformal radiotherapy, quality of life

Wprowadzenie

Kserostomia, czyli suchość błon śluzowych jamy ustnej i gardła, jest powikłaniem związanym z dysfunkcją ślinianek, wywołaną napromienianiem narządów głowy i szyi. Ślinianki występujące w organizmie człowieka można podzielić na dwie grupy. Pierwszą z nich stanowią występujące parzyście tzw. duże gruczoły ślinowe, do których zalicza się przyusznice, ślinianki podżuchwowe oraz podjęzykowe. Przyusznice wydzielają wodnistą ślinę surowiczą, zawierającą albuminy oraz inne białka. Ślinianki podżuchwowe i podjęzykowe natomiast wydzielają bardziej gęstą ślinę surowiczo-śluzową [1-4]. Do drugiej grupy zaliczane są tzw. ślinianki małe, zlokalizowane głównie w błonie śluzowej ustnej części gardła, policzków, jamy ustnej oraz podniebienia twardego. Ich wydzielina ma charakter śluzowy i zwilża błonę śluzową w sposób ciągły [1, 3, 5].

Ślina ma decydujący wpływ na utrzymanie odpowiedniego środowiska w jamie ustnej, poprzez swoje działanie buforujące, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, nawilżające oraz trawienne [1, 3, 6]. Składa się w około

99% z wody. Zawiera również wiele składników, takich jak aminokwasy, białka, nieorganiczne jony. Zaburzenia w wydzielaniu śliny w trakcie radioterapii, zarówno ilościowe, jak i jakościowe, zauważalne są już po podaniu dawki rzędu 10 Gy [1, 3, 7]. W tym czasie zauważa się spadek ilości wydzielanej śliny nawet o około 50–60%. Zmniejszeniu wydzielania śliny towarzyszy wzrost jej lepkości, a także koncentracji jonów, takich jak: sód, wapń, chlor, magnez. Stwierdza się również wzrost stężenia białek. Spada natomiast poziom immunoglobuliny IgA oraz dwuwęglanów, które odpowiedzialne są za działanie buforujące [8-10]. Ze względu na spadek stężenia dwuwęglanów w ślinie, obniża się poziom pH. Zjawisko to ma decydujący wpływ na rozwój patogennych szczepów bakterii *Streptococcus mutant*, które między innymi przyczyniają się do powstawania próchnicy zębów. Stwierdzono również wzrost zakażeń grzybiczych w obrębie błon śluzowych, powodowany przez kolonie *Candida albicans*. Już od 7. dnia napromieniania frakcjonowanego konwencjonalnie zmienia się konsystencja wydzielanej śliny, staje się ona gęsta i lepka, przez co zanika jej funkcja nawilżania błon śluzowych. Brak mechanicznego nawilżenia powo-

duże trudności w przełykaniu pokarmów, utrudnia mowę oraz zaburza sen, poprzez konieczność picia płynów w nocy i w efekcie nykturię [1, 3, 11]. W większości przypadków, chorzy zmuszeni są do zmiany diety, co bardzo często prowadzi do upośledzenia alimentacji oraz zaburzeń wodno-elektrolitowych. Ograniczenie wydzielania śliny oraz obniżenie pH w przełyku może doprowadzić do powstania refluksu żołądkowo-przełykowego, czego następstwem jest przewlekłe zapalenie przełyku [3, 12, 13]. Całokształt wymienionych zmian wpływa negatywnie na jakość życia napromienianych chorych [14,15].

Czynność wydzielnicza gruczołów ślinowych może być mierzona poprzez ocenę ilościową, jak też jakościową wydzielanej śliny. Do metod obiektywnych, oznaczających ilość wydzielanej śliny, zaliczana jest sialometria i scyntygrafia dynamiczna ślinianek [16, 17]. Subiektywna ocena nasilenia kserostomii może być cennym uzupełnieniem metod obiektywnych i najczęściej polega na analizie jakości życia chorych [14, 15, 17, 18].

Cel badania

Celem badania była ocena wpływu nasilenia kserostomii na jakość życia chorych, napromienianych z powodu nowotworów narządów głowy i szyi.

Metodyka

Kryteria włączenia do badania

Do badania włączono chorych z rozpoznaniem i histopatologicznie potwierdzonym nowotworem narządów głowy i szyi, którzy byli zakwalifikowani do radykalnego leczenia napromienianiem jako metoda samodzielna lub w skojarzeniu z chemioterapią w sekwencji jednoczesnej.

Kryteria wyłączenia z badania

Chorych wyłączano z badania w przypadku nie wykonania całości zaplanowanych badań w czasie 12 miesięcznej obserwacji.

Strategia oraz techniki napromieniania

Napromienianie

U wszystkich włączonych do badania chorych przeprowadzono radioterapię konformalną w oparciu o planowanie trójwymiarowe. W każdym przypadku zastosowano technikę dwóch pól przeciwstawnych. Zakres dawki całkowitej wynosił 66–70 Gy na obszar nacieku nowotworowego, objętość napromieniana elektrycznie otrzymywała 50–60 Gy, natomiast obszar napromieniany pooperacyjnie 60–64 Gy.

W badaniu wyodrębniono dwie grupy chorych. Przynależność do odpowiedniej grupy zależała od objętości gruczołu ślinowego w polu terapeutycznym.

Grupa I – chorzy o wysokim ryzyku wystąpienia nasilonej suchości błon śluzowych: gruczoły ślinowe przyuszne zlokalizowane w całości lub prawie w całości w objętości napromienianej (60–100% objętości ślinianek w polu terapeutycznym).

- Chorzy na raka nosowej części gardła, napromieniani radykalnie.
- Chorzy na raka ustnej części gardła, napromieniani radykalnie lub uzupełniająco.
- Chorzy na raka jamy ustnej, napromieniani uzupełniająco.

- Chorzy na raka ustnej lub nosowej części gardła, otrzymujący jednoczesną radiochemioterapię.
- Chorzy z przerzutami do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego, napromieniani radykalnie z objęciem układu chłonnego szyi oraz ustnej i nosowej części gardła.

Grupa II – chorzy o mniejszym ryzyku wystąpienia nasilonej suchości błon śluzowych: gruczoły ślinowe przyuszne zlokalizowane częściowo w objętości napromienianej (20–30% objętości ślinianek w polu terapeutycznym).

- Chorzy na raka krtani i krtaniowej części gardła, napromieniani uzupełniająco po zabiegu operacyjnym.
- Chorzy na raka krtani i krtaniowej części gardła, napromieniani z założeniem radykalnym (z wyłączeniem przypadków raka głosi T1-T2N0).

Objętość napromienianych ślinianek wynikała z lokalizacji nowotworu i odpowiedniego do sytuacji klinicznej obszaru napromieniania.

Ocena nasilenia suchości błon śluzowych

Nasilenie dysfunkcji ślinianek przyusznych oceniano metodą obiektywną – scyntygrafia dynamiczna ślinianek i metodą subiektywną – chorzy wypełniali kwestionariusze jakości życia podczas wizyt przy każdym badaniu scyntygraficznym.

Badanie wstępne wykonywano przed rozpoczęciem leczenia, kolejne – w czasie napromieniania po dawce 36 Gy, po 3, 6 i 12 miesiącach od zakończonego leczenia.

Podczas każdej wizyty chory wypełniał kwestionariusz jakości życia.

Kwestionariusz jakości życia był ułożony dla potrzeb tego badania.

W czasie badań oceniano również nasilenie wczesnego odczynu błon śluzowych, według skali EORTC/RTOG

Materiał

Od kwietnia 2001 r. do lutego 2003 r. do badania włączono 70 chorych spełniających przyjęte kryteria doboru. W analizowanej grupie było 8 kobiet oraz 62 mężczyzn w wieku od 35 do 80 lat. Mediana wieku wynosiła 58 lat.

Charakterystykę materiału klinicznego przedstawia Tabela I.

Tab. I. Charakterystyka pacjentów

Liczba chorych	N= 70
Płeć	
Kobiety	8
Mężczyźni	62
Wiek	
(min, max)	(35, 80)
Średnia wieku (odch. std.)	58 (10)
Stopień sprawności – skala WHO	
0	57
1,2	13
Lokalizacja nowotworu	
ustna część gardła	30
nosowa część gardła	8
jama ustna i język po operacji	7
ognisko pierwotne nieznanne	4
rak krtani i krtaniowej części gardła	7
rak krtani po operacji	12
rak krtaniowej części gardła po operacji	2

Dynamikę zmian wartości sekrecji mierzonej pięciokrotnie i jej wpływ na jakość życia chorych według przyjętych założeń (przed leczeniem, po dawce 36 Gy, po 3, 6, 12 miesiącach od zakończonego leczenia), można było ocenić tylko u 52 chorych, którzy mieli wykonane wszystkie badania scyntygraficzne, zaplanowane w badaniu klinicznym.

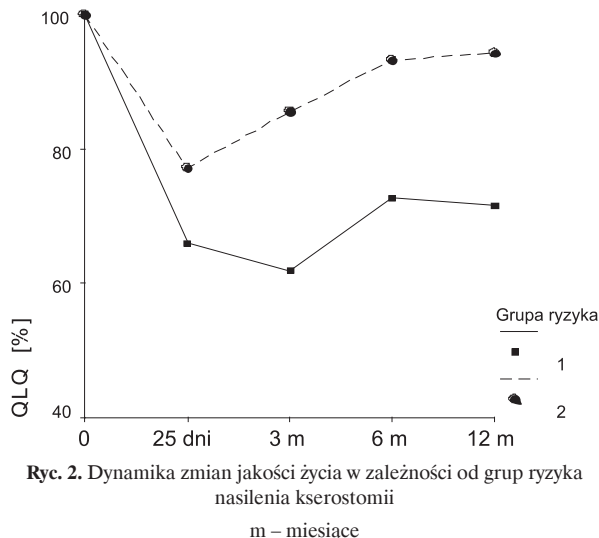
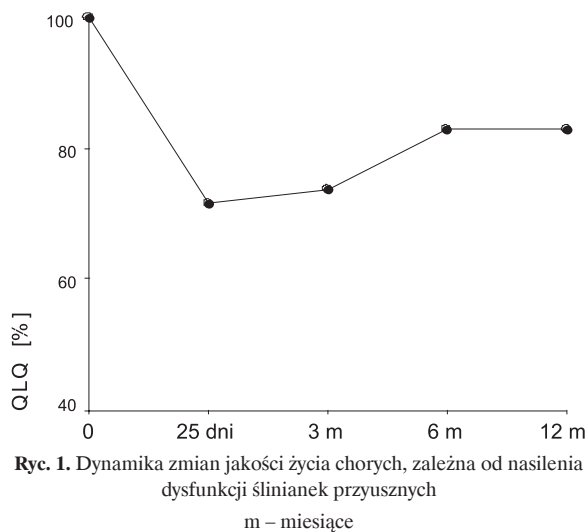
Przyczyną nie wykonania kompletu badań i w efekcie wyłączenia z badania było nie wyleczenie miejscowe (8 chorych) oraz wczesny nawrót lub pojawienie się przerzutów odległych (4 chorych). Ta sytuacja kliniczna wiązała się z podjęciem innego sposobu leczenia, mogącego mieć wpływ na poziom sekrecji ślinianek. Drugi nowotwór zaobserwowano u 2 chorych. Ponadto jeden chory zmarł z powodu innej choroby, natomiast trzech pozostałych nie zgłaszało się na badania kontrolne po zakończonym leczeniu z nieznanymi przyczyn.

Wyniki

Pełną analizę przeprowadzono w grupie 52 chorych, u których wykonano wszystkie zaplanowane badania.

Dynamikę zmian jakości życia chorych, zależną od nasilenia dysfunkcji ślinianek przyusznych, przedstawiono na Rycinie 1.

Na wykresie przedstawiono zmianę jakości życia u chorych w okresie 12 miesięcy obserwacji. Za wartość



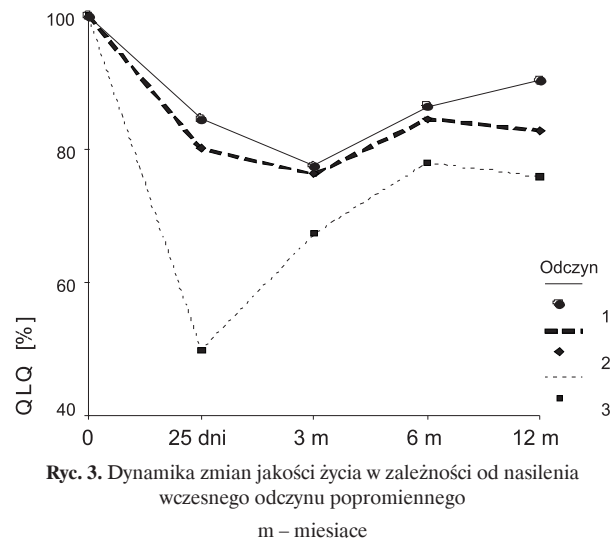
wyjściową (100%) przyjęto sumę punktów uzyskanych po wypełnieniu formularza jakości życia na wizycie wstępnej. Jakość życia początkowo ulegała pogorszeniu, przyjmując najniższe wartości w drugim badaniu po trzech tygodniach napromieniania, a następnie poprawie do poziomu około 80–85% wartości wyjściowej, nie wracając jednak w czasie rocznej obserwacji do poziomu sprzed leczenia.

Dynamikę zmian jakości życia w zależności od grup ryzyka nasilenia kserostomii przedstawia Rycina 2.

Dynamika zmian jakości życia, w zależności od nasilenia wczesnego odczynu popromiennego, została przedstawiona na Rycinie 3.

Omówienie

Analizując wpływ kserostomii na jakość życia chorych w okresie 12 miesięcy obserwacji, można zaobserwować korelację pomiędzy nasileniem dysfunkcji ślinianek, a spadkiem jakości życia. Negatywny wpływ nasilenia dysfunkcji ślinianek na jakość życia chorych był najbardziej zauważalny w trakcie napromieniania. W okresie rocznej obserwacji następowała poprawa jakości życia, jednak nie do stanu sprzed leczenia. Analizując wyniki prezentowanego badania, można zauważyć zależność pomiędzy spadkiem jakości życia a ocenianymi, wybranymi parametrami klinicznymi, takimi jak: nasilenie wczesnego odczynu popromiennego błon śluzowych oraz grupa ryzyka wystąpienia suchości błon śluzowych. W grupie chorych, u których obserwowano nasilony wczesny odczyn popromienny błon śluzowych, oceniany na III stopień według skali EORTC/RTOG, pogorszenie jakości życia było bardziej zaznaczone niż u chorych, u których odczyn popromienny nie był tak nasilony. W okresie rocznej obserwacji, po wygojeniu się popromiennych odczynów błon śluzowych, wpływ kserostomii na jakość życia był porównywalny w obu badanych grupach. Prawdopodobnie związane było to z zaburzeniami wydzielania małych gruczołów ślinowych, rozrzuconych w całej błonie śluzowej gardła. Po wygojeniu się wczesnych odczynów popromiennych zwiększyła się produkcja śliny małych



ślinianek oraz wystąpiła stymulacja wydzielania z dużych gruczołów ślinowych poprzez mechanizm pośredni. Nie powinno się bowiem zapominać o roli małych gruczołów ślinowych, zlokalizowanych w całej błonie śluzowej. Ich wydzielina stanowi jedynie około 10% całkowitej objętości śliny, lecz ma charakter śluzowy i odgrywa bardzo ważną rolę w nawilżaniu błon śluzowych i odczuciu komfortu przez chorych. Inaczej przedstawia się wpływ kserostomii na jakość życia chorych w zależności od objętości ślinianek przyusznych w polu terapeutycznym. Wpływ suchości błon śluzowych na jakość życia u chorych w grupie I (większa objętość ślinianek przyusznych w polu napromienianym) był bardziej zaznaczony, w porównaniu do chorych z grupy II. Znacznie obniżona jakość życia u tych chorych utrzymywała się w całym rocznym okresie obserwacji. Spadek jakości życia u tych chorych związany był przede wszystkim ze stałą dysfunkcją dużych gruczołów ślinowych, znajdujących się w napromienianej objętości. W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił zdecydowany rozwój technik napromieniania, w oparciu o planowanie 3D. Dało to możliwość bardzo dokładnego określenia objętości ślinianek, ich położenia względem obszarów napromienianych, a co za tym idzie, możliwości ich oszczędzenia poprzez stosowanie technik konformalnych lub modulacji intensywności wiązki napromieniania (IMRT) [19-23].

Dążenie do jak najbardziej precyzyjnego planowania napromieniania, ze szczególnym uwzględnieniem oszczędzenia dużych gruczołów ślinowych oraz ograniczenia objętości napromienianych błon śluzowych, daje możliwość zmniejszenia popromiennej suchości błon śluzowych i korzystnego wpływu na poprawę jakości życia chorych.

Wnioski

1. Pogorszenie jakości życia jest powiązane z nasileniem suchości błon śluzowych.
2. Pogorszenie jakości życia jest ściśle uzależnione od nasilenia wczesnych odczynów popromiennych i wzrasta po okresie wygojenia się wczesnych popromiennych odczynów błon śluzowych.
3. Pogorszenie jakości życia jest uzależnione od objętości ślinianek przyusznych w polu napromienianym. Poprawa jakości życia jest bardziej zaznaczona u chorych, u których mniejsza objętość ślinianek przyusznych znajdowała się w objętości napromienianej.

Dr n. med. Dorota Kiprian

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Cooper J S, Fu K, Marks J. Late effects of radiation therapy in the head and neck region: *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 1992; 1141-64.
2. Ang KK, Kaanders JHM, Peters LJ (red.). Salivary gland. Radiotherapy for head and neck cancer. Indication and techniques. Philadelphia Ph: Lea & Febier; 1994, 246-252.
3. Guchelaar HJ, Vermes AV, Meerwaldt JH. Radiation – induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer* 1997; 281-8.
4. Brand RW, Isselhard DE. *Anatomy of orofacial structures*. Lancaster: The C. V. Mosby Co; 1990: 92.
5. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Rad Oncol Biol Phys*; 2000; 47; 1-12.
6. Wijers OB, Peter CL, Braakma MMJ i wsp. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long – term survivors. *Head & Neck*; 2002; 24: 737-47.
7. Cooper J S, Fu K, Marks J. Late effects of radiation therapy in the head and neck region: *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1992; 31: 1141-64.
8. Kuten A, Ben-Aryeth H, Berdicevsky I i wsp. Oral side effects of head and neck irradiation: Correlation between clinical manifestation and laboratory data. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1986; 12: 401-405.
9. Makkonen TA, Tenovuo J, Vilja P i wsp. Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 270-5.
10. Cowman RA, Baron SS, Glassman AH i wsp. Changes in protein composition of saliva from radiation- induced xerostomia patients and its effect on growth of oral streptococci. *J Dent Res* 1996; 62; 336-40.
11. Brown LR, Dreizen S, Rider LJ i wsp. The effect of radiation- induced xerostomia on saliva and serum lysozyme and immunoglobulin levels. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 41: 83-92.
12. Korsten MA, Rosman AS, Fisbein S i wsp. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure with esophageal injury. *Am J Med* 1991; 701-706.
13. Helm JF. Role of saliva in esophageal health and disease. *Dysphagia* 1989; 4: 76-84.
14. Epstein JB, Emerton S, Kolbison DA i wsp. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head & Neck* 1999; 1-11.
15. Bjordal K, Kassa S, Mastekassa S. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994; 28: 847-56.
16. Tisujii H. Quantitative dose – response analysis of salivary function following radiotherapy using sequential Ri-sialography. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1603-12.
17. Klutmann S, Bohuslavsky KH, Kroger S i wsp. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol* 1999; 27: 20-26.
18. Zimmermann RP, Rufus JM, Luu MT. Concomitant pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased post treatment xerostomia. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997; 571-5.
19. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R i wsp. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 46: 195-200.
20. Eisbruch A, Ship JA, Martel MK i wsp. Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: techniques and early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 81: 642-648.
21. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kom Marsh LH. Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 577 – 584
22. Chao KSC, Deasy JO, Markmann J i wsp. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancer receiving intensity – modulated or three dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 907-16.
23. Huguenuin PU, Taussky D, Moe K i wsp. Quality of life in patients cured from carcinoma of head and neck by radiotherapy: the importance of the target volume. *Int J Radiat Oncol Phys* 1999; 45: 47-52.

Otrzymano: 10 czerwca 2008 r.

Przyjęto do druku: 1 września 2008 r.