

Ocena dysfunkcji dużych gruczołów ślinowych u chorych napromienianych z powodu nowotworów rejonu głowy i szyi

Dorota Kiprian¹, Joanna Niewiadomska¹, Andrzej Kawecki¹, Wojciech Rolski¹,
Wojciech Michalski², Izabella Kozłowicz-Gudzińska³

Wstęp. Podstawową metodą leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi pozostaje oprócz chirurgii radioterapia. Kserostomia powstaje w wyniku łącznego działania dwóch mechanizmów, bezpośredniego i pośredniego (obwodowego). Mechanizm bezpośredni polega na uszkodzeniu pod wpływem promieniowania jonizującego komórek nabłonka gruczołowego ślinianek, który w efekcie ulega zwłóknieniu i szkliwieniu, co prowadzi do zahamowania funkcji wydzielniczej komórek. Mechanizm pośredni polega na zniesieniu odruchu stymulacji wydzielania śliny, co następuje pod wpływem popromiennego uszkodzenia, zaniku i w efekcie dysfunkcji kubków smakowych, zlokalizowanych w błonie śluzowej jamy ustnej, w tym głównie na grzbietowej części języka.

Cel pracy. Celem niniejszej pracy była analiza mechanizmu powstawania dysfunkcji ślinianek oraz ocena jej nasilenia, zależnie od wybranych parametrów klinicznych u chorych napromienianych z powodu raka narządów głowy i szyi.

Metodyka. Do badania włączono chorych z rozpoznaniem i histopatologicznie potwierdzonym nowotworem narządów głowy i szyi, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia radykalnego. Dla potrzeb badania wyodrębniono dwie grupy chorych. Do pierwszej grupy włączono chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia nasilonej suchości błon śluzowych, u których duże ślinianki zlokalizowane były w całości lub prawie w całości w objętości napromienianej. Do drugiej grupy zaliczono chorych, u których duże gruczoły ślinowe tylko częściowo były zlokalizowane w objętości napromienianej. Wyodrębniono potencjalnie wpływające na nasilenie dysfunkcji ślinianek parametry kliniczne (wiek chorych, stopień sprawności fizycznej, strategia leczenia, nasilenie wczesnego odczynu popromiennego błon śluzowych, objętość gruczołów przyusznych w polu terapeutycznym). Dynamikę zmian wartości sekrecji mierzono pięciokrotnie (przed leczeniem, po dawce 36Gy, oraz po 3, 6 i 12 miesiącach), przy użyciu scyntygrafii dynamicznej, znakowanej technetem.

Materiał. Od kwietnia 2001 r. do lutego 2003 r. badania scyntygraficzne wykonano u 70 chorych, którzy spełniali kryteria włączenia do analizy. Pełną analizę zmian wartości sekrecji mierzonej pięciokrotnie można było przeprowadzić tylko u 52 chorych. Pozostałych 18 chorych wyłączono z badania z powodu nie wyleczenia miejscowego, wczesnej wznowy, przerzutów odległych, drugiego nowotworu lub śmierci z powodu innej przyczyny.

Wyniki. Statystycznie istotny wpływ na poziom sekrecji stwierdzono dla zmiennej określającej grupę ryzyka ($p < 0,0005$) oraz wczesny odczyn popromienny ($p < 0,0005$). Nie stwierdzono znamienego wpływu dla zmiennej określającej wiek ($p = 0,087$), metodę napromieniania ($p > 0,1$) oraz dla stopnia sprawności fizycznej i strategii leczenia ($p > 0,1$).

Istotnym spostrzeżeniem jest brak jakichkolwiek różnic w nasileniu suchości błon śluzowych we wczesnym okresie napromieniania, niezależnie od grup ryzyka. Jednocześnie zwraca uwagę bardzo wyraźna korelacja pomiędzy nasileniem wczesnego odczynu popromiennego błon śluzowych, a spadkiem wydzielania śliny.

Wnioski. Można stwierdzić, że w trakcie radioterapii objętość napromienianych dużych gruczołów ślinowych nie ma wpływu na spadek sekrecji śliny, a więc nie dochodzi do bezpośredniego uszkodzenia gruczołu w bezpośrednim mechanizmie powstawania kserostomii. Mechanizm wydaje się mieć decydujące znaczenie w spadku wydzielania śliny po 6 i więcej miesiącach od zakończenia leczenia. Spadek wydzielania śliny przez duże gruczoły ślinowe w początkowym okresie napromieniania zależy od nasilenia odczynów popromiennych śluzówek. Wynika z tego, że dominującym mechanizmem powstawania kserostomii w początkowej fazie radioterapii jest mechanizm pośredni, obwodowy. Czynnikiem ryzyka powstawania kserostomii u chorych napromienianych na obszar głowy i szyi są: nasilenie ostrego odczynu popromiennego

¹ Klinika Nowotworów Głowy i Szyi

² Pracownia Statystyki Medycznej

³ Zakład Medycyny Nuklearnej
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

błon śluzowych (kserostomia we wczesnej fazie) oraz objętość napromienianych dużych gruczołów ślinowych (kserostomia jako odczyn późny).

Dysfunction of major salivary glands in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy

Introduction. The fundamental methods of treatment of head and neck cancer are surgery and radiation therapy. The common side effect of radiation therapy for head and neck cancer is dryness of the mucous membranes (xerostomy) of the oral cavity as a consequence of salivary gland dysfunction. Xerostomy is a combined result of direct and indirect (peripheral) mechanisms.

Aim of the study. To evaluate the mechanism of dysfunction of major salivary glands and to analyze of its intensity and the connection between xerostomy and selected clinical features and to determine the risk factors of xerostomy in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy.

Method. Patients with pathologically proven head and neck cancer were eligible for the study if they were qualified for radical radiotherapy. Patients were divided into two groups depending on the volume of major salivary glands included to treatment volume. Patients with a high risk of xerostomy (treatment volume contained 60-100% of parotid gland volume) were assigned to group I and the rest (treatment volume contained 20-30% of parotid gland volume) were assigned to group II. Potential factors (age, personal status, treatment method, intensity of mucositis, volume of major salivary gland included to treatment volume) affecting the intensity of salivary gland dysfunction were defined. Tests of secretion (dynamic scintigraphy with technetium) were carried out before treatment and then after 30-36 Gy and 3, 6 and 12 months on completion of radiation therapy.

Patients characteristics. Seventy patients were included in the study group between April 2001 and February 2003. Only 52 of them completed all the designed secretion tests. The rest of patients (n=18) were excluded from the study due to persistent disease, early recurrence, distant metastases, secondary malignant tumor or death resulted from other cause.

Results. Analysis revealed a statistically significant relationship between salivary gland secretion and selected clinical data (intensity of early radiation mucositis ($p < 0.0005$) and high risk of xerostomy ($p < 0.0005$)). No difference between the intensity of xerostomy in the early phase of radiotherapy and risk group were noted. However we found a very strong correlation between intensity of early radiation mucositis and decrease of saliva secretion.

Conclusions. Salivary gland secretion is not dependent on the volume of irradiated salivary glands, and therefore salivary glands are not directly damaged by radiation therapy. The early decrease of the amount of secreted saliva depends upon the peripheral mechanism of xerostomy, The decrease of salivary secretion 6 months after the completion of the radiation therapy depends upon the intensity of radiation mucositis. The risk factors of xerostomy in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy are: the intensity of the early radiotherapy effect (early phase of xerostomy) and the irradiated volume of major salivary glands (late phase of xerostomy).

Słowa kluczowe: nowotwory rejonu głowy i szyi, duże ślinianki, dysfunkcja ślinianek, napromienianie, scyntygrafia dynamiczna ślinianek

Key words: salivary gland, head & neck cancer, radiotherapy, xerostomy, mucositis

Wstęp

Współczesna onkologia dysponuje dwiema powszechnie uznanymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi. Jest to radioterapia i chirurgia [1-3]. Ostatnio coraz szersze zastosowanie ma również chemioterapia, stosowana w skojarzeniu z napromienianiem [1, 4]. Przy zastosowaniu tego typu metod można osiągnąć poprawę wyleczeń lokoregionalnych, jak i przeżyć całkowitych, jednak ich stosowanie wiąże się z nasileniem toksyczności, przede wszystkim w zakresie odczynów popromiennych [5-7]. Odczyn popromienny można podzielić na wczesne (pojawiające się w trakcie leczenia i utrzymujące się przez krótki czas po jego zakończeniu) oraz późne, które powstają w okresie dłuższym niż sześć miesięcy po radioterapii [7, 8]. Odczyn popromienny dotyczy każdego narządu lub tkanek, które były zlokalizowane w objętości napromienianej. W trakcie napromieniania obszaru głowy i szyi, zwykle najbardziej nasilone i wpływające w największym stopniu na ciągłość leczenia oraz

jakość życia chorych są odczyny popromienne błon śluzowych, skóry i gruczołów ślinowych. Stany zapalne błon śluzowych jamy ustnej i gardła, będące efektem wczesnego odczynu popromiennego, stanowią nieuchronne i powszechnie spotykane powikłanie [7-9]. Kserostomia, czyli suchość błon śluzowych jamy ustnej i gardła, jest powikłaniem związanym z dysfunkcją ślinianek, wywołaną napromienianiem narządów głowy i szyi. Istnieją dwa niezależne mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie kserostomii. Mechanizm bezpośredni polega na uszkodzeniu, pod wpływem promieniowania jonizującego, komórek nabłonka gruczołowego oraz komórek przewodów wyprowadzających ślinianek, co prowadzi do zwłóknienia i szklwienia gruczołu, a w efekcie zahamowania funkcji wydzielniczej [3, 10]. Mechanizm pośredni polega na zniesieniu stymulacji fizyczno-chemicznej wydzielania śliny poprzez uszkodzenie, zanik i dysfunkcję kubków smakowych, zlokalizowanych w błonie śluzowej jamy ustnej i gardła, pod wpływem promieniowania jonizującego [10]. Nasilenie dysfunkcji gruczołów ślinowych zależy od

wielu czynników, w tym przede wszystkim od objętości napromienianych gruczołów ślinowych, dawki frakcyjnej, strategii leczenia oraz dawki średniej, jaką otrzymały ślinianki [3, 10-13]. 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 [14, 15].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest analiza mechanizmu powstawania dysfunkcji ślinianek oraz ocena jej nasilenia, zależnie od wybranych parametrów klinicznych.

Metodyka

Kryteria włączenia do badania

Do badania włączono chorych z rozpoznaniem i potwierdzonym histopatologicznie rakiem 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

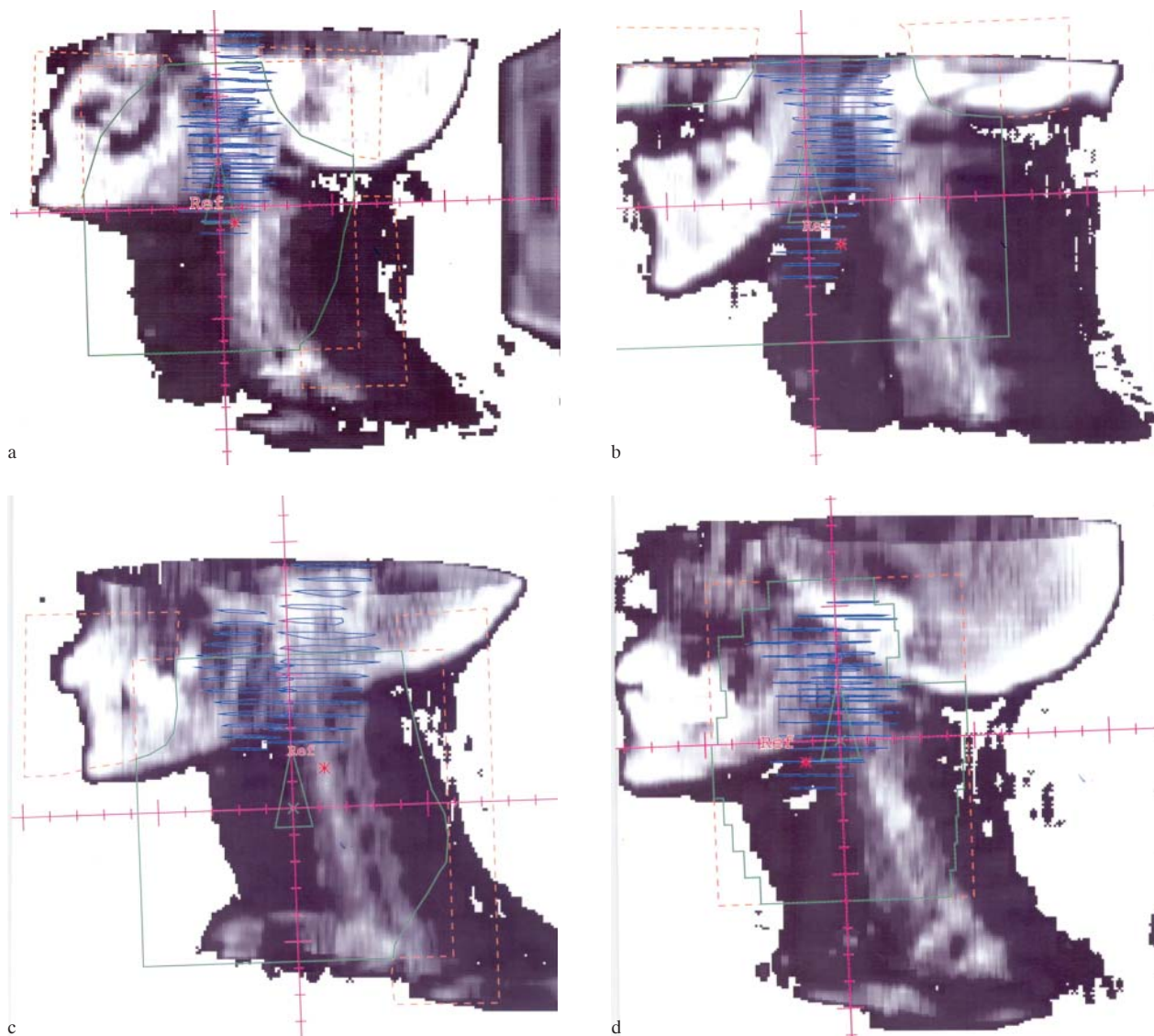
Chorych wyłączano z badania w przypadku nie wykonania całości zaplanowanych badań w czasie 12 miesięcznej obserwacji.

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 przeciwstawnych pól. Zakres dawki całkowitej wynosił 66–70 Gy na obszar nacieku nowotworowego, objętość napromieniana elektywnie otrzymywała 50–60 Gy, natomiast obszar napromieniany pooperacyjnie 60–64 Gy.

Schemat standardowych pól stosowanych w napromienianiu w zależności od lokalizacji nowotworu oraz położenie ślinianek w objętości napromienianej przedstawiono na Rycinie 1.



Ryc. 1. Schemat standardowych pól stosowanych w napromienianiu w zależności od lokalizacji nowotworu oraz położenie ślinianek w objętości napromienianej

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 głosiń T1-T2N0).

Objętość napromienianych ślinianek wynikała z lokalizacji nowotworu i odpowiedniego do sytuacji klinicznej obszaru napromieniania (Ryc. 1).

Analizowane czynniki histokliniczne

Wyodrębniono następujące parametry kliniczne, które analizowano w aspekcie potencjalnego wpływu na nasilenie suchości błon śluzowych:

- stosunek dużych gruczołów ślinowych do objętości napromienianej;
- nasilenie wczesnego odczynu popromiennego błon śluzowych, określane według skali RTOG/ EORTC;
- metoda leczenia: napromienianie konwencjonalne, napromienianie przyspieszone, napromienianie z jednoczesną chemioterapią,
- stopień sprawności według skali WHO;
- wiek chorych.

Przykładową objętość oraz dawki napromieniania, jakie otrzymały znajdujące się w obszarze napromienianym ślinianki przyuszne, w zależności od lokalizacji nowotworu, czyli określonych w tym badaniu grup ryzyka nasilenia suchości błon śluzowych, przedstawiają Ryciny 2. i 3.

Ocena nasilenia suchości błon śluzowych

Nasilenie dysfunkcji ślinianek przyusznych oceniano metodą obiektywną, którą była scyntygrafia dynamiczna ślinianek. Badanie wstępne wykonywano przed rozpoczęciem leczenia, kolejne – w czasie napromieniania po dawce 36 Gy, po 3, 6 i 12 miesiącach od zakończonego leczenia. Przykładowe wyniki scyntygraficzne przedstawiono na Rycinie 4. Podczas każdej wizyty oceniano nasilenie wczesnych odczynów popromiennych według skali EORTC/RTOG.

Metody statystyczne

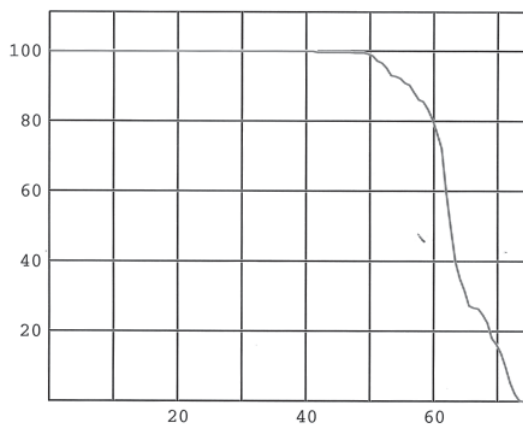
Analizowano poziom sekrecji śliny przyusznych ślinianek u chorych napromienianych z powodu raka narządów głowy i szyi,

DVH-VOI id 8 slin.przyusz.L

Volume (ccm): 41.

Calc. pnts 354 / 354

(Vol)



Min	41.6
Max	73.5
Median	62.6
Mean	63.2
Stand. dev	5.6

Dose level

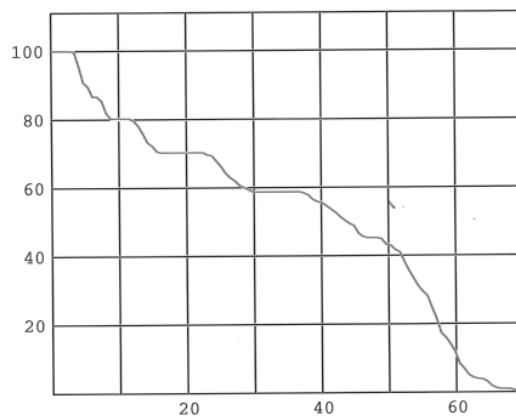
Ryc. 2. I grupa ryzyka nasilenia xerostomii

DVH-VOI id 5 slin. przyusz L

Volume (ccm): 37.

Calc. pnts 324 / 324

% (Vol)



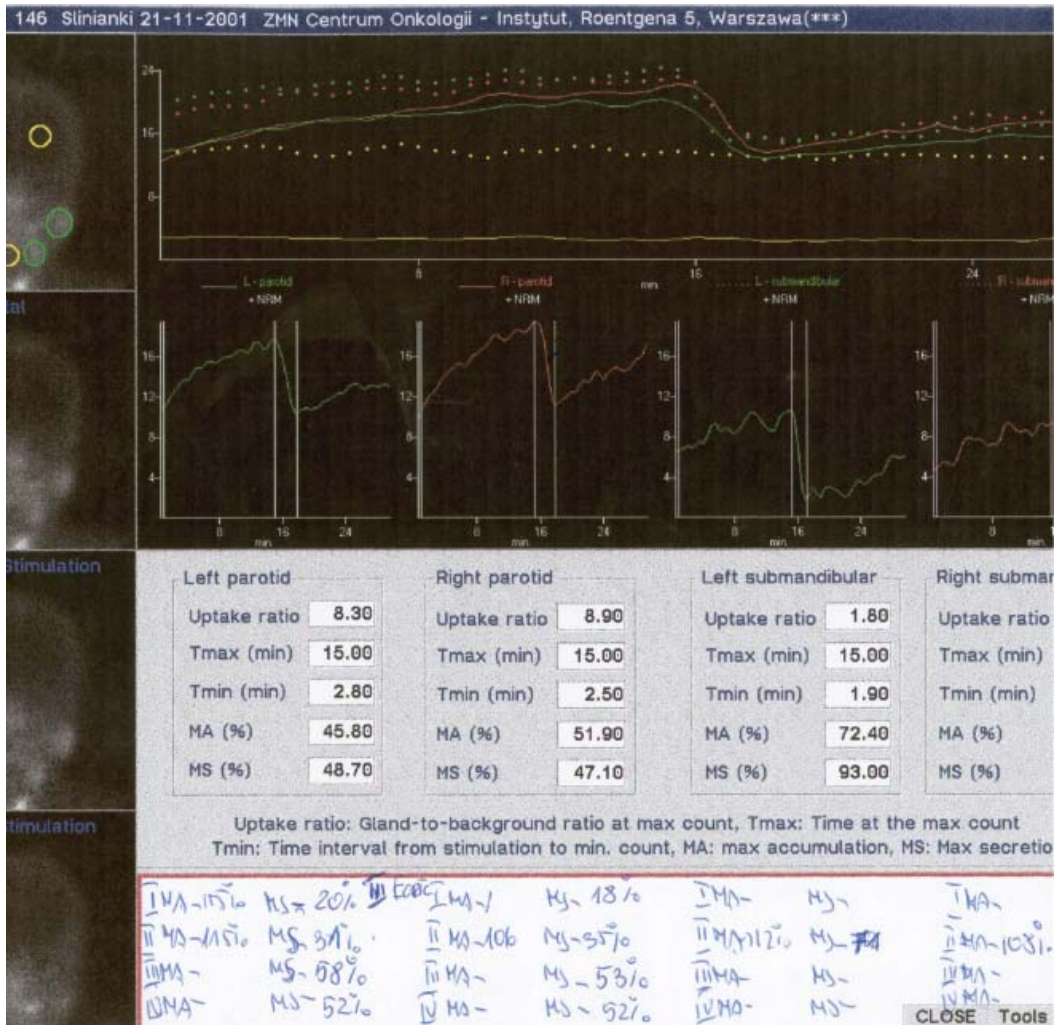
Min	3.4
Max	69.2
Median	43.7
Mean	37.0
Stand. dev	21.4

Dose level

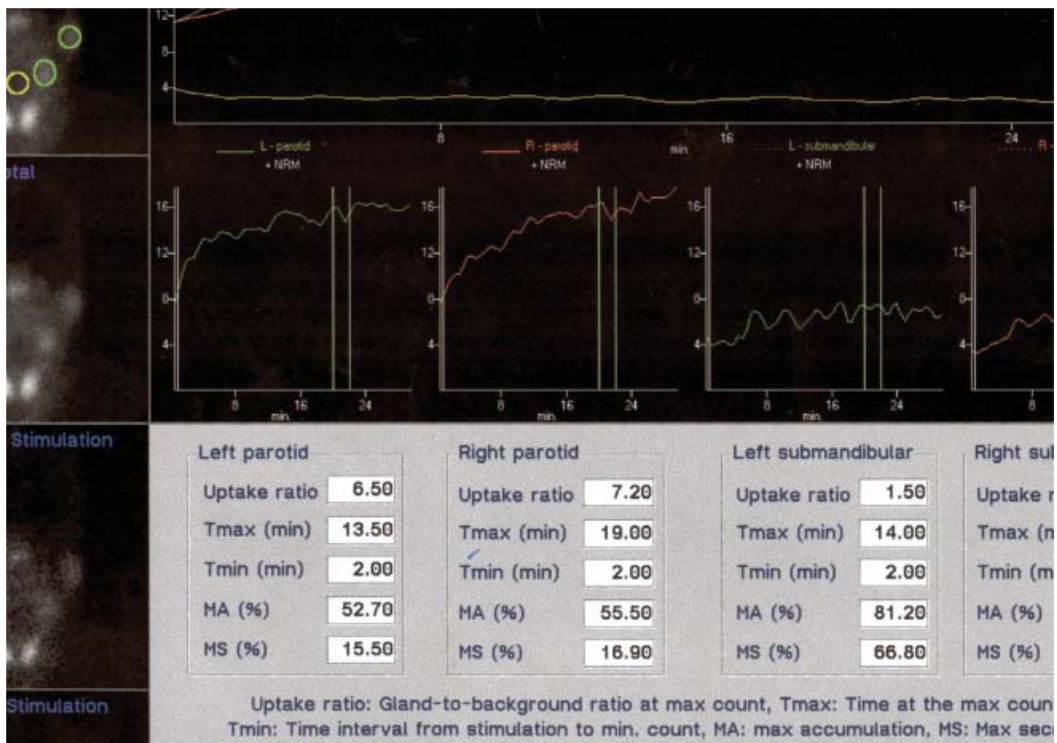
Ryc. 3. II grupa ryzyka nasilenia xerostomii

którzy zostali włączeni do badania. Do opisu materiału zastosowano standardowe narzędzia statystyki opisowej: tabele częstości dla zmiennych kategoriowych oraz wartości ekstremalne dla zmiennych ciągłych wraz ze średnią i odchyleniem standardowym w zależności od rozkładu zmiennej.

Dynamikę zmian wartości sekrecji mierzonej pięciokrotnie (przed leczeniem, po dawce 36 Gy, po 3, 6 i 12 miesiącach)



Ryc. 4. Scyntygrafia przed rozpoczęciem leczenia



Scyntygrafia po 3 tygodniach leczenia

i wpływ zmiennych niezależnych analizowano, posługując się uogólnionym modelem liniowym dla wielokrotnych pomiarów. W celu ilustracji wyników zastosowano wykresy profilowe, przedstawiające oszacowaną na podstawie modelu wartość sekrecji w zależności od czasu pomiaru i analizowanych zmiennych. Szacowana na podstawie modelu wartość sekrecji (zmienna zależna), dla ustalonej wartości zmiennej niezależnej nazywa się jej wartością brzegową (*Estimated Marginal Mean*).

Jako zmienne niezależne do modelu włączono: wiek, stopień sprawności, rodzaj leczenia, grupę ryzyka nasilenia suchości błon śluzowych, zależną od objętości ślinianek przyusznych znajdujących się w polu napromieniania oraz nasilenie wczesnego odczynu popromiennego błon śluzowych, ocenianego według skali EORTC/RTOG. W procesie modelowania posłużono się metodą eliminacji krokowej, wyłaczając w każdym kroku zmienną, dla której wartość krytyczna testu (p) była najwyższa, nie mniejsza jednak niż 0,1. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05.

Material

Od kwietnia 2001 r. do lutego 2003 r. włączono do niego 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, maks)	(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

Charakterystyka materiału klinicznego w aspekcie analizowanych zmiennych, przyjętych w badaniu, została przedstawiona w Tabeli II.

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 zakończenia leczenia), można było przeprowadzić tylko u 52 chorych, którzy mieli wykonane wszystkie badania scyntygraficzne, zaplanowane w badaniu klinicznym.

Przyczyną niewykonania kompletu badań i w efekcie wyłączenia z badania było niewyleczenie miejscowe (8 chorych) oraz wczesny nawrót lub pojawienie się przerzutów odległych (4 cho-

Tab. II. Charakterystyka materiału klinicznego w aspekcie analizowanych zmiennych, przyjętych w badaniu

Liczba chorych	N=70
Płeć:	
kobiety	8 (11%)
mężczyźni	62 (89%)
Wiek	
(min, maks)	(35, 80)
średnia (odch. std.)	58 (10)
Grupa wiekowa	
<57	35 (50%)
≥57	35 (50%)
Stopień sprawności według WHO	
0	57 (81%)
1, 2	13 (19%)
Grupa ryzyka	
I – o większym ryzyku nasilenia kserostomii	49 (70%)
II – o mniejszym ryzyku nasilenia kserostomii	21 (30%)
Rodzaj leczenia	
1 – radykalne, standardowe napromienianie	43 (61%)
2 – napromienianie przyspieszone	15 (21%)
3 – napromienianie skojarzone z chth	12 (70%)
Odczyn wczesny – według skali RTOG/EORTC	
I	15 (21%)
II	27 (39%)
III	28 (40%)

rych). 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, z nieznanymi przyczynami, nie zgłaszało się na badania kontrolne po zakończonym leczeniu.

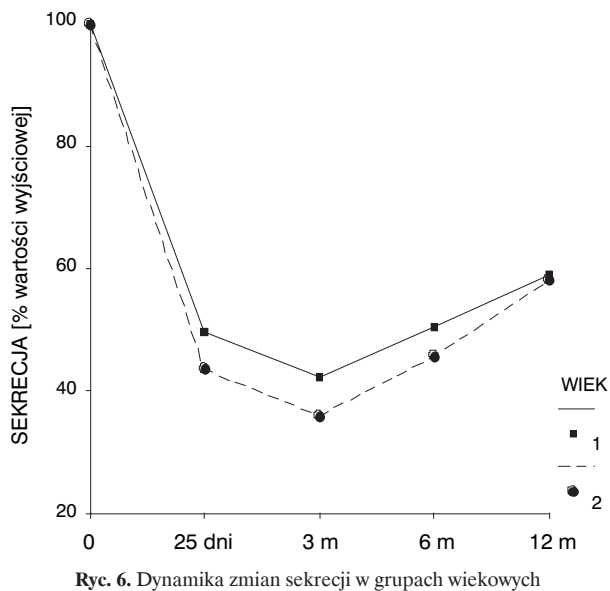
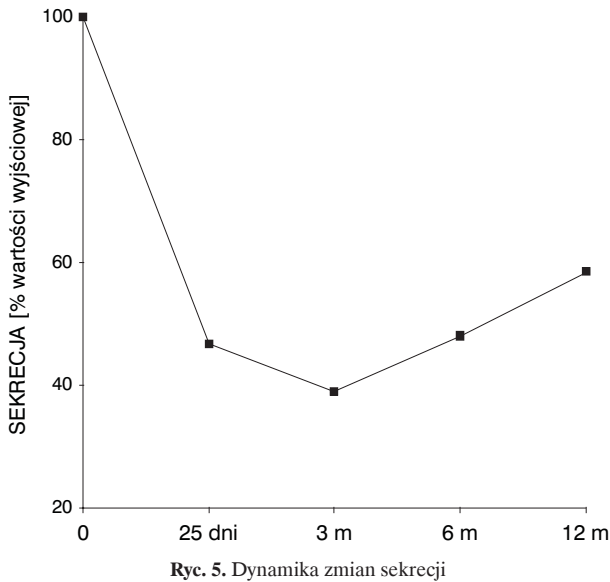
Wyniki

Pełną analizę przeprowadzono w grupie 52 chorych, u których wykonano wszystkie zaplanowane pomiary maksymalnej sekrecji śliny.

Na Rycinie 5. przedstawiono dynamikę zmian średniej wartości brzegowej sekrecji, analizując wyniki badań wykonanych w tej grupie chorych. Za wartość 100% przyjęto poziom sekrecji w badaniu przed rozpoczęciem leczenia.

Wartość maksymalnej sekrecji początkowo spada, osiągając minimum w badaniach wykonywanych po 3 miesiącach od zakończenia leczenia, a następnie zauważalny jest wzrost poziomu sekrecji śliny do wartości 60% w badaniu po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

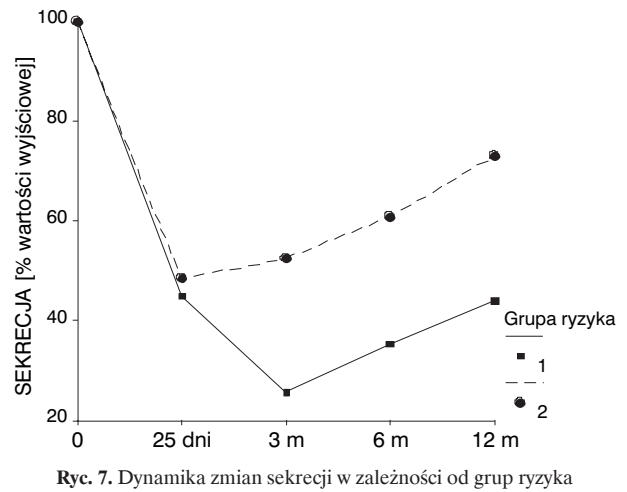
Z analizy uzyskanych średnich wartości brzegowych sekrecji nie zauważono jakiegokolwiek wpływu stopnia sprawności chorych i sposobu leczenia jako zmiennych niezależnych na dynamikę sekrecji śliny przez ślinianki przyuszne.



Na Rycinach 5–8 zilustrowano dynamikę zmian średniej wartości brzegowej sekrecji, w zależności od analizowanych zmiennych, mających wpływ na nasilenie dysfunkcji ślinianek przyusznych

Na Rycinie 6. przedstawiono dynamikę zmian sekrecji w zależności od wieku, czyli przyjętych w tym badaniu grup wiekowych (pierwsza grupa <57 roku życia, druga grupa >57 roku życia). Można zauważyć nieznacznie gorszą sekrecję śliny w grupie drugiej, powyżej 57 roku życia. Nie jest to różnica znacząca, ale jest dostrzegalna już od badań początkowych. Zjawisko to najprawdopodobniej związane jest z naturalnym zmniejszeniem wydzielania gruczołów ślinowych w miarę procesu starzenia.

Rycina 7. przedstawia wpływ przyjętych tzw. grup ryzyka nasilenia dysfunkcji ślinianek na dynamikę zmian maksymalnej sekrecji. Ciekawym spostrzeżeniem jest brak jakichkolwiek różnic w nasileniu suchości błon śluzowych we wczesnym okresie (badanie 2., po 36 Gy), niezależnie od grup ryzyka. Wartość sekrecji śliny zmienia się jednak znacząco w późniejszym okresie i przyjmuje



najniższe wartości dla obu grup w trzecim miesiącu po zakończonym leczeniu. Zauważalna jest następnie niewielka tendencja wzrostowa, jednak w grupie o zwiększonym ryzyku nasilenia suchości błon śluzowych, sekrecja zwiększa się tylko nieznacznie i po 12 miesiącach osiąga jedynie 45% wartości sprzed leczenia.

W grupie drugiej, o zmniejszonym ryzyku nasilenia suchości błon śluzowych, zwiększenie maksymalnej sekrecji jest bardziej zaznaczone i po 12 miesiącach jej poziom wzrasta nawet do 75% wartości wyjściowej.

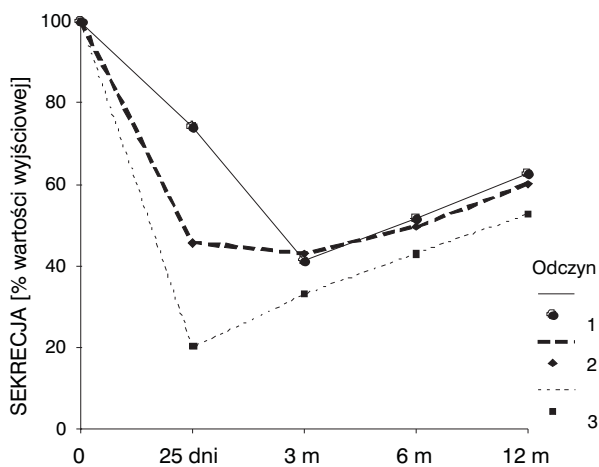
Na Rycinach 8, 8a, 8b przedstawiono dynamikę zmian maksymalnej sekrecji w zależności od nasilenia wczesnego odczynu popromiennego, przy czym Rycina 8a przedstawia dynamikę zmian sekrecji w pierwszej grupie ryzyka (większa część ślinianek w objętości napromienianej), Rycina 8b dynamikę zmian sekrecji w drugiej grupie ryzyka (mniejsza część ślinianek w objętości napromienianej), w zależności od stopnia nasilenia wczesnego odczynu popromiennego błon śluzowych.

Ciekawym spostrzeżeniem jest wyraźnie zaznaczona korelacja pomiędzy nasileniem wczesnego odczynu popromiennego błon śluzowych, a spadkiem maksymalnej sekrecji przyusznic, niezależnie od objętości ślinianek znajdującej się w polu napromieniania, w drugim badaniu scyntygraficznym, po dawce 36 Gy – 3 tygodnie (Ryc. 8a, 8b).

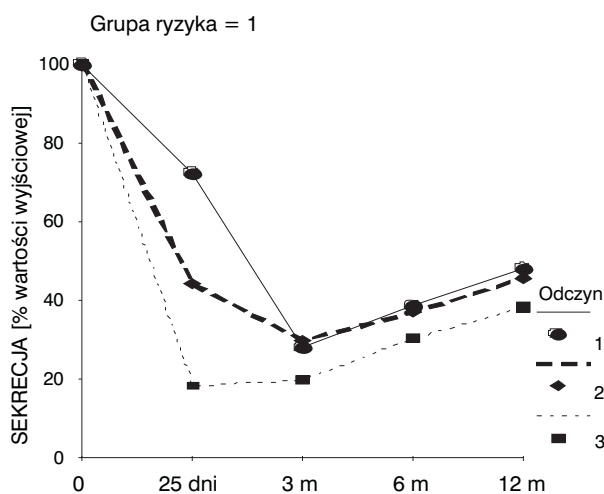
W Tabeli III przedstawiono wyniki testów istotności dla zmiennych niezależnych, analizowanych w tym badaniu.

Tab. III. Wyniki testów istotności dla zmiennych niezależnych analizowanych w badaniu

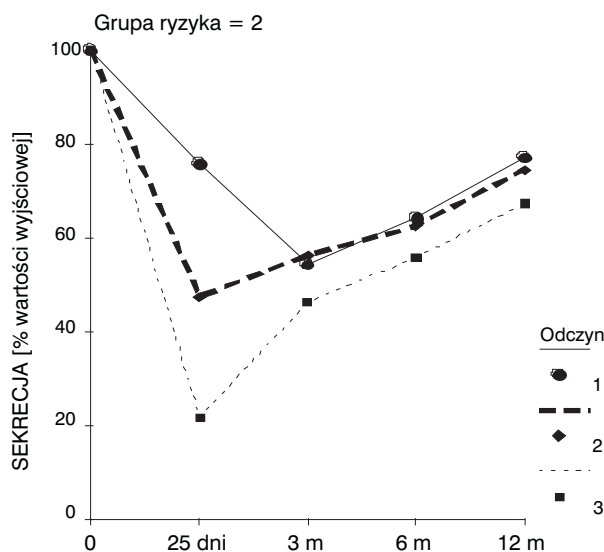
Zmienna	Test F	p
Grupa ryzyka	15,539	<0,0005
Odczyn wczesny	15,384	<0,0005
Grupa wiekowa	3,059	0,087
Stała		<0,0005



Ryc. 8. Dynamika zmian sekrecji w zależności od odczynu



Ryc. 8a. Dynamika zmian sekrecji w zależności od odczynu w grupach ryzyka



Ryc. 8b. Dynamika zmian sekrecji w zależności od odczynu w grupach ryzyka

Stwierdzono statystycznie istotny wpływ na poziom maksymalnej sekrecji dla zmiennej określającej grupę ryzyka ($p < 0,0005$) oraz wczesny odczyn popromienny, oceniany po dawce 36 Gy ($p < 0,0005$). Dane te zawarto w Tabeli III. Nie stwierdzono znamiennego wpływu dla zmiennej określającej wiek ($p = 0,087$), strategię leczenia ($p > 0,1$) oraz stopień sprawności fizycznej ($p > 0,1$).

Omówienie

W przedstawianej pracy przeprowadzono analizę mechanizmów powstawania popromiennej dysfunkcji ślinianek i jej nasilenia, zależnie od wybranych parametrów klinicznych, takich jak wiek, stopień sprawności chorego, strategia leczenia, objętość ślinianek przyusznych w polu napromienianym, nasilenie wczesnego odczynu błon śluzowych ocenianego według skali EORTC/RTOG.

U chorych należących do grupy zwiększonego ryzyka nasilenia dysfunkcji ślinianek, u których 60–100% objętości gruczołu otrzymało dawkę równą lub wyższą niż 60 Gy, a średnie dawki zawierały się pomiędzy 54 Gy i 66 Gy, maksymalna sekrecja mierzona po 12 miesiącach obserwacji wynosiła około 45%. Była ona zdecydowanie niższa od poziomu maksymalnej sekrecji u chorych należących do grupy zmniejszonego ryzyka, w której wartość maksymalnej sekrecji po 12 miesiącach osiągała około 85%. W tej grupie tylko 20–30% objętości przyusznic znajdowało się w polu terapeutycznym i otrzymywało dawki napromieniania 60 Gy i powyżej. Średnie dawki podane na gruczoły ślinowe zawierały się w przedziale 34–41 Gy.

Wyniki te wskazują na ścisłą zależność pomiędzy objętością ślinianek przyusznych w obszarze napromienianym oraz otrzymaną przez nie dawką, a nasileniem dysfunkcji gruczołu ślinowego w późniejszym okresie obserwacji.

Ciekawym natomiast spostrzeżeniem jest brak jakichkolwiek różnic w nasileniu suchości błon śluzowych we wczesnym okresie napromieniania, po podaniu dawki 36 Gy. W tych badaniach objętość wydzielanej śliny była zbliżona, zarówno u chorych zaliczanych do grupy zwiększonego ryzyka nasilenia suchości błon śluzowych, jak też w grupie zmniejszonego ryzyka. Utrzymywała się ona na poziomie 45–50%. Wartość maksymalnej sekrecji śliny zmieniała się jednak w późniejszym okresie i już w trzecim badaniu, czyli po 3 miesiącach od zakończonego napromieniania, można było zauważyć znaczącą różnicę w ilości wydzielanej śliny w zależności od objętości ślinianek znajdujących się w obszarze napromienianym. W grupie pierwszej wydzielanie śliny było najniższe i wartość maksymalnej sekrecji wynosiła około 25%. Te wskaźniki są zdecydowanie niższe w porównaniu z grupą drugą, w której sekrecja utrzymywała się na poziomie około 50% wartości wyjściowej. W kolejnych badaniach zauważalna była niewielka tendencja wzrostowa maksymalnej sekrecji, jednak w grupie o zwiększonym ryzyku nasilenia suchości błon śluzowych czynność ta poprawiała się tylko nieznacznie i po 12 miesiącach obserwacji osiągała do 45%. W grupie drugiej, o zmniejszonym ryzyku nasilenia

suchości błon śluzowych, zwiększenie wydzielania śliny było bardziej zaznaczone i po 12 miesiącach wzrastało nawet do około 85% poziomu sprzed leczenia.

Można więc przyjąć, że w trakcie napromieniania objętość napromienianych dużych gruczołów ślinowych nie ma znaczącego wpływu na spadek wydzielania śliny, a więc nie dochodzi do bezpośredniego uszkodzenia gruczołu ślinowego (mechanizm bezpośredni powstawania popromiennej suchości błon śluzowych). Mechanizm ten ma jednak decydujące znaczenie w spadku wydzielania śliny po 6 miesiącach od zakończonego napromieniania.

Komórki gruczołów ślinowych należą do tkanek późno reagujących na promieniowanie jonizujące, charakteryzujących się niskim indeksem mitotycznym, czyli komórek wolno proliferujących [10, 16]. Biorąc ten fakt pod uwagę, można by się spodziewać spadku wydzielania śliny i związanej z nim suchości błon śluzowych po paru tygodniach lub miesiącach od zakończenia napromieniania, jednak pierwsze zmiany zauważalne są już po dawce 10–16 Gy [3, 10, 16–19].

Przeglądając publikacje dotyczące poruszanego w prezentowanej pracy problemu popromiennej dysfunkcji ślinianek nie znaleziono wielu doniesień oceniających czynniki wpływające na jej nasilenie w trakcie leczenia. Zastanawiając się nad mechanizmem powstawania suchości błon śluzowych we wczesnej fazie, w trakcie napromieniania, brano pod uwagę apoptozę jako potencjalną drogę eliminacji wydzielniczych komórek gruczołów ślinowych, natomiast żaden z autorów nie zajmował się ewentualnym wpływem wczesnych odczynów popromiennych błon śluzowych na nasilenie popromiennej dysfunkcji ślinianek. W większości doniesień poruszano problem zaburzeń wydzielania śliny oraz czynników wpływających na jej nasilenie jedynie w aspekcie późnego odczynu popromiennego [11, 13, 14, 16, 20–23].

Interesujący jest fakt, że pierwsze zauważalne zmiany w spadku wydzielania śliny przez ślinianki przyuszne korelują z pojawieniem się zmian zapalnych w jamie ustnej oraz zaburzeń smaku u chorych. Nasilenie zaburzeń smaku jest bardzo zróżnicowane i zależy od indywidualnych predyspozycji chorego, jednak już po podaniu dawki 20 Gy/t stwierdza się uszkodzenie około 20–30% komórek znajdujących się w kubkach smakowych [20]. Receptory zlokalizowane w kubkach smakowych mają zdolność repopulacji, a więc regeneracji, w większości w przeciągu 4 miesięcy po leczeniu. Nasilenie wczesnych odczynów popromiennych błon śluzowych wpływa bezpośrednio na stopień uszkodzenia kubków smakowych lub włókien nerwowych, które je unerwiają.

Analizując wyniki prezentowanego badania można zauważyć, iż spadek maksymalnej sekrecji u chorych, u których obserwowano III stopień odczynów popromiennych błon śluzowych, ocenianych według skali RTOG/EORTC, był najbardziej nasilony w drugim wykonanym badaniu, czyli po dawce 36 Gy. Nasilenie tej dysfunkcji występowało niezależnie od przyjętych w tym badaniu grup ryzyka. U chorych, u których w tym samym czasie obserwowano I i II stopień wczesnych odczynów popromiennych błon śluzowych, najniższe wartości

sekrecji stwierdzano po 3 miesiącach obserwacji. Fakt ten prawdopodobnie był związany z utrzymywaniem się u tych chorych wczesnych odczynów popromiennych błon śluzowych w trakcie leczenia i tuż po jego zakończeniu. Następnie stwierdzano powolny wzrost wydzielania śliny (Ryc. 8a, 8b). Czas występowania tych zmian pokrywa się z najbardziej nasiloną utratą smaku w drugim miesiącu po zakończonym napromienianiu. Poprawa wartości maksymalnej sekrecji od trzeciego miesiąca obserwacji zbieżna jest z przedziałem czasowym, w którym następuje regeneracja kubków smakowych (około 4 miesiące) oraz gojenie wczesnych odczynów popromiennych błon śluzowych.

Można wobec tego stwierdzić, że spadek wydzielania śliny przez przyusznicę w początkowym okresie, w trakcie leczenia jest uzależniony od nasilenia wczesnych odczynów popromiennych błon śluzowych, niezależnie od objętości dużych gruczołów ślinowych, znajdującej się w polu terapeutycznym. Fakt ten może potwierdzić dominującą rolę mechanizmu pośredniego (obwodowego) powstawania kserostomii w jej początkowej fazie. Natomiast mechanizm bezpośredni powstawania kserostomii ma decydujące znaczenie w spadku wydzielania śliny, po 6 miesiącach od zakończonego napromieniania. Nasilenie dysfunkcji dużych gruczołów ślinowych i związana z tym suchość błon śluzowych, ze wszystkimi tego konsekwencjami dla chorych, jest problemem bardzo złożonym i pomimo licznych badań, do końca jeszcze niewyjaśnionym. Istnieje nadal dużo pytań, które czekają na odpowiedź. Dzięki nowoczesnym technikom napromieniania (techniki konformalne, IMRT) możliwe jest ograniczenie objętości dużych gruczołów ślinowych w polu terapeutycznym i tym samym zdecydowane zmniejszenie ich dysfunkcji. Biorąc pod uwagę wyniki przedstawianego badania, być może oszczędzenie nie tylko dużych ślinianek, ale również adekwatne do nasilenia leczenia wczesnych odczynów popromiennych błon śluzowych, a tym samym oszczędzenie kubków smakowych, może wpłynąć na poprawę wydzielania śliny w trakcie leczenia i we wczesnym okresie obserwacji. 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. W trakcie napromieniania chorych na raka narządów głowy i szyi spadek wydzielania śliny jest niezależny od objętości dużych gruczołów ślinowych, znajdującej się w obszarze napromienianym, natomiast pozostaje w ściślejszej korelacji z nasileniem wczesnego odczynu popromiennego błon śluzowych. Przemawia to za dominującą w tym okresie rolą mechanizmu obwodowego w powstawaniu wczesnej kserostomii.
2. Po sześciu i więcej miesiącach od zakończenia radioterapii, spadek wydzielania śliny jest ściśle uzależniony

od objętości dużych gruczołów ślinowych, która znajdowała się w obszarze napromienianym. Przemawia to za dominującą rolą mechanizmu bezpośredniego w powstawaniu późnego odczynu popromiennego.

3. Czynniki ryzyka powstawania kserostomii u chorych napromienianych na obszar głowy i szyi są:
 - nasilenie wczesnego odczynu popromiennego błon śluzowych (kserostomia w trakcie napromieniania – jako odczyn wczesny);
 - objętość przyzusznic w polu terapeutycznym (kserostomia jako późny odczyn popromienny).

Dr n. med. Dorota Kiprian

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

raddiotherapy in head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 938-46.

19. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE i wsp. Xerostomia and its predictors following parotid- sparing irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 695-704.
20. Mira JG, Wescott WB i wsp. Some factors influencing salivary function when treated with radiotherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 1981; 7: 535-41.
21. Frazen L, Funegard U, Ericson T i wsp. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in head and neck: a consecutive study of salivary flow and patients discomfort. *Eur J Cancer* 1992; 28: 457-62.
22. Liu RP, Fleming TJ, Toth BB i wsp. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 724-9.
23. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 195-200.

Otrzymano i przyjęto do druku: 13 października 2008 r.

Piśmiennictwo

1. Kawecki A, Jassem J. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. W: M. Krzakowski (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych*. Wyd. II. Gdańsk: Via Medica; 2007.
2. De Vita VT i wsp. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Wyd. IV. Philadelphia: JB Lippincott; 2001.
3. Milion R, Cassisi N (red.). *Management of Head and Neck Cancer*, Wyd. II. Hagerstown: JB Lippincott Company, 1994.
4. Merdano M, Corvo R, Margarido G i wsp. Combined chemotherapy and radiotherapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of head and neck. The final report of randomized trial. *Cancer* 1991; 18: 914-21.
5. Emami B, Lyman J, Brown A i wsp. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-22.
6. Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: a proposed classification scheme of intervention and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 917-30.
7. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ; 2000; 47: 1-12.
8. Kawecki A, Krzakowski M. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz stany zapalne błon śluzowych i gardła, biegunki. W: M. Krzakowski (red.) *Onkologia Kliniczna* 2001. Wyd. I. Warszawa: Borgis Wydawnictwo Medyczne; 2001.
9. Emami B, Lyman J, Brown A. i wsp. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-22.
10. Guchelaar HJ, Vermes AV, Meerwaldt JH. Radiation – induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer*; 1997; 21: 281-8.
11. Leslie MD, Dische S. Parotid gland function following accelerated and conventionally fractionated radiotherapy. *Radiotherapy and oncology* 1991; 22: 133-9.
12. Liu RP, Fleming TJ, Toth BB i wsp. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 724-9.
13. Cheng VS, Downs J, Herberg D i wsp. The function of the parotid gland following radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 253-8.
14. Tistjii H. Quantitative dose- response analysis of salivary function following radiotherapy using sequential R1-sialography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1603-12.
15. Greenspan D, Daniels TE. Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. *Cancer* 1987; 59: 1123-5.
16. Cooper JS, Fu K, Marks J. Late effects of radiation therapy in the head and neck region: *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1992; 31: 1141-64.
17. 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.
18. Roesink JM, Moerland MA, Batteraman JJ i wsp. Quantitative dose-volume response analysis of changes in the parotid function after