

The Correlation of Radiological Findings of Parotid Gland with Xerostomia Grade after Radiotherapy of Head and Neck Cancers

Radyoterapi Alan Baş-Boyun Kanseri Tanılı Hastalarda Kserostomi Grade'i ile Parotis Bezi Radyolojik Bulguları Arasındaki Korelasyon

Neslihan Atabek¹, Fevziye İlknur Kayalı², Zümrüt Arda Kayman Çerkeşli³, Uğur Toprak⁴

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Antalya, Türkiye

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:01.12.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 14.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.04934

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Baş-boyun kanserlerinin küratif definitif veya adjuvant radyoterapisi (RT) sonrasında en sık karşılaşılan kronik toksisite kserostomidir. Bu çalışmanın amacı baş-boyun kanserlerinin tedavisi için uygulanan RT sonrasında ortaya çıkan parotis bezindeki boyutsal ve parankimal değişiklikler ile klinik kserostomi derecesi arasındaki ilişkilerin incelenmesidir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Baş-boyun bölgesine 50-70 Gy küratif RT uygulanmış 50 hastanın 43'ü larinks (%86), 3'ü nazofarenks (%6) ve 4'ü oral kavite (%8) kanseri tanılıdır. RT öncesi, RT sonrası ve tedavi sonrası 3. ay kontrollerinde çekilen bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinden parotis bezi boyutları ölçüldü ve parotis bezi parankimi, parotit açısından değerlendirildi. Takiplerde kserostomi derecelendirilmesi Radiation Therapy Oncology Group common toxicity criteria version 2.0'a göre yapıldı. Parotis bezi boyutları, parankimal parotit, evre, cerrahi, total RT dozu, fraksiyon dozu ve eş zamanlı kemoterapinin (KT) kserostomi derecesi ile ilişkisi değerlendirildi.

BULGULAR: Yirmi bir (%42) hastada grade 1, 29 (%58) hastada grade 2 kserostomi saptandı. Grade 1 ve grade 2 kserostomi grupları karşılaştırıldığında; grade 2 grubundaki hastaların daha ileri evre, daha az cerrahi yapılmış, daha çok eş zamanlı KT uygulanmış ve parotis boyutları daha fazla oranda küçülmüş olduğu görüldü ($p<0,01$). Spearman ρ analizleri sonucunda kserostomi derecesi ile evre ve eş zamanlı KT varlığının pozitif korelasyonu ($p<0,001$); fraksiyon dozu ve parotis boyutlarıyla negatif korelasyon ($p<0,001$) saptanırken; radyolojik parotitis varlığı ile anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: RT sonrası parotis bezi boyutlarının radyolojik olarak küçülmesi kserostomi derecesi ile korele iken radyolojik parotitis durumunun klinik kserostomi derecesini yansıtmayabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Baş-boyun kanseri, Radyoterapi, Kserostomi, Parotis bezi, Parotit

ABSTRACT

INTRODUCTION: The most common chronic toxicity observed in head and neck cancer after curative definitive and adjuvant radiotherapy (RT) is xerostomia. The purpose of this study is to investigate the relationships between clinical xerostomia grade and the magnitude and parenchymal changes in the parotid gland ensuing after RT that is conducted for treating head and neck cancers.

METHODS: Fifty patients with larynx (43, 86%), nasopharynx (3, 6%), and oral cavity tumor (4, 8%), who were treated with 50-70 Gy curative RT in their head and neck regions, participated in the study. Patients were scanned by computerized tomography or magnetic resonance imaging before and after RT, as well as during the third-month examinations after their treatments. Parotid gland sizes were measured and parotid gland parenchyma were assessed with regards to parotitis by analyzing the images. Xerostomia grading was carried out in accordance with the common toxicity criteria version 2.0 of the Radiation Therapy Oncology Group. Relationships of xerostomia grade with parotid gland size, parenchymal parotitis, stage, operation, total RT dosage, fraction dosage, and concurrent chemotherapy were analyzed.

RESULTS: Twenty-one (42%) patients had grade 1 xerostomia and 29 (58%) patients had grade 2 xerostomia. Compared to Grade 1 xerostomia group; Grade 2 patients were more advanced stage, had less surgery but more concurrent chemotherapy, and had further reduced parotid sizes ($p<0.01$). Spearman ρ analyses revealed that xerostomia grade had significant positive correlations with stage and presence of concurrent chemotherapy ($p<0.001$); significant negative correlations with fraction dosage and parotid sizes ($p<0.001$). However, xerostomia grade did not significantly correlate with presence of radiological parotitis ($p>0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Reduction in the parotid gland sizes after RT treatment is correlated with xerostomia grade. However, radiological parotitis condition may not indicate the grade of clinical xerostomia.

Keywords: Head-neck cancer, Radiotherapy, Xerostomia, Parotid gland, Parotitis

GİRİŞ

Baş-boyun kanserleri en sık oral kavite, larinks, farinks ve hipofarinksten kaynaklanır. Nazal kavite ve paranazal sinüs kanserleri, tükürük bezi maligniteleri, çeşitli sarkomlar, lenfoma ve malign melanom daha nadir görülür (1). Baş-boyun tümörleri tüm kanserlerin %4'ü olmasına ve vücudun küçük bir bölümünde yer almasına rağmen, fizyolojik fonksiyonlar, görünüş, ifade ve sosyal ilişkiler açısından kritik öneme sahip bir bölgede yerleşirler. Bu nedendir ki hastanın yaşam kalitesini en az etkileyecek şekilde tedavi; baş-boyun cerrahları, rekonstrüktif cerrahlar, radyasyon onkologları, medikal onkologlar, patoloğlar, radyologlar, psikiyatristler ve diğer konu ile ilgili sağlık personellerini içeren multidisipliner bir ekiple en uygun şekilde belirlenmelidir (2).

Tek başına radyoterapi uygulanması özellikle erken evre larinks tümörlerinde cerrahi kadar etkilidir. Radyoterapi lokal ileri evre tümörlerde cerrahi sonrası kemoterapi ile kombine olarak kullanılırken, operabl olmayan tümörlerin tedavisinde preoperatif olarak kemoterapi ile kombine kullanılıp yanıt değerlendirilmesi sonrası uygun hastalarda cerrahiye olanak sağlamaktadır. Çok ileri evre ve metastatik vakalarda ise kitleyi küçültmek, kritik organlara bası etkisini ortadan kaldırmak ve ağrıyı azaltmak için, palyatif amaçla uygulanabilmektedir (3). Baş-boyun bölgesine uygulan RT ile çeşitli erken ve geç yan etkiler ortaya çıkar. Normal dokularda erken etkiler tedavi sonrası ilk günlerde ya da haftalarda ortaya çıkarken; geç yan etkiler, RT'den aylar, yıllar ya da dekadlar sonra ortaya çıkabilir. Mukozit, yaş ya da kuru deskuamasyon, epilasyon, tükürük azalması erken yan etkiler iken; fibrozis, deri atrofi, hipotiroidi, tükürük bezi fonksiyon kaybı, beyin nekrozu, duyma kaybı, sekonder kanser gelişimi, özofagus striktürü, katarakt, retinopati, diş kaybı,

mandibula ve maxilla osteoradyonekrozu ve radyasyon myeliti geç yan etkilerdir (4).

Kliniğimizde baş-boyun tümürlü hastalar tüm hastalarımızın %7-11'ini oluşturmaktadır. RT uygulanan bu hastalarda en sık görülen yan etkilerden biri de parotis bezi fonksiyon bozukluğuna bağlı ağız kuruluğu (kserostomi) olup, uygulanan RT dozlarına ve RT alanı içinde kalan parotis bezi volümüne bağlı olarak değişmektedir. Bu sorun beraberinde konuşma ve tat duyusu değişiklikleri, yemek yiyememe, kilo kaybını getirmekte olup, hastanın konforunu büyük oranda bozmakta ve kalıcı olabilmektedir. Kserostomi derecelendirilmesi klinik olarak hastaların subjektif bildirimlerine göre yapılmaktadır. Parotis bezinin RT sonrası boyutsal ve parankimal değişikliklerinin klinik kserostomi şiddetini öngörmedeki değerini araştırmak amacıyla bu çalışmada hastaların RT öncesi, sonrası ve 3. ay kontrollerindeki parotis bezi boyutları ve parankim değişikliklerinin kserostomi ile ilişkisi incelendi. Ayrıca kserostomi üzerine etkili olabilecek evre, tedavi dozu, eş zamanlı KT ve cerrahi gibi faktörler değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Ocak 2009-Ocak 2011 yılları arasında tek merkez Radyasyon Onkolojisi kliniğinde küratif definitif veya cerrahi sonrası adjuvan RT (eksternal konformal radyoterapi) uygulanan, histopatolojik olarak larinks, nazofarinks veya oral kavite kanseri tanısı almış olan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu 0-2, 18 yaş üstü, The AJCC Cancer Staging Manual'e göre T1-4, N0-3 ve M0 olarak evrelenen, uygulanan RT dozu 50-70Gy olup bilateral parotis bezleri RT'ye maruz kalan hastalar çalışmaya dahil edildi. Performans

durumu kötü olan (ECOG 3-4), 18 yaş altı, uzak metastazı olan, herhangi bir sebepten dolayı RT'yi tamamlayamamış veya daha önce aynı bölgeye RT almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından değerlendirilip onaylanmıştır (protokol no: 2011-135 23/03/2011). Araştırma, Dünya Tabipler Birliğinin Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür.

Radyoterapi

Hastaların RT simülasyonu supin pozisyonda, kollar gövdenin her iki yanında olacak şekilde, termoplastik baş-boyun maskesi kullanılarak baş sabitlemesi yapılarak uygulandı. Oral kavite tümörlü hastalarda dil basacağı (mouth bite) kullanılarak sert damak alan dışında bırakıldı. Hedef volüm belirlenmesi International Committee of Radiation Units and Measurements 50 (ICRU50) raporları göz önüne alınarak yapıldı. Tedavi alanları karşılıklı iki paralel alan üzerinde kişiye özel koruma blokları ile tasarlandı. RT; lokal ileri evre larinks ca ve dil ca tanılı hastalara günde 1 kez, haftada 5 gün, 1.8-2 Gy fraksiyon dozu ile düşük riskli bölgelere toplam 50 Gy, yüksek riskli bölgelere toplam 60-70 Gy olarak planlandı ve uygulandı. Erken evre larinks kanseri tanılı hastalara 2.25 Gy/fraksiyon dozu ile 63 Gy, nazofarinks kanseri tanılı hastalara 2 Gy/fraksiyon dozu ile toplam 70 Gy RT uygulandı. Endikasyonu olan hastalarda RT ile eş zamanlı haftalık sisplatin bazlı KT 25-35mg/m²/gün dozunda haftada bir uygulandı.

Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Tüm hastaların RT öncesi, RT bitiminde ve sonrasında ilk kontrollerinde (3. ayda) çekilen baş-boyun bölgesi bilgisayarlı tomografileri ve/veya manyetik rezonans görüntülemeleri aynı uzman radyolog tarafından değerlendirilmiş olup, hastaların parotis bezi derin lob, yüzeysel lob ve toplam parotis bezi boyutları aksiyel kesitlerde ölçüldü, ayrıca tedavi ile ilişkili parotitis varlığı/yokluğu değerlendirildi. Hastaların RT öncesi, sonrası ve kontrollerindeki kserostomi semptomları Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) akut radyasyon morbidite skorlama kriterleri kullanılarak derecelendirildi (5) (Tablo 1).

Hastalara uygulanan total RT dozu, fraksiyon dozu, RT ile eş zamanlı KT uygulanma durumu, parotis bezinin tedavi öncesi sonrası ve 3 aydaki kontrol boyutları ile radyolojik olarak parotitis varlığının klinik kserotomi derecesi ile korelasyonu incelendi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences software program version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Hastaların RT öncesi ve sonrası parotis bezi boyutları Friedman Testi ile karşılaştırıldı. Grade 1 ve 2 kserostomi görülen hasta gruplarının özellikleri arasındaki fark Mann-Whitney U test veya Chi-Square testi ile değerlendirildi. Sağ ve sol parotis bezlerinin RT öncesi, sonrası ve 3. ay kontroldeki boyutsal değişimlerinin kserostomi grade 1 ve 2 hasta grupları arasındaki farkı ise Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1. RTOG akut radyasyon morbidite skorlama kriterleri (5)

Grade	Tanım
0	Bazal tükürük salgısında değişiklik yok.
1	Hafif ağız kuruluğu/ hafifçe koyulaşmış tükürük kıvamı/ hafif tat değişikliği (metalik tat)/ bu değişikliklerle yemeklerde sıvı alımı artarken, bazal beslenme alışkanlıklarında değişiklik yoktur.
2	Orta derece veya tam ağız kuruluğu/ yapışkan, kıvamı koyulaşmış tükürük.
3	-----
4	Akut tükürük bezi nekrozu

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın medyan yaşı 54 (34-78) olup, hastaların 3'ü (%6) kadın, 47'si (%94) erkektir. Primer kanser bölgesi olarak hastaların 43'ü (%86) larinks, 3'ü (%6) nazofarenks ve 4'ü (%8) oral kavite kanseri tanılıdır. Primer tümörün yerleşim yerine göre hastaların dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların %60'ı (30 hasta) opere olmamıştır, yalnızca histopatolojik tanı için doku örnekleme yapılmıştır. Bu hastaların

3'ünde operasyon önerilmesine karşın hastalar kabul etmemiş, bir hasta da medikal nedenlerle opere olamamıştır. Opere olan 13 hastaya (%26) total larenjektomi + boyun lenf nodu diseksiyonu (BLND), 3 hastaya (%6) supraglottik larenjektomi + BLND uygulanmıştır. Retromolar trigon yerleşimli oral kavite tümörlü 1 hastaya (%2) tümör eksizyonu yapılmış, 1 hastaya (%2) parsiyel larenjektomi + BLND uygulanmış, dil yerleşimli oral kavite tümörlü 1 hastaya (%2) sol hemiglossektomi + BLND uygulanmış ve 1 hastaya (%2) da kordektomi yapılmıştır. Opere olan hastaların patolojik evrelemesi, opere olmayan hastaların ise klinik evrelemesi yapıldığında 9 hasta (%18) Evre I, 15 hasta (%30) Evre II, 12 hasta (%24) evre III ve 14 hasta (%28) evre IVA olarak değerlendirildi.

Tablo 2. Tanı ve yerleşim yeri

Tanı	Yerleşim Yeri	n(%)
Larinks kanseri	Glottik	25 (50)
	Supraglottik	18 (36)
Nazofarinks kanseri	Nazofarinks	3 (6)
	Sert damak	1 (2)
Oral kavite tümörü	Retromolar trigon	1 (2)
	Dil	2 (4)

Not: "n" hasta sayısını temsil etmektedir.

Opere olmamış 30 hastanın (%60); 3'ü (%6) nazofarinks, 2'si (%4) oral kavite, 25'i (%50) larinks kanseri tanılı olup küratif definitif radyoterapi uygulandı. Larinks kanseri tanılı 18 hastaya (%36) operasyon sonrası küratif adjuvan RT, 2 oral kavite tümörlü hastaya (%4) küratif adjuvan RT uygulandı.

Tüm hastalara planlanmış hedef hacme (planned target volüme-PTV) yüksek risk volümüne total doz median 64 Gy (60Gy-70Gy) olarak ve 1 hastaya 1.8 Gy, 32 hastaya 2 Gy ve 17 hastaya 2.25 Gy fraksiyon dozu ile tedavi uygulandı. Hastaların %44'üne (22 hasta) RT ile eş zamanlı KT uygulanırken hastaların %56'sına (28 hasta) eş zamanlı KT uygulanmamıştır. Parotis bezi boyutları RT öncesi, sonrası ve ilk kontrollerinde çekilen bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik

rezonans görüntülemelerinden aynı uzman radyolog tarafından milimetre cinsinden bezin 3 boyutu ölçülerek mm³ şeklinde hesaplanmış, parotis bezleri sağ, sol, derin, yüzeysel ve toplam boyutları değerlendirilmiştir. Tüm hastaların RT öncesi, RT sonrası ve ilk kontrollerinde ölçülen parotis bezi boyutları median değerleri sırasıyla sağ parotis bezi için 30,5mm³, 29mm³ ve 29 mm³; sol parotis bezi için 32mm³, 30mm³ ve 29mm³ idi. Friedman testi sonucunda hem sağ (p<0,001) hem sol (p<0,001) parotis bezi boyutlarının değişiminin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görülmüştür.

Takiplerde 21 (42%) hastada klinik olarak grade 1, 29 (58%) hastada grade 2 kserostomi saptandı. Kserostomi gelişmeyen (grade 0) veya grade 4 kserostomi gelişen hasta olmadı. Kserostomi grade 1 ve 2 olan hasta gruplarının özellikleri karşılaştırıldığında yaş, primer kanser bölgesi, total PTV high-risk dozu ve radyolojik parotitis varlığı açısından herhangi bir fark görülmedi (sırasıyla p=0.431, p=0.906, p=0.475 ve p=0.205) (Tablo 3). Grad 1 kserostomi grubunda T1-2 evreler çoğunlukta iken grad 2 kserostomi grubunda T3-4 evreler çoğunlukta idi (p<0,001). Benzer şekilde grad 2 kserostomi grubunda nod pozitif 11 hasta var iken grad 1 kserostomi grubunun tamamı nod negatif hastalardan oluşmaktadır (p=0,006). Grad 1 kserostomi grubundaki hastalar daha çok cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanan hastalar olduğu görülmüştür (p=0,002). Ayrıca grad 2 kserostomi grubundaki hastaların eş zamanlı KT uygulanma oranı %69 iken grad 1 kserostomi grubunda eş zamanlı KT %9,5 hastaya uygulanmıştır (p<0,001). Sağ ve sol parotis bezi boyutlarının RT sonrası median değerlerine bakıldığında Grad 2 kserostomi grubunda istatistiksel olarak anlamlı küçük olduğu saptanmıştır (p<0,001).

Kserostomi şiddeti üzerinde etkili olabilecek olası faktörleri tespit etmek amacıyla kserostomi derecesi ile yaş, cerrahi, total RT dozu, fraksiyon dozu, eş zamanlı KT, T evresi, N evresi, RT öncesi sonrası ve ilk kontroldeki parotis bezi radyolojik boyutları ve radyolojik parotitis ilişkisi Spearman korelasyon testi ile incelendi. T evresi, N evresi, eş zamanlı KT ve cerrahi yapılmış olması ile kserostomi derecesi arasında pozitif korelasyon saptanırken fraksiyon dozu ile negatif korelasyon görüldü (p≤0,001). RT öncesi parotis bezi boyutları ile kserostomi arasında ise anlamlı bir korelasyon

bulunmadı. RT bittikten sonraki ve 3. ay kontrolde parotis bezi boyutlarındaki küçülme ne kadar fazla ise kserostomi şiddetinin arttığı gösterildi ($p \leq 0,001$). Buna karşın radyolojik olarak parotitis varlığının ise kserostomi derecesi ile anlamlı bir korelasyonu saptanmadı ($p=0,270$) (Tablo 4).

Tablo 3. Kserostomi Grade 1 ve 2 grupları ile tüm hastaların genel karakteristikleri

Karakteristikler	Tüm Hastalar	Grade 1	Grade 2	p
n	50	21	29	
Yaş				
Medyan (En düşük-En yüksek)	54 (38-78)	55 (44-74)	53 (38-78)	0,431
Tanı				
Larinks kanseri	43 (86%)	18 (85,7%)	25 (86,2%)	0,906
Nazofarinks kanseri	3 (6%)	1 (4,8%)	2 (6,9%)	
Oral kavite tümörü	4(8%)	2 (9,5%)	2 (6,9%)	
T Evresi				
1	9 (18%)	9 (42,8%)	0	<0,001
2	17 (34%)	11 (52,4%)	6 (20,7%)	
3	15 (30%)	0	15 (51,7%)	
4	9 (18%)	1 (4,8%)	8 (27,6%)	
N Evresi				
0	39 (78%)	21 (100%)	18 (62,1%)	<0,01
1	3 (6%)	0	3 (10,3%)	
2	8 (16%)	0	8 (27,6%)	
Cerrahi				
Evet	20 (40%)	3 (14,3%)	17 (58,6%)	<0,01
Hayır	30 (60%)	18 (85,7%)	12 (41,4%)	
Total PTV yüksek risk doz Medyan (En düşük-En yüksek)	64Gy(50-70Gy)	63 Gy (50-70 Gy)	66 Gy (56-70Gy)	0,475
Fraksiyon dozu				
1,8 Gy	1 (2%)	0	1 (2%)	<0,001
2,0 Gy	32 (64%)	4 (19%)	28 (98%)	
2,25 Gy	17 (34%)	17 (81%)	0	
Konkürren KT				
Evet	22 (44%)	2 (9,5%)	20 (69%)	<0,001
Hayır	28 (56%)	19 (90,5%)	9 (31%)	
Total Sağ parotis bezi boyutu (mm ³) Medyan (En düşük-En yüksek)				
RT Öncesi	30,5 (18-50)	38 (22-50)	30 (18-45)	<0,001
RT Sonrası	29 (11-45)	35 (21-45)	25 (11-40)	
3. ay kontrol	29 (15-48)	35 (24-48)	25 (15-40)	
Total sol parotis bezi boyutu (mm ³) Medyan (En düşük-En yüksek)				
RT Öncesi	32 (18-45)	33 (21-45)	30 (18-45)	<0,001

RT Sonrası	30 (15-45)	35 (18-45)	23 (15-40)	
3. ay kontrol	29 (15-48)	35 (25-48)	25 (15-35)	
Radyolojik Parotit				
Evet	33 (66%)	12 (57,1%)	21 (72,4%)	0,205
Hayır	17 (34%)	9 (42,9%)	8 (27,6%)	

Tablo 4. Olası etkenler ile RT sonrası kserostomi arasındaki ilişkiler üzerinde yapılmış Spearman's ρ analizlerinin sonuçları

	ρ	p
Yaş	-0.112	0,437
T Evresi	0.721	0,001***
N Evresi	0.449	0,001***
Cerrahi	0.447	0,001***
PTV yüksek risk total RT doz	0.102	0,481
Fraksiyon RT doz	-0.835	0,001***
Konkürren KRT	0.591	0,001***
RT Öncesi sağ parotis bezi radyolojik boyutu	-0.279	0,051
RT Öncesi sol parotis bezi radyolojik	-0.247	0,084
RT Sonrası sağ parotis bezi radyolojik	-0.503	0,001***
RT Sonrası sol parotis bezi radyolojik	-0.476	0,001***
3. ay sağ parotis bezi radyolojik	-0.563	0,001***
3. ay sol parotis bezi radyolojik	-0.625	0,001***
RT Sonrası radyolojik parotit	0.159	0,270

Not: *** $p < 0.001$. T, N ve PTV; tümör, nod ve planned target volume ifadelerini temsil etmektedir

TARTIŞMA

Kserostomi konvansiyonel RT sonrası sık görülen yan etkilerden biridir. 7,2Gy'den sonra tükürük akımı yarıya düşer, 36Gy'de en az seviyeye gelir (6). Tedaviden sonraki 2 yıl aynı şekilde sürer. Bu çalışmada hastaların RT öncesi kserostomi semptomu yokken (RTOG Grad 0), RT sonrasında hastaların tümü kserostomi semptomu tariflemektedir. Rodrigues ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (7) baş-boyun bölgesine lenfoma nedeniyle RT alan 15 hastada tükürük bezi disfonksiyonunun (RTOG toksisite skalası ile değerlendirilmiş) yaşam kalitesine etkisi (EORTC Quality of Life Questionnaire – H&N-35 anketi ile değerlendirilmiş) ile RT doz-cevap ilişkisi değerlendirilmiş. RT sırasında %47 hastada

grad 2 kserostomi görülürken, bu hastaların 1/3'ünde semptomları 2 yıl süresince devam ettiği görülmüştür. En az bir parotis bezine ortalama >31Gy RT alan hastalarda 6. aydaki ağız kuruluğu %17, yapışkan tükürük kıvamı %25 görülürken, minör tükürük bezlerine ortalama >11Gy RT alanlarda yapışkan tükürük kıvamı %25 oranında görülmüştür. Sonuç olarak parotis bezi dozunu ortalama ≤ 31 Gy'de, minör tükürük bezi dozunu ortalama ≤ 11 Gy'de tutmanın subakut kserostomi riskini azalttığı gösterilmiştir.

Hey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (8); Baş-boyun tümörlü yalnız RT alan (61 hasta) veya cisplatin ile kemoradyoterapi (KRT) alanların (36 hasta) tükürük bezi fonksiyonları, tükürük bezi akım hızı tedavi sırasında, 2. ve 6. haftalar ile tedavi

sonrası 4. hafta ve 6. ayda değerlendirilmiş. Klinik hedef hacim (CTV) 1'e (primer tümör ve tutulu LN bölgesi) 64-70 Gy RT uygulanmış. CTV2'ye (düşük risk bölgeleri) 50Gy RT uygulanmış. Normal doku komplikasyon olasılığı Toksik doz (hastaların %50'sinde toksisite oluşturan doz, TD) 50 değeri KRT alan kolda 4. hafta için 32,2 Gy, 6. ay için 32,1 Gy iken, RT alan kolda 4. hafta için 41,1 Gy, 6. ay için 39,6 Gy bulunmuş. TD50'nin tolere edilebilir dozu KRT kolunda, yalnız RT koluna göre 7-8 Gy daha az bulunmuş. Bu çalışma ile KRT'nin parotis bezinde daha yüksek oranda hasara sebep olduğu gösterilmiş. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity modulated radiotherapy - IMRT) kullanımının artması ile parotis bezi RT sensitivitesinin cisplatin ile artışının önüne geçilmesi beklenmektedir. Çalışmamızda Grade 2 kserostomi olan hasta grubunda grade 1 olan gruba göre daha fazla eşzamanlı KT olan hasta olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Ayrıca eş zamanlı KT ile kserostomi gradı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$).

Ricchetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (9); Oropharinks ca tanılı 26 hastada IMRT±KT sırasında risk altındaki seçilmiş organların volümetrik değişimi incelenmiş. Hastalara haftada bir bilgisayarlı tomografi yapılarak veriler elde edilmiş. Parotis bezi, submandibüler bez, larinks, sternokleidomastoid kas volümleri ölçülmüş. Tüm ölçümü yapılan organlarda 5 hafta sonrası değişiklikler saptanmıştır. 7. Haftada yapılan ölçümde volüm değişikliği en fazla parotis bezinde olduğu görülmüştür. Tüm seçilmiş risk altındaki organlarda anlamlı istatistiksel değişiklikler kaydedilmiş.

Teshima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (10); İleri evre, 20 oral skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaya preoperatif RT uygulanmış. Hastanın parotis bezi boyutları MRI veya BT ile değerlendirilmiş. 30Gy RT sonrası parotis bezi volümü 68,2 cm³'den, 47,9 cm³'e düşmüş ($p=0.01$). RT öncesi ve sonrası parotis bezi volüm %85'den %54'e değişmektedir. Parotis volümü ile tükürük salgısı azalması arasında korelasyon görülmüş.

Başka bir çalışmada Broggi ve arkadaşları (11); Baş-boyun bölgesine IMRT ile RT alan 174 hastada parotis bezi boyutlarındaki azalma RT öncesi ve sonrası çekilen bilgisayarlı

tomografiler ile değerlendirilmiş. Boyutlarda %26 oranında azalma gösterilmiş ($p<0.001$).

Çalışmamızda literatüre ek olarak parotis bezi boyutlarındaki küçülmenin kserostomi derecesi ile korelasyonu değerlendirildi ve istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptadı ($p<0,001$). Ayrıca Grade 2 kserostomi görülen hasta grubunda grade 1 grubuna göre parotis boyutlarının daha fazla azaldığı tespit edildi ($p<0,001$). Parotis bezi boyutlarındaki radyolojik küçülme ne kadar fazla ise kserostomi şiddetinin arttığı görüldü. Buna karşın radyolojik parotitis bulunması ile klinik kserostomi derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0,270$).

Deasy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (12); Geç tükürük bezi disfonksiyonu ortalama parotis dozu ile ilişkili bulunmuştur. Ciddi kserostomi (tükürük bezi fonksiyonunu bazalin <%25'i ise) en az bir parotis dozu ortalama <20Gy doz verilerek korunursa veya her iki parotis bezine ortalama <25Gy doz verilirse, büyük oranda engellenebilir. Özellikle IMRT gibi tekniklerle parotis bezi daha iyi korunabilir. Parotis bezi ortalama dozu ne kadar düşük tutulursa, daha iyi fonksiyon sağlanır. Ayrıca submandibüler bezin korunması da kserostomi riskini önemli ölçüde azaltır. Çalışmamızda kserostomi derecesi hasta bildirimine dayanan RTOG toksisite skalasında göre yapılmıştır. Tükürük bezi salgısının kantitatif değerlendirilmesinin yapılmaması bu çalışmanın başlıca kısıtlılığıdır.

Dijkema ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (13); Baş-boyun bölgesi malignitesi nedeniyle IMRT veya konvansiyonel RT ile tedavi edilen 222 hastanın, tedavi sonrası 1. yılda parotis bezi fonksiyonu tükürük akım hızı ile değerlendirilmiş. Hastalara GTV'ye konvansiyonel RT ile 50-70 Gy (2Gy/frk), IMRT ile 2-2,3Gy/frk, toplam 69-70Gy, haftada 5 kez uygulanmış. 384 parotis bezi incelendiğinde ortalama parotis dozu TD50 değeri 39,9Gy olup, ortalama 25-30Gy dozların %17-26 normal doku komplikasyon olasılığına sebep olduğu görülmüştür.

Yaptığımız çalışmada hastaların parotis bezleri bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmiş. Parotis bezi boyut ve fonksiyonları aşağıdaki çalışmalarda belirtildiği gibi değişik yöntemlerle de değerlendirilebilmektedir.

Dirix ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (14); Difüzyon ağırlıklı MRI ile 8 baş boyun bölgesi tümörü olan ve parotis bezi koruyarak RT alan (karşı parotis ortalama dozu <26Gy) hastalar değerlendirilmiş. Bu değerler tükürük bezi sintigrafisi ile karşılaştırılmış. Hastaların korunan parotis bezi ile diğer parotis arasında belirgin fark görülürken, sintigrafik değerler ile MRI değerleri uyumlu olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar MR'ın non-invaziv olması nedeniyle daha uygulanabilir olduğunu göstermiştir.

Marzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (15); Baş-boyun kanserli IMRT ile tedavi edilen 59 hastanın RTOG toksisite skoru ile kserostomi semptomu ve stimüle edilmiş ve edilmemiş tükürük akımları değerlendirilmiş. Ölçümler RT öncesi ve RT sonrası 3, 6, 12, 18, 24. aylarda yapılmış. TD50 değerleri 3, 6, 12 aylarda 21.4, 27.8 ve 41.6 olarak bulunmuş. RT sonrası tükürük bezi fonksiyonundaki düzelleme genellikle RT'den 1 yıl sonra görülmektedir.

SONUÇ

Baş-boyun malignitelerinde RT sonrası gelişen kserostominin klinik skorlaması hastaların subjektif bildirimlerine göre yapılmaktadır, tükürük bezi fonksiyonunun değerlendirilebilmesi için yapılacak ek tetkikler maliyeti arttırabilmektedir. Çalışmamızda hastaların primer kanserlerini değerlendirmek üzere çekilen kontrol BT/MRI görüntülerinden yapılacak parotis bezi boyut ölçümlerinin kserostomi derecesi ile korele olduğu görülmüştür. Parotis bezi boyutlarının küçülmesi kserostomi derecelendirmesi için objektif bir yöntem olarak kullanılabilir.

REFERANSLAR

1. Cardesa, Antonio; Slootweg, Pieter J.(Eds.) "patology of the head and neck" Springer, 2006, 180-2
2. K. Kian Ang, Head and neck tumors, Gunderson and Tepper, Clinical Radiation Oncology, 2007, 629
3. Myers EN, Suen JY. Cancer of head and neck. Churchill Livingstone Inc. Broadway New York, Edinburg, London, Melbourne, 2ndEdition: 159-178, 1989
4. Travis EL. Organizational response of normal tissues to irradiation. Semin Radiat Oncol 2001;11:184-197.
5. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." Cox JD et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1341-6.
6. Jen YM, Lin YC, Wang YB. Dramatic and prolonged decrease of whole salivary secretion in nasopharyngeal carcinoma patients treated with radiotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:332-337.
7. Rodrigues NA, Killion L, Hickey G, Silver B, ve ark. A prospective study of salivary gland function in lymphoma patients receiving head and neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 15;75(4):1079-83.
8. Hey J, Setz J, Gerlach R, Vordermark D, ve ark. Effect of Cisplatin on parotid gland function in concomitant radiochemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Dec 1;75(5):1475-80.
9. Ricchetti F, Wu B, McNutt T, Wong J, ve ark. Volumetric change of selected organs at risk during IMRT for oropharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 May 1;80(1):161-8.
10. Teshima K, Murakami R, Tomitaka E, Nomura T, ve ark. Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva production. Jpn J Clin Oncol. 2010 Jan;40(1):42-6.
11. Broggi S, Fiorino C, Dell'Oca I, Dinapoli N, ve ark. A two-variable linear model of parotid shrinkage during IMRT for head and neck cancer. Radiother Oncol. 2010 Feb;94(2):206-12.
12. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, ve ark. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S58-63.
13. Dijkema T, Raaijmakers CP, Ten Haken RK, Roesink JM, ve ark. Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Oct 1;78(2):449-53.
14. Dirix P, De Keyzer F, Vandecaveye V, Stroobants S, ve ark. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to evaluate major salivary gland function before and after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Aug 1;71(5):1365-71.
15. Marzi S, Iaccarino G, Pasciuti K, Soriani A, ve ark. Analysis of salivary flow and dose-volume modeling of complication incidence in patients with head-and-neck cancer receiving intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Mar 15;73(4):1252-9.