

BÖLÜM 20

Baş Boyun Radyoterapisi Sonrası Tükürük Bezi Disfonksiyonu, Kserostomi Alınması Gereken Önlemler



Zerrin ÖZERGİN COŞKUN¹

GİRİŞ

Baş boyun bölgesinde gözlenen kanserler tüm vücuttaki kanserlerinin %10'unu oluşturmaktadır (1). Radyoterapi (RT), günümüzde baş boyun kanserlerinin tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Tek başına kullanıldığı gibi cerrahi ile birlikte adjuvan tedavi yöntemi olarak da kullanılmaktadır ve son yıllarda organ koruma amacıyla kemoterapi ile kullanımı artmıştır. RT'nin uygulanılan hedef organın yanında ikincil organ ve dokular üzerine olan olumsuz etkilerinin önüne tam olarak her zaman geçilememektedir(2).

Baş boyunda RT'nin istenmeyen etkilerinden önemli bir tanesi tükürük bezi disfonksiyonuna bağlı kserostomidir ve hastaların %70' inde görülmektedir (3). Kserostomi subjektif olarak ağız kuruluğunu ifade eder, objektif olarak ise tükürük miktarında azalma ve içeriğinde değişiklik olarak tanımlanır (4). RT sırasında veya tedavi bittikten yıllar sonrasında da devam edebilir. RT ilk günlerin-

de dahi servikofasial bölgeye 2 ile 10 Gy arasındaki ışınlamalarda kserostomi oluşabilmektedir (5). Tükürük bezlerinin toplam 50 Gy dozda radyasyona maruz kalmasından bir hafta sonra tükürük akışı yarıya iner ve kserostomi ile sonuçlanan kalıcı hasar oluşur. Baş boyun epitelyal malignitelerin çoğunun tedavisi sırasında RT toplam dozu 65 ila 75 Gy'e kadar ulaşmaktadır ki bu durum kserostomi için daha da büyük risk oluşturmaktadır (6). Kserostomi RT nin erken, geç döneminde ve sonrasında hastaların yaşam kalitesini oldukça fazla etkilemektedir (7).

Bu bölümde sıklıkla karşılaştığımız kserostomi üzerinde detaylı olarak durularak konunun daha iyi özümsemesi için tükürük bezlerinin anatomik ve histolojik özelliklerinden kısaca bahsedilecektir. Baş boyun RT'sinin tükürük bezlerinde oluşturduğu hasarın kliniğe yansımaları, tanı ve tedavisi, önlenmesi ve azaltılmasına yönelik bilgiler sunulacaktır.

¹ Doç. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Kulak Burun Boğaz AD., Rize, zerrin.coskun@erdogan.edu.tr



araştırma öncesi fazdadır. Bu ajanlardan önemli bir tanesi immünsupresif bir ajan olan CCI-779 (temsirolimus), RT sonrası oluşan değişiklikleri ve hasarı hücre düzeyinde inhibe etmektedir. Hayvan çalışmasında farelerde, tükürük bezi fonksiyonlarında düzelme saptanmıştır (59).

Kök Hücre Tedavisi

Adipoz dokudan elde edilen mezenkimal kök hücrelerin, tükürük bezine nakillerinin faz I-II çalışmaları yapılmıştır. Kök hücre tedavisi uygulanmış tükürük bezlerinde, uyarılmamış tükürük akış hızında 4. ayda plaseboya göre anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Semptom skorları, ağız kuruluğu ve Visual Analog Skala (VAS) anketlerinde anlamlı düzeyde düzelme saptanmış ve olumsuz bir etkiye rastlanılmamıştır (60, 61).

SONUÇ

Baş boyun ışınlanması sonrası oluşan kserostominin hızlı bir şekilde tanısının konması, etkin bir şekilde engellenmesi, tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Tedavinin erken ve geç dönemlerinde hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için de büyük önem arz etmektedir. Günümüzde RT sonrası tükürük bezi disfonksiyonu ile ilgili oldukça iyi gelişmeler gözlenmekle birlikte, bu konuyla ilgili problemler tamamen çözümlenmemiştir ve bu konuda çalışmaların artarak devam etmesi gerekmektedir.

AKILDA TUTULACAKLAR

- RT günümüzde baş boyun kanserlerinin tedavisinde önemli rol oynamaktadır ve son yıllarda organ koruma amacıyla kemoterapi ile kullanımı artmıştır.
- Baş boyun RT'lerinde, istenmeyen etkilerin en sık görüldüğü doku tükürük bezleridir. Kserostomi, tükürük miktarında azalma veya içeriğinde değişiklik şeklinde hastaların %70 inde gözlenmektedir.
- RT'ye bağlı gelişen kserostomi, konuşma, yemek yeme, uyuma gibi günlük aktiviteler üzer-

inde belirgin olumsuz etkiler göstererek hastaların yaşam kalitesini oldukça bozmaktadır.

- RT'ye bağlı hafif kserostominin başlangıcında, bol hidrasyon, sakız çiğneme gibi ilaç dışı basit önlemler kullanılabilir.
- Radyoprotektör ajan olarak kullanılan amifostistin yan etkilerinden kaynaklanan kısıtlılıkları mevcuttur.
- IGF-1, bFGF, tyrosine kinase inhibitörü, aldehyde dehidrogenase 3A1, faz III çalışmaları tamamlanmayan fakat radyoprotektör ilaç olarak gelecekte umut vadet eden ajanlardır.
- RT'ye bağlı kserostominin önlenmesi için diğer bir yöntem submandibular glandın cerrahi transferidir
- RT'ye bağlı gelişmiş tükürük bezi disfonksiyonunda, pilokarpin, cevimeline, bethanechol gibi kolinerjik ilaçlar tükürük akışını arttırmak için kullanılabilir.
- IMRT/VMAT ve yoğunluk ayarlı proton tedavisi (IMPT), baş ve boyun kanserli hastalarda tükürük bezi fonksiyonunu koruyan günümüzde etkili tekniklerdir.
- RT'ye bağlı gelişmiş tükürük bezi disfonksiyonunda, tükürük bezi restorasyonu için farmakoterapi, gen tedavisi ve kök hücre tedavileri umut vaad eden, gelecekte kullanılabilecek muhtemel tedavilerdir.

KAYNAKLAR

1. Bray, F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer J. Clin.* 2018;68, 394-424.
2. Malallah O, Garcia C, Proctor G, et al. Buccal drug delivery technologies for patient-centred treatment of radiation-induced xerostomia (dry mouth). *International Journal of Pharmaceutics.* 2018; 541:1-25.
3. Acauan MD, Figueiredo MAZ, Cherubini K, et al. Radiotherapy-induced salivary dysfunction: Structural changes, pathogenetic mechanisms and therapies. *Archives of Oral Biology.* 2015;60(12):1802-1810
4. Salum FG, Medella-Junior FAC, Figueiredo MAZ, et al Salivary hypofunction: An update on therapeutic strategies. *Gerodontology.* 2018; 35(4):305-316.



5. Leek H, Albertsson M. Pilocarpine treatment of xerostomia in head and neck patients. *Micron*. 2002; 33:153–155
6. Gill SK, Nirola A, Maini AP, et al. Radiation Induced Salivary Gland Damage: Review on Pathogenesis and Management. *Research & Reviews: Journal of Dental Sciences*. 2016; 4: 75-82
7. Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs--threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann ICRP*. 2012; 41(1-2):1-322.
8. Holsinger FC, Bui DT. Anatomy, Function, and Evaluation of the Salivary Glands. İçinde: Myers EN, Ferris RL (Eds.), *Salivary Gland Disorders*(s1-16). Berlin, Heidelberg: Springer
9. Kaya, S (1997) *Tükrük Bezi Hastalıkları* (1. Baskı), Ankara : Güneş Kitabevi.
10. Villa A, Connell C, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014: 45-51.
11. van der Putten GJ, Brand HS, Schols JM, et al. The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. *Clin Oral Investig*. 2011;15(2):185–192.
12. Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):226–234.
13. Jaguar GC, Prado JD, Campanhã D, et al. Clinical features and preventive therapies of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patient: a literature review. *Applied Cancer Research*. 2017;37(1):1-8.
14. Löfgren CD, Wickström C, Sonesson M, et al. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health*. 2012;12:1-16.
15. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; 694: 72–77.
16. Department Of Health And Human Services(United States). Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) Version5(https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf adresinden erişilmiştir).
17. Xiang B, Li Y-J, Zhao X-B, et al. Mechanism of the protective effect of phenylephrine pretreatment against irradiation-induced damage in the submandibular gland. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;5(3):875-879.
18. Vasin MV. Comments on the mechanisms of action of radiation protective agents: basis components and their polyvalence. *SpringerPlus*. 2014;3(1):414.
19. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head and neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 985–90.
20. Brizel DM, Overgaard J. Does amifostine have a role in chemoradiation treatment? *Lancet Oncol*. 2003; 4: 378–81.
21. Riley P, Glenny AM, Hua F, et al. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 7(7):CD012744.
22. Rades D, Fehlauer F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E, et al. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol*. 2004; 70: 261–4.
23. Haddad R, Sonis S, Posner M, et al. Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/ paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer*. 2009;115:4514–23.
24. Bourhis J, Blanchard P, Maillard E, et al. Effect of amifostine on survival among patients treated with radiotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2590–2597.
25. Cotrim AP, Sowers AL, Lodde BM, et al. Kinetics of tempol for prevention of xerostomia following head and neck irradiation in a mouse model. *Clin Cancer Res*. 2005;11(20):7564–7568.
26. Cotrim AP, Hyodo F, Matsumoto K, et al. Differential radiation protection of salivary glands versus tumor by Tempol with accompanying tissue assessment of Tempol by magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(16):4928–4933.
27. Blijlevens N, Sonis S May. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy-and radiotherapy-induced mucositis. *Ann Oncol*. 2007;18 (5): 817-26.
28. Lombaert IM, Brunsting JF, Wierenga et al. Keratinocyte growth factor prevents radiation damage to Salivary glands by expansion of the stem/progenitor pool. *Stem Cells*. 2008;26(10): 2595–601.
29. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, et al. Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2019;2019(53).
30. Seikaly H, Jha N, Harris JR, et al. Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(8):956–961.
31. Wu F, Weng S, Li C, et al. Submandibular gland transfer for the prevention of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic



- review and meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2015;77(2):70–86.
32. Marzouki HZ, Elkhaldy Y, Jha N, et al. Modification of the submandibular gland transfer procedure. *Laryngoscope.* 2016;126(11):2492–96.
 33. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, et al. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2007;103:S66.e1-S66.e19.
 34. Gupta T, Agarwal J, Jain S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):343–348.
 35. Gregoire V, Langendijk JA, Nuyts S. Advances in radiotherapy for head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3277–3284.
 36. Kierkels RGJ, Fredriksson A, Both S, et al. Automated robust proton planning using dose-volume histogram-based mimicking of the photon reference dose and reducing organ at risk dose optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(1):251–8.
 37. Van Dijk LV, Steenbakkers RJ, ten HB, et al. Robust intensity modulated protontherapy (IMPT) increases estimated clinical benefit in head and neck cancer patients. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152477.
 38. Rwigema JM, Langendijk JA, Paul vL, Lukens JN, Swisher-McClure SD, Lin A.A model-based approach to predict short-term toxicity benefits with protontherapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(3):553–62.
 39. Niedermeier W, Matthaeus C, Meyer C, et al. Radiation-induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(5):541–49.
 40. Cheng CQ, Xu H, Liu L, et al. Efficacy and safety of pilocarpine for radiation induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic re view and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2016;147(4):236–43.
 41. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 1993;11(6):1124–31.
 42. Mercadante V, Al HA, Lodi G, et al. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2017;66: 64–74
 43. Jaguar GC, Lima EN, Kowalski LP, et al. Double blind randomized prospective trial of bethanechol in the prevention of radiation-induced salivary gland dysfunction in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.* 2015;115:253–6.
 44. Vijayan A, Asha ML, Babu S, et al. Prospective Phase II Study of the Efficacy of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Post-radiation Patients. *Clinical Oncology.* 2014;26(12):743–7.
 45. Lakshman AR, Babu GS, Rao S. Evaluation of effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on salivary flow rate in radiation induced xerostomia patients: a pilot study. *J Can Res Ther.* 2015;11(1):229–33.
 46. Alajbeg I, Falcao DP, Tran SD, et al. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(6):773–81.
 47. Alajbeg I, Falcao DP, Tran SD, et al. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(6):773–81.
 48. Tulek A, Mulic A, Hogset M, Utheim TP, Sehic A. Therapeutic Strategies for Dry Mouth Management with Emphasis on Electrostimulation as a Treatment Option. *International Journal of Dentistry.* 2021;2021:1–21.
 49. Forner L, Hyldegaard O, von Brockdorff AS, et al. Does hyperbaric oxygen treatment have the potential to increase salivary flow rate and reduce xerostomia in previously irradiated head and neck cancer patients? A pilot study. *Oral Oncol.* 2011;47(6):546–51.
 50. Fox NF, Xiao C, Sood AJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(1):22–8.
 51. Johnstone PA, Peng YP, May BC, et al. Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(2):353–57.
 52. Cho JH, Chung WK, Kang W, et al. Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *J Altern Complement Med.* 2008;14(5):523–526.
 53. Deng G, Hou BL, Holodny AI, et al. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) changes and saliva production associated with acupuncture at LI-2 acupuncture point: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med.* 2008;8:37.
 54. Wong RK, Deshmukh S, Wyatt G, et al. Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating radiation induced xerostomia: results of RTOG 0537 phase 3 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):220–7.
 55. Assy Z, Brand HS. A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):57.
 56. Baum BJ, Zheng C, Alevizos I, et al. Development of a gene transfer-based treatment for radiation-induced



- ced salivary hypofunction. *Oral Oncol.* 2010;46(1):4–8.
57. Baum BJ, Alevizos I, Zheng C, et al. Early responses to adenoviral mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA for radiation-induced salivary hypofunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(47):19403–07.
58. Alevizos I, Zheng C, Cotrim AP, et al. Late responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 gene for radiation-induced salivary hypofunction. *Gene Ther.* 2017;24(3):176–86.
59. Morgan-Bathke M, Harris ZI, Arnett DG, et al. The Rapalogue, CCI-779, improves salivary gland function following radiation. *PLoS One.* 2014;9(12):e113183.
60. Gronhoj C, Jensen DH, Glovinski PV, et al. First-in-man mesenchymal stem cells for radiation-induced xerostomia (MESRIX): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):108.
61. Gronhoj C, Jensen DH, Vester-Glowinski P, et al. Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells for Radiation-Induced Xerostomia: a randomized, placebo-controlled phase 1/2 trial (MESRIX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(3):581–92.