

ارزیابی کمی عملکرد غدد بزاقی به کمک اسکن رادیوایزوتوپ $Tc-99m$ - پرتکنات در یک طرح تصادفی پیلوکارپین - دارونما برای پیشگیری از خشکی دهان ناشی از پرتودرمانی

دکتر ارمغان فرد اصفهانی، دکتر سید محمد مهدی مدرس مصلی
دکتر پیمان حداد، دکتر محمد افتخاری، دکتر محسن ساغری

دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی، مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای
دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، بخش پرتودرمانی - انکولوژی

خلاصه

مقدمه: اسکن رادیوایزوتوپ، بهترین روش ارزیابی کمی عملکرد غدد بزاقی است، لذا در یک طرح تصادفی پیلوکارپین - دارونما جهت بررسی اثر پیشگیری‌کننده پیلوکارپین در خشکی دهان ناشی از پرتودرمانی سر و گردن مورد استفاده قرار گرفت.

روش‌ها: بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن که در حین پرتودرمانی به طور تصادفی پیلوکارپین یا دارونما دریافت کرده بودند، یک بار قبل و یک بار شش ماه بعد از پرتودرمانی تحت اسکن غدد بزاقی با پرتکنات $Tc-99m$ قرار گرفتند و کسر جهشی (EF) غدد بزاقی آنها اندازه‌گیری شد. میانگین مقادیر EF در اسکن‌های قبل و بعد از پرتودرمانی تعیین گردید. همچنین یافته‌های اسکن بعد از پرتودرمانی در دو گروه دارونما و پیلوکارپین مقایسه شد. به علاوه نتایج کمی بدست‌آمده توسط سنتی‌گرافی، با نتایج سایزکتیو حاصله از پرسشنامه و نتایج ایژکتیو ناشی از درجه‌بندی خشکی دهان مقایسه گردید.

یافته‌ها: ۲۰ بیمار قبل از پرتودرمانی تحت اسکن غدد بزاقی قرار گرفتند. پس از پرتودرمانی نیز اسکن غدد بزاقی از این ۲۰ بیمار به عمل آمد. میانگین EF غدد پاروتید قبل از پرتودرمانی به طور کلی ۶۰/۸۵٪ و در اسکن بعد از پرتودرمانی ۹/۰۸٪ بود و ($p < 0.01$). مقادیر میانگین فوق برای غدد بزاقی تحت فکی به ترتیب ۴۱٪ و ۱۱/۲٪ بود ($p < 0.01$). همچنین مقادیر EF بعد از پرتودرمانی برای غدد پاروتید در گروه پیلوکارپین ۱۴/۵٪ و در گروه دارونما ۳/۶۵٪ ($p = 0.07$) و برای غدد تحت فکی مقادیر فوق به ترتیب ۱۸/۳٪ و ۴/۱٪ ($p < 0.05$) بود. ضمناً نتایج کمی بدست‌آمده توسط اسکن، یافته‌های سایزکتیو و ایژکتیو را تأیید کرد.

نتیجه: اسکن غدد بزاقی روش باارزشی برای ارزیابی اختلال عملکرد غدد بزاقی بعد از پرتودرمانی سر و گردن است و نمایانگر اثر پیشگیری‌کننده پیلوکارپین از خشکی دهان ناشی از تشعشع می‌باشد.

مقدمه

سرطان سر و گردن، یکی از بدخیمی‌های شایع انسان است و پرتودرمانی از روش‌های اصلی و مؤثر درمان آن به شمار می‌رود. اکثریت این بیماران طی بیماری خود تحت پرتودرمانی قرار می‌گیرند که اغلب غدد بزاقی اصلی نیز در میدان پرتودرمانی قرار می‌گیرد. متأسفانه تقریباً همه بیماران به علت پرتودرمانی بسته به میزان اشعه، دچار درجاتی از کاهش جریان بزاق و خشکی دهان می‌شوند^(۱،۲). خشکی دهان نیز باعث اختلال در تغذیه و چشایی و نیز استعداد ابتلا به بیماری‌های مزمن دهان و دندان می‌گردد^(۳). این مسأله به علت حساسیت بیش از حد غدد بزاقی به اشعه یون‌ساز است^(۲،۴). با وجود شیوع زیاد این عارضه و مشکلات فراوان بیماران، متأسفانه تاکنون راه مناسبی برای پیشگیری از آن یافت نشده است^(۴).

از آنجا که غدد بزاقی قدرت برداشت، تغلیظ و ترشح از $Tc99m$ - پرتکتنتات را دارند، سنتی‌گرافی غدد بزاقی همراه با تحریک ترشح آن، ارزیابی عملکرد غدد بزاقی اصلی را به روش کمی به صورتی ساده و غیرتهاجمی همزمان با بررسی مشاهده‌ای (کیفی) میسر می‌سازد و قادر است به طور دقیق وضعیت عملکرد پایه‌ای غدد بزاقی را قبل از پرتودرمانی و بعد از آن ارزیابی نماید. با توجه به اهمیت مشکل خشکی دهان و به تأثیر بالقوه مثبت داروی آگونیسست کولینرژیک (پیلوکارپین) در کاهش خشکی دهان ناشی از پرتودرمانی^(۵، ۶) و توانایی اسکن غدد بزاقی در بررسی کمی و کیفی^(۷، ۸، ۹)، در این تحقیق اثر پروفیلاکتیک پیلوکارپین همزمان با پرتودرمانی در کاهش خشکی دهان ناشی از تشعشع به کمک اسکن رادیویزوتوپ مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن که قرار بود تحت

پرتودرمانی قرار بگیرند و همه یا بخش عمده غدد بزاقی اصلی آنها در میدان پرتودرمانی قرار می‌گرفت وارد مطالعه شدند. پس از کسب رضایت کتبی، بیماران در بخش پرتودرمانی آنکولوژی به دو گروه پیلوکارپین و دارونما به طور تصادفی و دوسوکور (Double blind) تقسیم شدند و جهت انجام اسکن رادیویزوتوپ غدد بزاقی به مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای بیمارستان شریعتی فرستاده شدند.

پیلوکارپین یا دارونما از زمان شروع پرتودرمانی تا ۳ ماه پس از ختم آن تجویز گردید. اسکن عدد بزاقی یک بار قبل از پرتودرمانی و یک بار شش ماه پس از ختم آن انجام گرفت. اسکن رادیویزوتوپ با تزریق وریدی 5 میلی‌کوری $Tc99m$ - پرتکتنتات با دوربین گامای ADAC (GENE SYS) با کولیماتور LEAP به روش دینامیک 1 Frame/min در نماهای قدامی و خلفی از سر و گردن به مدت ۳۰ دقیقه انجام گرفت. در دقیقه پانزدهم مقدار ۶ml آب لیمو ترش در دهان بیمار ریخته شد.

برای آنالیز، تصاویر قدامی و خلفی، کونژوگه شده و برای استخراج منحنی Time Activity، Region of interest (ROI) مربوطه روی غدد پاروتید و تحت‌فکی رسم شد و ROI مربوط به اکتیویته زمینه برای غدد پاروتید روی استخوان ناحیه تمپورال و برای غدد تحت‌فکی روی نسج نرم گردن رسم شد. با کم‌کردن حداقل اکتیویته پس از تحریک از حداکثر اکتیویته قبل از تحریک و تقسیم حاصل بر حداکثر قبل از تحریک، میزان EF هر کدام از غدد به دست آمد. سپس برای غدد بزاقی پاروتید و تحت‌فکی، میانگین دو غده تعیین شد و نهایتاً نتایج EF قبل و بعد از پرتودرمانی در تمام بیماران به روش paired-samples t-test مقایسه گردید.

علاوه بر آن، EF بعد از پرتودرمانی در دو گروه پیلوکارپین و دارونما هم در غدد پاروتید و هم در غدد تحت‌فکی مقایسه شد (independent samples, t-test) و ضریب همبستگی

سن و دوز رسیده به پاروتید روی EF بعد از پرتودرمانی، به روش رگرسیون خطی مورد بررسی قرار گرفت که هیچ‌کدام قابل ملاحظه نبود.

بحث

امروزه با در دسترس بودن دوربین‌های گامای پیشرفته در مراکز متعدد، اسکن رادیوایزوتوپ غدد بزاقی به عنوان روشی حساس و دقیق به سهولت قابل انجام است و مطالعات متعددی مفید بودن آن را در افراد سالم و در افرادی که دچار خشکی دهان شده‌اند، اثبات کرده است (۱۵، ۱۴، ۱۰). به علاوه، مطالعات متعددی اثر تخریبی اشعه یون‌ساز روی غدد بزاقی را به کمک روش اسکن رادیوایزوتوپ نشان داده‌اند (۱۳، ۱۲، ۹). این مطالعه با نشان دادن اختلاف کاملاً معنی‌دار EF غدد بزاقی قبل و شش ماه پس از پرتودرمانی در تمام افراد مورد مطالعه، یافته این محققان را تأیید می‌کند؛ به علاوه نشان می‌دهد که اختلال عملکرد غدد بزاقی حتی تا شش ماه پس از ختم پرتودرمانی ادامه دارد و وابسته به سن و در دوزهای بالای ۴۵ گری وابسته به دوز هم نمی‌باشد.

گرچه آقای Tsujii^(۱۱) و همکاران غدد پاروتید را نسبت به پرتودرمانی حساس‌تر از غدد تحت‌فکی نشان داده‌اند، در مطالعات بعدی و نیز در این مطالعه، هر دو غده تقریباً به یک نسبت مورد آسیب اشعه یون‌ساز قرار گرفته‌اند (نمودار شماره ۵).

آقای Cooper^(۱۷) و همکاران هیچ‌گونه رابطه‌ای بین اندکس‌های بدست‌آمده از سنتی‌گرافی غدد بزاقی و نتایج سابلکتیو در گروه مورد مطالعه خود به دست نیاورده‌اند و چنین نتیجه‌گیری کرده‌اند که سنتی‌گرافی غدد بزاقی نمی‌تواند پاسخ به درمان با پیلوکارپین را ارزیابی نماید. اولاً در این مطالعه تعداد کل بیماران ۹ نفر بوده است، ثانیاً اسکن قبل از پرتودرمانی نداشته‌اند و ثالثاً دوره مصرف پیلوکارپین در این

EF بعد از پرتودرمانی در غدد بزاقی پاروتید و تحت‌فکی تعیین گردید.

اثر عوامل مختلف روی EF بعد از پرتودرمانی به روش رگرسیون خطی مورد بررسی قرار گرفت. ضمناً یافته‌های رادیوایزوتوپیک با نتایج سابلکتیو حاصل از پرسشنامه و ایزکتیو حاصل از درجه‌بندی خشکی مقایسه گردید.

یافته‌ها

در گروه قبل از پرتودرمانی (اسکن آغازین)، EF غدد پاروتید ۶۰/۸۵٪ (SD: ۱۰/۸۸) با حداقل ۳۹٪ و حداکثر ۷۹٪ بود. در گروه بعد از پرتودرمانی (اسکن پایانی)، متوسط EF: ۹/۰۸ (SD: ۱۳/۶۴) با حداقل صفر و حداکثر ۴۴٪ بود. میانگین EF غدد تحت‌فکی قبل از پرتودرمانی ۴۱٪ (۱۲/۸۱: SD) با حداقل ۲۴٪ و حداکثر ۶۳٪ بود که پس از پرتودرمانی میانگین EF به ۱۱/۲۰٪ (۱۶/۳۰: SD) با حداقل صفر و حداکثر ۴۱٪ رسید. مقایسه این دو گروه نشان‌دهنده اختلاف قابل ملاحظه EF قبل و پس از پرتودرمانی در تمام غدد بزاقی می‌باشد ($p < 0.01$). (نمودار شماره ۱ و ۲)

پس از پرتودرمانی، میانگین EF پاروتید در گروه پیلوکارپین ۱۴/۵۱٪ و در گروه دارونما ۳/۶۵٪ بود که اختلاف آنها نزدیک به حد قابل ملاحظه‌ای است ($p = 0.07$) (نمودار شماره ۳). میانگین EF غدد تحت‌فکی در گروه پیلوکارپین ۱۸/۳۰٪ و در گروه دارونما ۴/۱٪ بود که این اختلاف قابل ملاحظه است ($p < 0.05$). (نمودار شماره ۴)

میزان EF بعد از پرتودرمانی در غدد تحت‌فکی و پاروتید همبستگی قابل ملاحظه‌ای نشان می‌داد ($p < 0.01$)، نمودار ۵). یافته‌های فوق، نتایج حاصله از ارزیابی سابلکتیو خشکی دهان به کمک پرسشنامه و درجه‌بندی ایزکتیو خشکی دهان (که جداگانه گزارش می‌شود) را تأیید کرد (نمودار ۶). اثر عوامل

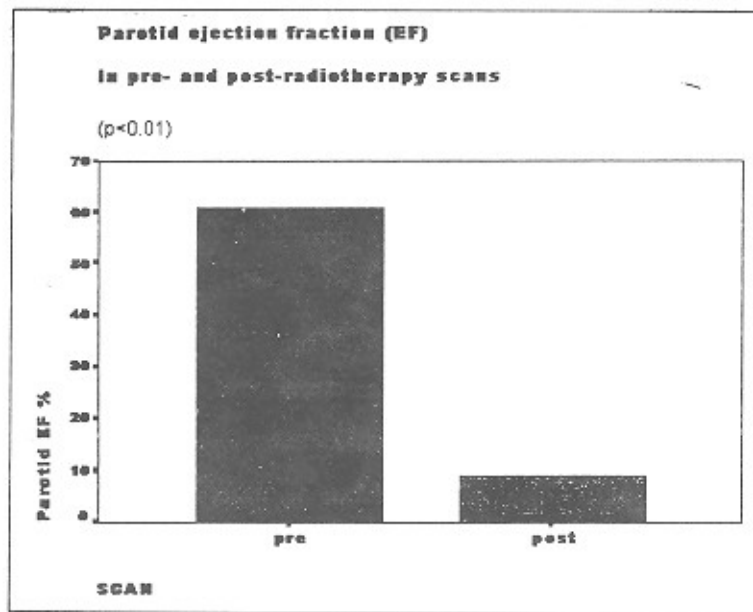
درجه‌بندی نمایانگر همبستگی نسبی آنها می‌باشد (نمودار شماره ۶).

نتیجه

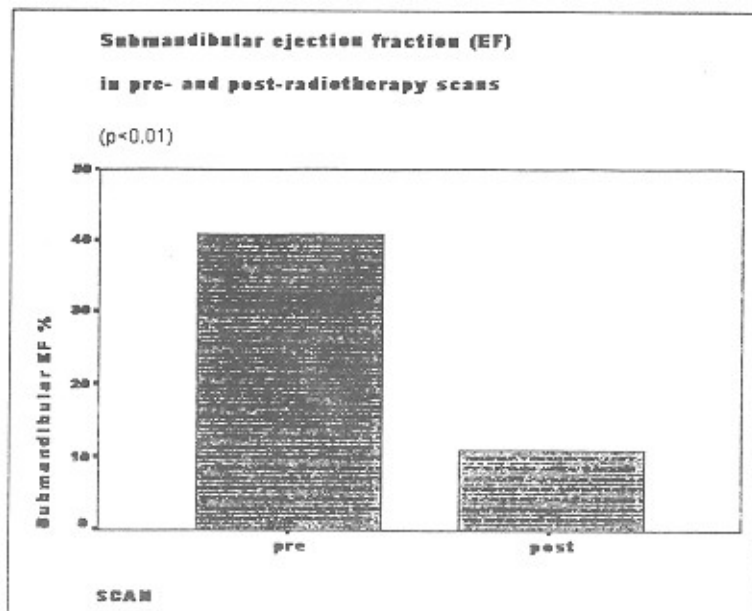
اسکن دینامیک غدد بزاقی با ^{99m}Tc - پرتکنات، روشی ارزشمند برای بررسی اولیه و پیگیری اثرات پرتودرمانی است و نیز اثر داروهای مختلف بر روی عملکرد غدد بزاقی را به خوبی نشان می‌دهد. براساس یافته‌های این پژوهش، تجویز پروفیلاکتیک پیلوکارپین در مقایسه با دارونما موجب افزایش ترشح غدد بزاقی بعد از پرتودرمانی و کاهش خشکی دهان می‌شود.

افراد فقط یک ماه بوده است، اما در مطالعه ما تعداد بیماران بیشتر بوده، اسکن قبل و بعد از پرتودرمانی و نیز گروه کنترل دارونما وجود داشته است. لذا یافته‌های ما مبنی بر اختلاف معنی‌دار گروه پیلوکارپین و دارونما خصوصاً در غدد تحت‌فکی می‌تواند ارزشمند باشد. در نمودار شماره (۶)، همبستگی نسبی EF غده پارتید پس از پرتودرمانی در مقابل درجه ابژکتیو خشکی دهان نشان داده شده است. در گروه پیلوکارپین، EF بالاتر و میزان خشکی دهان کمتر می‌باشد. در این بررسی، همبستگی نتایج بدست‌آمده از مطالعه کمی (EF) توسط اسکن رادیوایزوتوپ با بررسی ابژکتیو خشکی دهان براساس سیستم

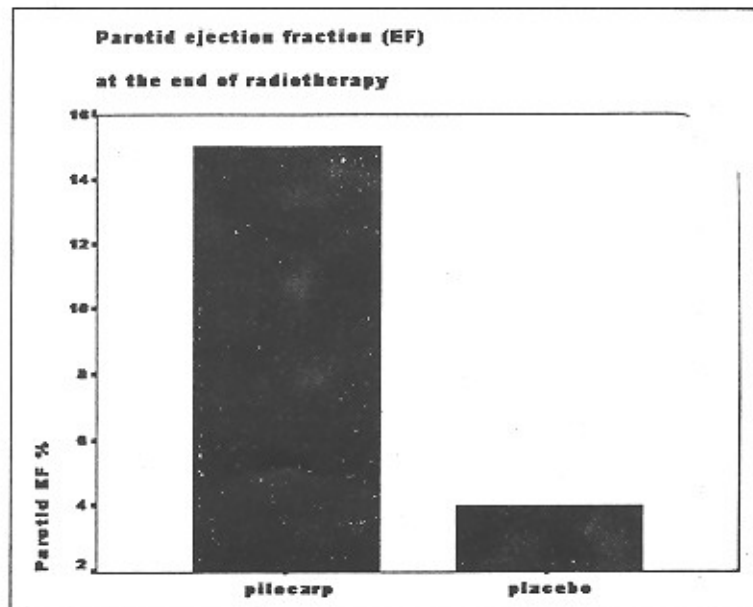
ارزیابی کمی عملکرد غدد بزاقی به کمک اسکن رادیوایزوتوپ Tc^{99m}



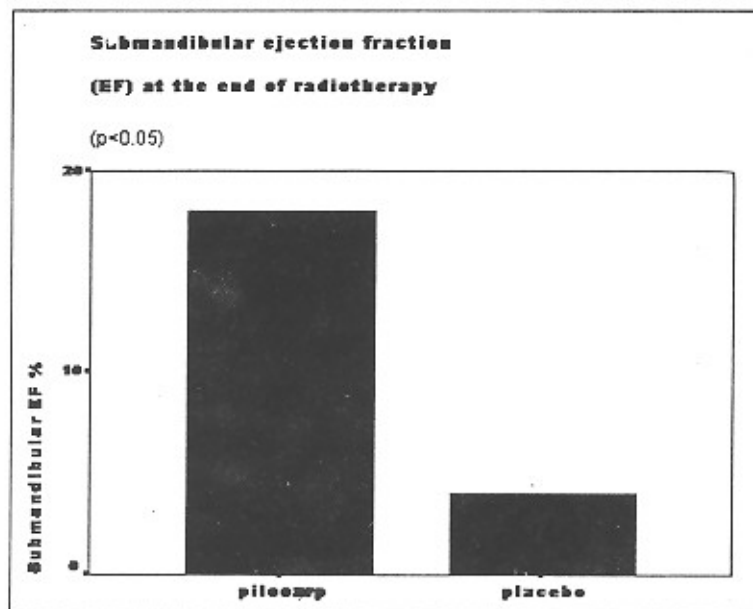
نمودار شماره ۱



نمودار شماره ۲

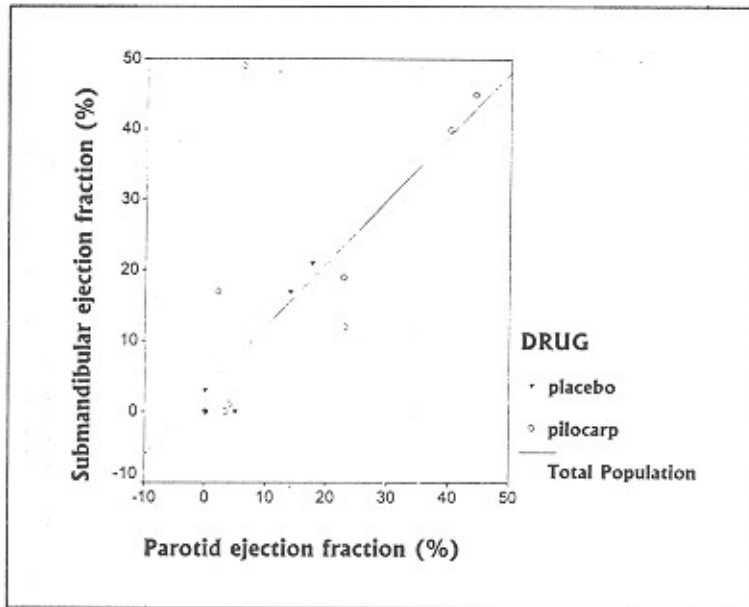


نمودار شماره ۳

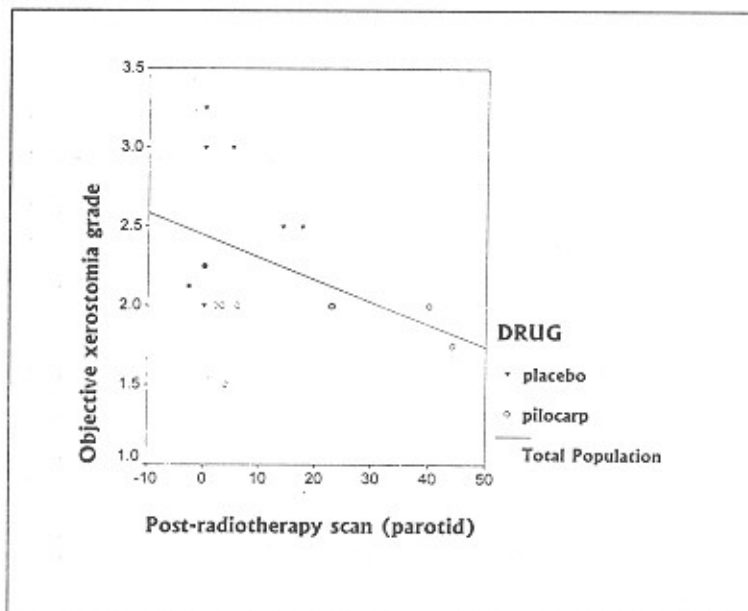


نمودار شماره ۴

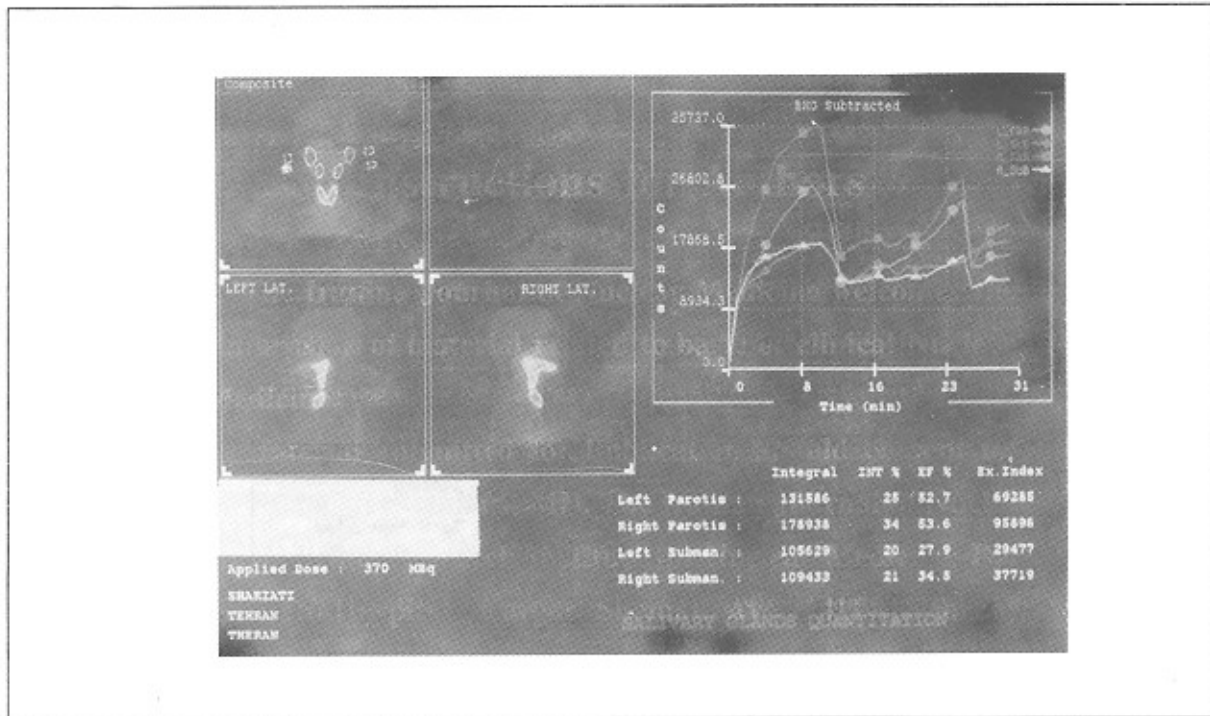
ارزیابی کمی عملکرد غدد بزاقی به کمک اسکن رادیوایزوتوپ $Tc99m$



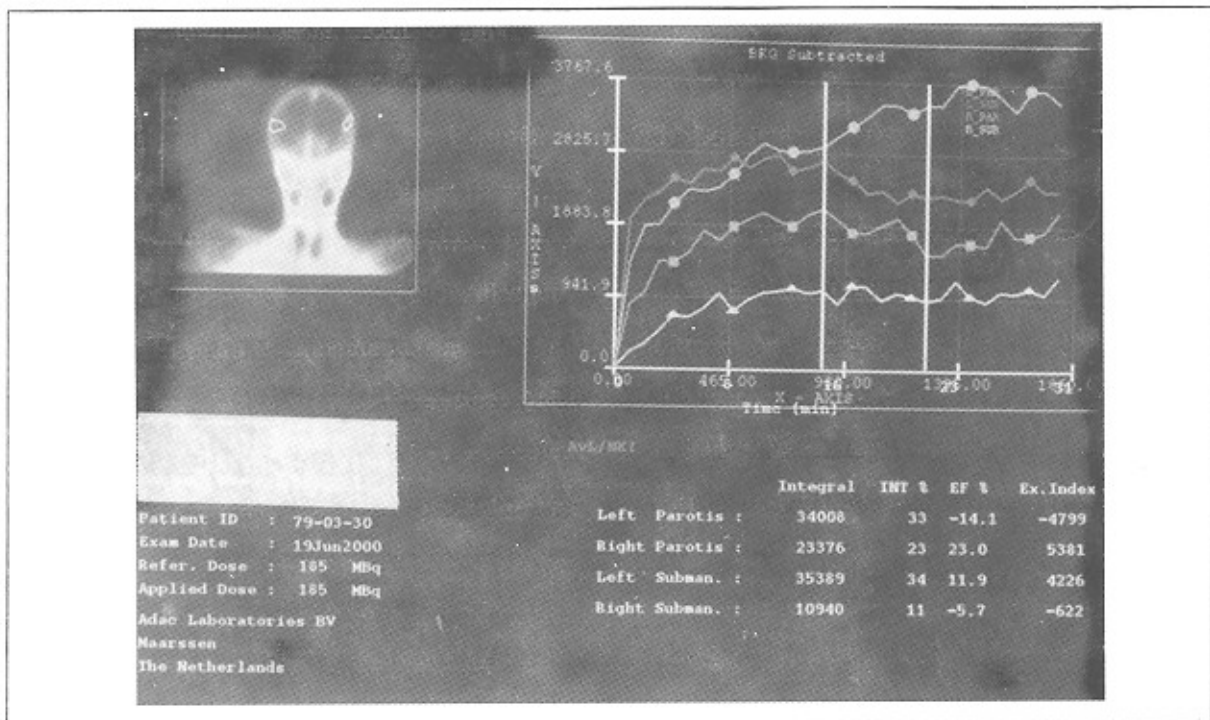
نمودار شماره ۵



نمودار شماره ۶



تصویر ۱: اسکن قبل از پرتودرمانی



تصویر ۲: اسکن بعد از پرتودرمانی

منابع

1. Jay. S. Cooper. Moss Radiation Oncology, 7th ed, mosby, 1994: 205
2. Valdes Olmos RA, Keys RB, et al. Scintigraphic assessment of salivary function and excretion response in radiation induced injury of the major salivary glands; Cancer, Jun 15, 1994; 73(12): 2886-93
3. Stephen T. Sonis. Cancer, Principles and Practice of Oncology, 4th ed., Philadelphia, 1993; 2386
4. Wang CC; Principle and Practice of Radiation Oncology, 2nd ed., Lippincot, 1992
5. Dehpour. A.R et al, Effects of Lithium on Rat Parotid and Submandibular gland function. Gen. Pharmac. 1994 (8): 1851-1854
6. Munro A.J., Treatment of Cancer, 3rd ed., Chapman & Hall, 1995; 285
7. Dehpour A.R et al, Effect of Gentamicin on Rat Submandibular Gland Function, Gen. Phamac, 1994 (8): 1719-1722
8. Han. R, Zagari, Mitrovic. S, Bojanic, Salivary Excretory Index Quantification of The Ascorbic Acid Response in Dynamic Radionuclide Sialography, Med Pregl, 1993; 54-55
9. Ing Han Liem; Evidence for Early and Persistent Impairment of Salivary Gland excretion After Irradiation of Head & Neck Tumors, Eur. J. Nucl Med, 1996, (23): 1485-1490.
10. Klutman S, et al. Quantitative Salivary Gland Scintigraphy. J. N. M. Technol 1999; 27(1): 20-6.
11. Hermann GA et al. Variability of Quantitative Scintigraphic Indices in Normal Subjects, 1998, 39(7): 1260-3.
12. Markitziu A et al, Gingival Health and Salivary Function in Head and Neck Irradiated Patients. A five year follow up. Oral-Surg-Oral-Pathol 1992; 73(4): 427
13. Kosuda S et al. Assessment of Salivary Gland Dysfunction Following Chemoradiotherapy Using Quantitative Salivary Gland Scintigraphy. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 45(2): 379-84
14. Hermann; Diagnostic Accuracy of Salivary Scintigraphic Indices in Xerostomic Population. Clin. Nucl. Med 1999; 24(3): 167-72
15. Vigh L et; Uptake and Stimulated Salivary Gland Response in ^{99m}Tc -pertechnetate Salivary Gland Scintigraphy in Normal Subjects. J. Nucl. Med. Commun, 1997 18(4): 363-6
16. Tsujii H. Quantitative Dose-Response Analysis of Salivary Function. Following

Radiotherapy Using Sequential RI-Sialography. *Int J Radiat Oncol-Biol Phys.*, 1985, 11: 1603-12

17. Cooper RA et al. Does Salivary Gland

Scintigraphy Predict Response to Pilocarpine in Patients with Postradiotherapy Xerostomia?

Eur. J. Nuc. Med 1999, 26(3): 220-5