

不同方式放射線照射法對鼻咽癌病人唾液腺功能之影響

任益民¹ 林玉清² 王宜斌² 許文林¹ 吳錦榕¹
黃經民¹ 熊佩韋^{1,3} 張立平¹ 陳昌明¹

國防醫學院 放射腫瘤學科¹ 牙醫學系²

三軍總醫院 放射腫瘤部¹ 牙科部²

遠東紀念醫院 放射腫瘤科³

目的：研究鼻咽癌病人放射治療前後全唾液流量之變化，及檢驗多分次放射線照射法，是否如理論所預期，可以降低放射治療對於唾液腺之傷害。

材料與方法：本研究一共對 30 例接受傳統照射與 17 例多分次照射之病人，定量地測量鼻咽癌病人治療前、接受不同劑量照射後、及治療結束後一、三及六個月時，靜止態與刺激態時唾液總流量的變化。

結果：發現正常未照射之唾液流量個別差異極大，靜止狀態範圍：0.01-0.83 ml/min；刺激狀態 0.08-2.83 ml/min。而且唾液腺對於放射線極度敏感，照射僅 360 - 720 cGy 之後，靜止狀態總唾液流量已減少 50%，少數病人更已減少至原來之 10% 以下；而刺激狀態下的總流量，也急劇降至原來的 30-50%。而且在照射 3600 cGy 之後，大部份病人唾液流量已達最低點。至於使用多分次照射法是否較傳統照射法能減輕唾液腺之放射傷害，經以 GEE 之統計學分析，發現基本上兩種照射法對於全唾液流量並無顯著差異，不過不論是靜止態或刺激態時，在照射結束至半年期間，多分次照射法有較好之傾向（p 值分別為 0.039 及 0.04）。此外，分析發現女性、未照射前之唾液流量高、以及年齡越大者，唾液腺經照射後其流量減少越明顯。

結論：本研究首度就國人唾液流量之正常值提出具體數據，發現個別差異極大。唾液腺對於放射線極度敏感，照射僅 360 - 720 cGy 之後，靜止與刺激狀態總唾液流量已減少 30-50%。照射 3600 cGy 之後，大部份病人唾液流量已達最低點，且直到照射結束後六個月均不見恢復。使用多分次照射法，在唾液腺傷害方面，似未比傳統照射法好。

[放射治療與腫瘤學 1998; 5: 65 - 71]

關鍵詞：放射治療、唾液、鼻咽癌

前 言

放射治療為鼻咽癌主要治療方式，但放射治療會破壞唾液腺，造成唾液分泌大幅降低及唾液內含成份改變 [2,6,13,18]。通常臨床接受頭頸部放射治療的病人，在第一週之內就有唾液分泌減少及口乾的感覺 [6,17,19]；學者報告腮腺以 225 cGy 照射兩次之後其靜止狀態唾液流量已經完全被抑制 [24]。以單一照射 1,500 cGy，24 小時之內即已出現唾液分泌量降低及鈉離子濃度減少的變化 [20]。分次照射在 4,500 cGy 以上，組織學檢查即已出現腺體結構大量壞死 [7]。鼻咽癌病人由於大部份照射過程中兩側腮腺、頰下腺與舌下腺均包括在照射範圍之內，幾乎所有病人均會發生口乾之併發症

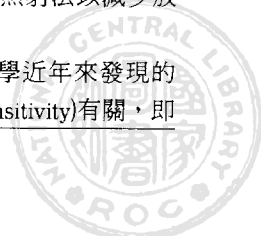
[12]。由於唾液有潤滑的功能以輔助吞嚥，病人除感受長期口乾之不適，同時會影響進食。唾液同時含有抗菌功能 [15]，因此一旦唾液出現量少且質變的情形，便會引起口腔菌叢改變，誘發嚴重齲齒。

至於如何解決唾液腺被破壞的問題，不外幾個方向：1. 改善照射技術，使唾液腺接受之放射線劑量儘可能減少，預防唾液腺被破壞 [2]；2. 使用輻射修飾劑如 pentoxifylline、WR-2721、維他命 C 等 [4,10,16]；3. 以膽素刺激素如 pilocarpine 刺激殘留唾液腺分泌唾液 [23,28]；4. 使用非傳統放射線照射法以減少放射線對唾液腺的生物效應。

非傳統照射法與放射生物學近年來發現的「分次敏感度」(fractionation sensitivity)有關，即

1998 年 8 月 10 日受理。1998 年 9 月 14 日接受刊載。

抽印本索取者：任益民醫師 台北市汀州路三段八號 三軍總醫院放射腫瘤部



每次照射量降低時，可以降低放射線對晚期反應組織如脊髓、腎、唾液腺等之傷害，但卻不影響對腫瘤細胞的效應 [1,5,11,26]。將此發現運用於臨床頭頸部癌病之治療已有多篇報告發表，目前一般使用 110-120 cGy 每日兩次，稱為「多分次照射法」 [3, 9,21]。

有鑑於此，本研究針對多分次及傳統照射法對於唾液腺的傷害程度，定量地測量鼻咽癌病人接受不同劑量照射後，唾液總流量的變化，目的為：

1. 建立鼻咽癌病人接受放射治療前、中、後唾液流量的變化及其短期內恢復程度的資料。
2. 檢驗多分次放射線照射法，是否如理論預期，可以降低放射治療對於唾液腺之傷害。

材料及方法

病人與治療方法：

從未接受過化學治療與放射治療之鼻咽癌病人分別接受以下兩種放射治療法中之一：一天一次、每次 180-200 cGy 之傳統放射治療；或一日兩次、每次 120 cGy 之多分次照射法，兩次間隔 6 小時。整個治療以鈷六十為主，僅在眼框下視野時使用 10MV 之直線加速器。傳統照射組之腫瘤總劑量為 7000 cGy，多分次組則接受 8000 cGy。病人每週接受醫師詢問及理學檢查一次，記錄口乾、味覺喪失等主觀症狀之輕重程度。實驗之前先向病人解釋實驗過程及目的，並取得同意後為之。

唾液腺接受劑量之估計，使用 TLD-100 貼置於腮腺所在之臉頰處，於病人照射時同時予以照射，再依標準程序計讀劑量，連續重複三次取其平均值。

全唾液之收集：

收集時機：

不論傳統照射組或多分次照射組，均於放射治療開始前、治療中（360、720、3600 cGy）、照射結束時、及治療後（一、三、及六個月時），於同一病人作連續之檢驗，避免不同病人間可能出現之個別差異。

唾液收集方法：

病人飯後至少一小時，儘可能於下午二時左右，靜處一安靜診室，靜坐 5 分鐘後，先不給與任何刺激，開始收集靜止狀態全唾液。病人頭微低，嘴唇舌頭不動，囑其勿將唾液吞下，3 分鐘後將唾液吐於唾液收集離心管內 (Nunu, Denmark)，至少 6 分鐘，以收集至少 1 ml 但不超過 30 分鐘為原則。再將所得唾液置於冰塊中，之後以 1000 rpm 離心 2-3 分鐘，並測量唾液體積。接著令病人口嚼 5 cm x 5 cm 之蠟片膜 (Parafilm)，以收集刺激狀態下之唾液，共收集 6 至 30 分鐘不等，依病人所接受照射劑量及唾液流量多寡而定，樣本立即如前述測定體積。無論在靜止或刺激狀態，如超過 30 分鐘尚無唾液，則該次測量之唾液量記為零。唾液流量以 ml/min 表示，從唾液收集量及時間即可求得。

另外測定唾液之酸鹼度、微生物含量、及蛋白質含量變化等，但不在本文討論內容。

實驗結果分別以 t-test 測試、計算 mean 與 standard error 來考驗其差異。 α 錯誤均定為 0.01。另以 SAS 中之 GEE 統計軟體，進行回歸分析，探討是否有影響唾液分泌之自變項、以及兩組病人唾液分泌是否有差異。

結 果

經以 TLD 測量之結果，發現腮腺在傳統照射組約接受給予之腫瘤劑量的 88.48%，多分次照射組則為 86.36%。以下之劑量反應分析，均使用校正過之劑量表示。

本研究一共對 30 例接受傳統照射與 17 例多分次照射之病人，定量地測量鼻咽癌病人接受不同劑量照射後，唾液總流量的變化。其中男性 36 人女性 11 人。傳統照射組年齡從 18-74 歲，多分次照射組為 22-76 歲（表一）。病人照射前之唾液流量變異極大，範圍在靜止狀態為 0.01-0.83 ml/min（表二）；刺激狀態為 0.08-2.83 ml/min（表三）。並發現唾液腺對於放射線極度敏感，照射僅 360 - 720 cGy 之後，靜止狀態總唾液流量已減少 50%，少數病人更已減少至原來之 10% 以下；而刺激狀態下的總流量，也急劇降至原來的 30-50%。而且在照射 3600 cGy 之後，大部份病人唾液流量已達最低點（圖

一、二)，且一直到治療結束後六個月，仍無恢復跡象。

至於使用多分次照射法是否比傳統照射法能減輕唾液腺之放射傷害，經以 GEE 之統計學分析，發現不論是照射前後全程（表四）、照射後的六個月追蹤期間（表五）、或僅取治療中加以分析（表六），基本上兩種照射法對於全唾液流量並無顯著差異；不過不論是靜態或刺激態時，在照射結束至半年期間，多分次照射法

有較好之傾向，p 值分別為 0.039 及 0.04（表五）。

此外，分析發現女性、未照射前之唾液流量高、以及年齡越大者，唾液腺經照射後其流量減少越明顯（表四至六）。

討 論

本研究發現，未照射前之唾液分泌量個別

表一 年齡與性別分佈

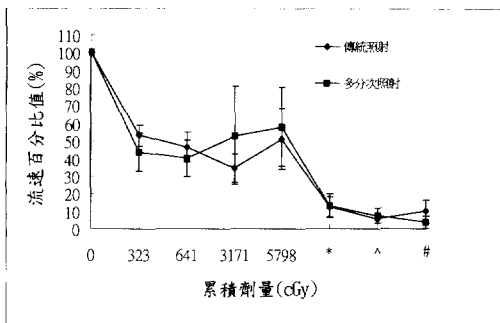
年齡分佈：		中數	平均數	2SE	最小	最大
傳統照射組	n=30	44.0	43.4	2.7	18	74
多分次照射組	n=17	49.0	49.5	3.9	22	76
性別分佈：		男		女		
傳統照射組		25		5		
多分次照射組		11		6		

表二 鼻咽癌病人照射前靜態全唾液基礎流量 (ml/min)

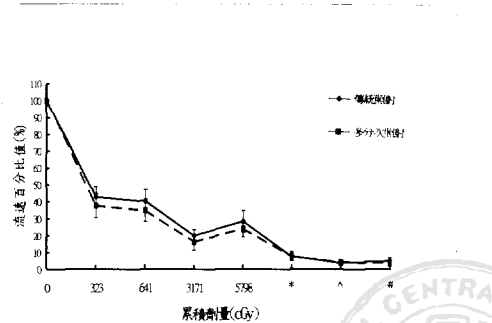
	病人數	中數	平均數	2SE	最小	最大
傳統照射組	30	0.24	0.25	0.04	0.06	0.50
多分次照射組	17	0.15	0.21	0.10	0.01	0.83
所有病人	47	0.19	0.23	0.04	0.01	0.83

表三 鼻咽癌病人照射前刺激態全唾液基礎流量 (ml/min)

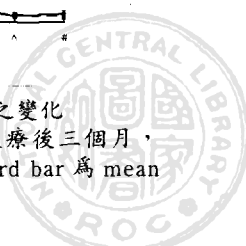
	病人數	中數	平均數	2SE	最小	最大
傳統照射組	30	0.75	0.84	0.16	0.25	2.00
多分次照射組	17	0.67	0.92	0.36	0.08	2.83
所有病人	47	0.67	0.87	0.16	0.08	2.83



圖一 靜態唾液流速百分比值之變化
 (* 放療後一個月, Δ 放療後三個月, # 放療後六個月; Standard bar 為 mean ± 2SE)



圖二 刺激態唾液流速百分比值之變化
 (* 放療後一個月, Δ 放療後三個月, # 放療後六個月; Standard bar 為 mean ± 2SE)



差異極大，靜止態全唾液流速範圍在 0.01-0.83 ml/min，二者相距 83 倍。刺激態流速為 0.08-2.83 ml/min，相差為 35 倍。此與文獻中之資

料相符：根據 Sreebny [25] 的統計，健康人的靜止態全唾液流速範圍在 0.08-1.83 ml/min，刺激態流速為 0.2-5.7 ml/min。前者最高與最低相距

表四 照射前後影響靜止態與刺激態唾液流量變數分析

Parameter	Estimate	Z	P
靜止態：			
照射方式	0.0187	0.1147	0.9087
性別	0.5229	2.6401	0.0083
年齡	-0.0083	-1.7450	0.0810
照射前全唾液基礎流量	-1.8305	-3.427	0.0006
刺激態：			
照射方式	-0.0333	-0.9934	0.3205
性別	-0.0481	-1.319	0.1872
年齡	0.0007	0.7295	0.4657
照射前全唾液基礎流量	0.0318	1.2236	0.2211

照射方式：多分次照射 - 傳統照射

表五、照射後六個月影響靜止態與刺激態唾液流量變數分析

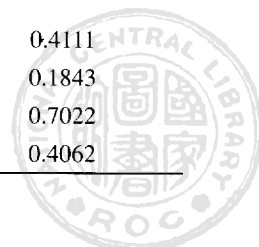
Parameter	Estimates	Z	P
靜止態：			
照射方式	0.7995	2.0677	0.0387
性別	2.0791	6.5636	0.0000
年齡	-0.0406	-2.873	0.0041
照射前全唾液基礎流量	-4.1994	-2.320	0.0203
刺激態：			
照射方式	0.9903	2.1219	0.0339
性別	0.3986	0.9192	0.3580
年齡	-0.0604	-3.810	0.0001
照射前全唾液基礎流量	-2.0309	-4.496	0.0000

照射方式：多分次照射 - 傳統照射

表六 照射中影響靜止態與刺激態唾液流量變數分析

Parameter	Estimate	Z	P
靜止態：			
照射方式	0.0664	0.4604	0.6452
性別	0.5510	2.5692	0.0102
年齡	-0.0096	-1.769	0.0769
照射前全唾液基礎流量	-2.2440	-3.178	0.0015
刺激態：			
照射方式	-0.0261	-0.8220	0.4111
性別	-0.0456	-1.328	0.1843
年齡	0.0004	0.3824	0.7022
照射前全唾液基礎流量	0.0220	0.8306	0.4062

照射方式：多分次照射 - 傳統照射



23 倍，後者更達 30 倍。另外在頭頸部癌病人方面，放射治療前之平均全唾液流速有兩篇文獻，報告為 0.722 ml/min 及 0.63 ± 0.38 ml/min [24,29]。也由於絕對值之個別差異大，在後面的變項分析時，採用唾液流量的百分比，以免偏差。至於本研究之照射前唾液量與國外文獻比較似有偏低，應非與資料來源為癌症病患有關，作者推論，或許與種族有關。文獻資料來源之白種人體型較高，或許是主要原因。

在唾液腺的輻射敏感度方面，個別差異也極大，有些病人於照射 310-480 cGy 時已降至 0%，有少數病人於照射結束時仍為 100%，不過多數病人經照射 3600 cGy 之後，已無多少唾液，唾液腺可說極為敏感。放射治療開始之後，唾液量持續下降，直到照射後追蹤六個月時，仍無上昇之跡象。此點可與臨床上觀察病人之口乾往往持續數十年互相印證，恐怕至少在使用傳統照射技術的情況之下，唾液腺的輻射傷害在照射結束至少數年之內幾乎是無法恢復的。

至於多分次放射線照射法，是否如理論般可以降低放射治療對唾液腺之傷害，經分析發現整體而言，並無證據顯示多分次法有這樣的好處。雖然此結果令人有點失望，但是或許這是因為劑量太高，以至於縱使多分次法有減輕唾液腺傷害的效果，也顯示不出來。因此我們也作了治療中的分析，發現兩組確實沒有差異。反倒在治療結束後，多分次組的唾液流量減少比率有比較好的表現，只是未達 $p=0.01$ 的統計意義，且臨床上病人口乾並無差別。如控制年齡、治療方式、治療前流速、治療天數在相同條件下，男性唾液流量保存較女性為佳，其原因為何，則不得而知。不過文獻中確有男性之唾液流量較女性大的報告，表示性別因素有可能影響唾液量 [8,14,27]。其他影響照射後唾液流量之因素，包括治療前流速較大者，治療後唾液流速比值較低；年齡越大，唾液流速比值降的也較低。其中年齡因素會影響唾液量，文獻也有報告 [22]。

本研究首次提出國人唾液流量之資料以及照射後之反應，是重要的成果。至於鼻咽癌病人若要避免唾液腺破壞造成之口乾之苦，以目前之結果來看，多分次照射法恐怕並無法解決此問題，仍有賴於照射技巧之改進；眼前可見

之可行方式，恐惟有順行治療爾。至於多分次是否有利於長遠之唾液腺功能復原，目前之結果確也顯露了一點曙光，給人予許多想像空間。但是是否真有臨床意義，則有待更長期的觀察。

誌 謝

本研究蒙國科會經費補助（計畫編號：NSC 86-2314-B-016-114、NSC 87-2314-B-016-003），謹此致謝。

參考文獻

1. Barendsen GW: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1981-1997.
2. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S: Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1141-1164.
3. Cox JD, Pajak TJ, Marcial VA, et al.: Dose-response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: Preliminary report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 83-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 515-521.
4. Dion MW, Hussey DH, Osborn JW: Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 193-194.
5. Fowler JF: Total doses in fractionated radiotherapy-implications of new radiobiological data. *Int Radiat Biol* 1984; 46: 103-120.
6. Franzen L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R: Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer* 1992; 28: 457-462.
7. Gustafsson H, Franzen L, Henriksson R:

- Regeneration of parotid acinar cells after high radiation doses. A morphological study in rat. *Acta Oncol* 1995; 34: 193-197.
8. Heintze U, Birkhed D, Bjorn H: Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed Dent J* 1983; 7:227-238.
 9. Horiot JC, Le Fur R, N' Guyen T, et al.: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radioth Oncol* 1992; 25: 231-241.
 10. Hsu WL, Hwang JM, Jen YM, Shih RP, Lee HS, Lee WH: Study on effects of vitamin C on the repair and prevention of radiation oral mucositis of mice. *Therapeut Radiol Oncol* 1995; 2:181-186.
 11. Jen YM, Hendry JH: The dose-fractionation sensitivity of the kidney: assessment of viable tubule cross-sections at 19 months after X irradiation. *Br J Radiol* 1993; 66: 241-244.
 12. Jen YM, Hsu WL, Wu CJ, et al.: Hyperfractionated and conventional radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a preliminary comparison of treatment toxicities. *Therapeut Radiol Oncol* 1996; 3:167-172.
 13. Leslie MD, Dische S: Parotid gland function following accelerated and conventionally fractionated radiotherapy. *Radioth Oncol* 1991; 22: 133-139.
 14. Liu RP, Fleming TJ, Toth BB, Keene HJ: Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70:724-729.
 15. Mandel ID: The functions of saliva. *J Dent Res* 1987; 66: 623-627.
 16. McDonald S, Meyerowitz C, Smudzin T, Rubin P: Preliminary results of a pilot study using WR-2721 before fractionated irradiation of the head and neck to reduce salivary gland dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 747-754.
 17. Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL: Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 535-541.
 18. Moss K, Shatzman A, Chencharick J: Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 991-997.
 19. Mossman KL: Quantitative radiation dose-response relationships for normal tissue in man II. Response of the salivary glands during radiotherapy. *Radiat Res* 1983; 95: 392-398.
 20. Nagler RM, Baum BJ, Fox PC: Acute effects of X irradiation on the function of rat salivary glands. *Radiat Res* 1993; 136: 42-47.
 21. Pinto LHJ, Canary PCV, Araujo CMM, Bacelar SC, Souhami L: Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 557-562.
 22. Pyykonen H, Malmstrom M, Oikarinen VJ, Salmo M, Vehkalahti M: Late effect of radiation treatment of tongue and floor-of-mouth cancer on the dentition, saliva secretion, mucous membranes and the lower jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15:401-409.
 23. Schuller DE, Stevens P, Clausen KP, Olsen J, Gahbauer R, Martin M: Treatment of radiation side effects with oral pilocarpine. *J Surg Oncol* 1989; 42: 272-276.
 24. Shannon IL, Starcke EN, Wescott WB: Effect of radiotherapy on whole saliva flow. *J Dent Res* 1977; 56: 693.
 25. Sreebny LM, Banoczy J, Baum BJ, et al.: Saliva: its role in health and disease. *Int Den J* 1992; 42:4(suppl 2):291-304.
 26. Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH: Changes in early and late radi-

- ation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 219-226.
27. Tomita Y, Osaki T: Gustatory impairment and salivary gland pathophysiology in relation to oral cancer treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990; 19:299-304.
28. Valdez IH, Wolff A, Atkinson J, Macynski AA, Fox PC: Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993; 71: 1848-1851.
29. Wescott WB, Mira JG, Starcke EN, Shannon II, Thornby JI: Alteration in whole saliva flow rate induced by fractionated radiotherapy. *Am J Roentgenol* 1978; 130: 145-149.

EFFECTS OF DIFFERENT RADIATION THERAPY SCHEMES ON THE SALIVARY FLOW RATE OF NPC PATIENTS

Yee-Min Jen¹, Yu-Ching Lin², Yi-Bing Wang², Wen-Lin Hsu¹, Ching-Jung Wu¹,
Jing-Min Hwang¹, Pei-Wei Shueng^{1,3}, Li-Ping Chang¹, Chang-Ming Chen¹

*Department of Radiation Oncology¹, School of Dentistry², Tri-Service General Hospital,
National Defense Medical Center; Far Eastern Memorial Hospital³*

Purpose: To evaluate the change of whole salivary flow rates of nasopharyngeal carcinoma patients before and after radiotherapy, and to examine whether hyperfractionated regimen may induce less damage to the salivary glands than conventional technique.

Materials and Methods: This study included 30 and 17 patients irradiated using conventional and hyperfractionated radiotherapy. Whole salivary flow rates were measured both at resting and stimulated status before, during, 1, 3 and 6 months after radiotherapy.

Results: A large variation in unirradiated salivary flow rate was noted with the range for resting and stimulated rates of 0.01-0.83 ml/min and 0.08-2.83 ml/min, respectively. After 360-720 cGy, the resting and stimulated salivary flow rate had already decreased by 30-50%. The nadir was reached in many patients after 3600 cGy. Statistical analysis did not show significant difference between the hyperfractionated and conventional groups. However, after completing radiotherapy and up to 6 months' follow-up, a marginal difference favoring hyperfractionated group was noted both for resting and stimulated flow ($p=0.039$ & 0.04 , respectively). In addition, female, high initial salivary flow rate, and older age might predict more salivary flow rate reduction after radiotherapy.

Conclusions: Salivary glands were highly radiosensitive, and saliva excretion dropped by 30-50% after 360-720 cGy. The present study did not show a significant reduction of damage to the salivary glands using hyperfractionated radiotherapy.

[*Therapeut Radiol Oncol* 1998; 5: 65 - 71]

Key words: Radiotherapy, Saliva, Nasopharyngeal carcinoma

