

原文題目(出處)：	Oral complications of radiotherapy (Lancet Oncol 2006;7:175-83)
原文作者姓名：	James J Sciubba, David Goldenberg
通訊作者學校：	Johns Hopkins University, USA
報告者姓名(組別)：	Int H組 黃齡瑤
報告日期：	2007.7.9

內文：

頭頸部的放射線治療會傷害口腔的黏膜、唾液腺、骨頭、齒列以及咀嚼肌功能，造成病人的不適、影響病人的生活品質。現在有許多方式像是Biological response modifiers、cytoprotective drugs、salivary-sparing radiation techniques (唾液腺放射庇護技術)、手術...都用來改善及預防放射線治療的併發症。這篇文章要討論的是放射線治療後的口腔併發症，和評估近來治療方式的選擇、成效。

Introduction

- 接受頭頸部放射線治療的病人有90~100%會在口腔和口咽發生併發症，這是因為：1.口腔黏膜的細胞更新速度快 2.有多樣和複雜的微生物 3.在行使正常的口腔功能容易發生損傷
- 放射線對於健康黏膜組織的傷害可以分成急性以及慢性：

Acute complications	Chronic complications
Oral mucositis Infection: fungal, bacterial Salivary gland dysfunction: sialadenitis, xerostomia Taste dysfunction	Mucosal fibrosis and atrophy Salivary gland dysfunction: xerostomia, dental caries Soft-tissue necrosis Osteoradionecrosis Taste dysfunction: dysgeusia, ageusia Muscular fibrosis, cutaneous fibrosis, or trismus Infections: fungal, bacterial

- 急性的影響會發生在放療的早期，持續到剛結束的2~3個星期。而慢性的影響就是在放療結束後發生，可能出現在幾個月之後或是幾年後。
- 對於口腔黏膜急性的影響會慢慢恢復，但如果情況嚴重，則會考慮漸少劑量或是停止放射線的治療。
- 放射線的劑量會因為腫瘤的類別和位置而有不同，一般約是每次2Gy，一個星期五次，持續到64~70的總量，而併發症的嚴重性則和這些劑量、是否配合化學治療有關。

Mucositis

- 黏膜炎是化療病人常見的急性反應
- oral mucositis是指口腔黏膜因為化療或放療而發炎的情形
- stomatitis是泛指口腔中組織的發炎，包含了mucosa、periodontium，因此也包含了黏膜炎。

★ pathogenesis

- mucositis是因為放射線使basal keratinocyte分化的能力喪失，造成鱗狀上皮的減少。殘存的表皮細胞會加速分化，但是增生的上皮常常無法彌補細胞的死亡速度，最後導致上皮的缺損。
- 放射線可以直接的影響細胞的基因，經由NFkB、P53的媒介，造成細胞死亡。
- 口內的微生物也被認為是促成黏膜炎的因素之一，像是細菌產生的內毒素引起發炎反應、因為黏膜炎使黏膜失去防護的作用，造成口腔內的微生物積聚。這些菌叢的改變和增生，也是惡化黏膜炎的原因。
- 黏膜炎一開始是呈現紅腫(erythema)，之後形成潰瘍，壞死或是出血，通常會有很劇烈的疼痛，造成吞嚥、說話的困難，所以也會很沒有食慾。

- 目前對黏膜炎並沒有標準化的分級，下表為較常使用的WHO的分類方式

	Clinical features	Functional or symptomatic features
1: Mucosal erythema	Mild symptoms	Normal diet
2: Patchy ulceration	Symptomatic	Modified diet
3: Confluent ulcers or pseudomembrane ease of bleeding	Symptomatic	Unable to aliment orally
4: Tissue necrosis, spontaneous bleeding	Life-threatening consequences	Symptoms associated with life-threatening consequences
5: Death	..	Death

Data from ref16.

Table: Grading of mucositis severity



early grade 2 mucositis with solitary ulcer at lateral aspect of palatal mucosa



Confluent, painful oral ulceration with thick fibrinous surface (grade 3 lesion)

★ Pain control

- 黏膜炎需要維持口腔的衛生以及牙菌斑的控制，但是以chlorhexidine來輔助口腔衛生的方式是不確定的，因為有些文獻指出，這對放療引起的黏膜炎反而有惡化的效果，而有些報告指出，利用生理食鹽水漱口效果也不會比較差。另外也有學者認為，使用含預防性用藥的chlorhexidine或是生理食鹽水來漱口，對控制牙菌斑、牙齦炎或是念珠菌感染有不錯的效果。
- benzydamine是抗發炎的藥物，可以減少tumour-necrosis factor的濃度，也可以用來緩和黏膜的傷害和並使黏膜發炎的時間減少。
- opioid類的止痛劑，也被用來減緩放療後病人的疼痛。
- sucralfate是一種可被吸收的醣類鋁鹽，有研究顯示可以減緩黏膜炎的疼痛，並由以下三種方式來控制黏膜炎：
 1. 附著在潰瘍的表面，形成防護層
 2. 有抗菌的效果
 3. 和epidermal growth factor鍵結，加速癒合

★ Antimicrobial treatment

- 放射線治療會改變正常口腔內的菌叢，增加許多格蘭氏陰性的enterobacteria和pseudomonad，促使黏膜炎的發生，但也有人持反對意見。因此抗微生物的治療對黏膜炎的改善仍有待研究
- Cytoprotective drugs可以用來捕捉自由基，以及當作抗氧化劑，包括amifostine, prostaglandins, glutamic acid, Nacetylcysteine和維生素E。
- Biological response modifiers可以減低毒素對表皮細胞的影響，並且刺激組織修復，這些藥物有palifermin、interleukin 1、interleukin 11和 transforming growth factor β (TGF β)

- 另外molgramostim和filgrastim屬於colony-stimulating factors，可以在化療期間保護黏膜。 Poalifermin這種藥物也對於黏膜炎有減緩的作用

Xerostomia

- 口乾症是最常見的後遺症
- 口水最主要的功能是潤滑，它維持口腔黏膜和味蕾的舒適，調節口腔內菌叢，使牙齒再礦化，維持黏膜的免疫功能，咀嚼時潤滑食物。
- 口水的成份：分成fluid component & protein component
fluid component—副交感神經控制
protein component---交感神經控制
- 口乾症的症狀和困擾：口水的成份轉變，變的濃稠、乾燥、口腔不舒服和疼痛，蛀牙率提高，口腔感染，說話和吞嚥困難。



Severe radiation-related dental caries caused by xerostomia and inadequate dental treatment

- 口乾症發生的原因，是因為頭頸部放射線治療時，主要的唾液腺被照射到，因而經由以下方式，影響唾液分泌
 1. 分泌漿液的唾液腺泡對放射線很敏感，低劑量的照射，細胞會自我凋零，高劑量的照射，細胞會壞死。
 2. 除了因為基因受到影響的原因，現在也發現細胞膜受到放射線的破壞，使的傳訊和接受訊息受到阻礙也會造成乾口症。
 3. 另外唾液腺的間質受到放射線的傷害而產生發炎，水腫，血管的變化，也會造成唾液腺整體的受損。
- 如果只要有的唾液現在照射範圍內，在治療的第一個星期，口水的分泌量就會減少50~60%，然而治療後數個月，沒有被照射到的唾液腺細胞會增生來彌補，因此狀況會略有改善。

★ management

本篇paper並沒有提及這個部份，只說放療前的口腔照護要做好。目前門診作法是請病人多喝水，或使用人工唾液。

★ prevention

本文提到4種方法

1. protectant---
1994 McDonald el.提出放療時同時使用amifostine6-7周，有助於改善口乾症。Amifostine可以在正常組織內抵抗自由基的破壞。
2005 Wasserman el.提出放射線治療的期間一直到術後兩年內，使用amifostine有助於口乾症的改善。
2. salivary-sparing radiation tech---
intensity-modulated radiotherapy & inverse planning algorithm 兩種方法。
3. submandibular gland transfer---
1980 Bourdin S el.提出將對側完好的submandibular gland 移植到submental

space，使放射線對submandibular gland的影響減到最低

前提是病人的淋巴結沒有被癌細胞侵犯。沒有相關說明為什麼這個術式目前不常使用。

4. sialogogues---

顧名思義，就是促進唾液分泌。作用在完好的唾腺組織上。一般可以利用觸覺得方式像是嚼口香糖；或是味覺的方式，請病人多吃點酸的&苦味的食物，促進口水分泌（不建議吃甜的，反而會使口水減少）也有兩種藥物可以使用-pilocarpine & ceyimeline（都是M3的muscarinic接受器的促效劑）

- pilocarpine在放療前開始使用，一直持續到放療後三個月，會有較好的效果
- ceyimeline是乙醯膽檢得奎寧相似物，對M3的muscarinic接受器（淚腺、唾液腺）有很高的親和性，對M2的muscarinic接受器（在心、肺）親和力弱，所以副作用比非選擇性的藥物少。

Trismus

- 當MMO小於18~20mm，進食就會有困難
- 5~38%頭頸部腫瘤的病人，治療後會trismus

★ pathogenesis

- 放射線的照射會使肌肉纖維化及攣縮
- 通常是治療後的九個星期才會慢慢出現症狀，之後的九個月，每個月平均會減少2.4%的MMO，之後慢慢累積，一直到第四年，平均來說會減少32%。
- Trismus也有可能引起顳顎關節的問題，類似退化性關節炎的發生，關節會發炎、疼痛，如果沒有治療，就會造成永久性的問題

★ clinical characteristics

- 開口會受限，疼痛，通常是對吃東西有困難，說話方面沒有什麼影響
- 開口受限會使口腔衛生的維持有困難，尤其是這類病人也會有xerostomia的問題

★ prevention and management

- High-energy radiography beams、sophisticated multiple-field techniques、或是減少放射線到TMJ、咀嚼肌的劑量，可以用來預防TRISMUS的發生
- 平常可以使用三隻手指頭的測試方式來看看是否有張口不足的情形。如果有張口不足，也可以利用多片壓舌版，把嘴巴撐開，每天練習數次來改善。
- 藥物治療上，Pentoxifylline, 可以增加紅血球的彈性，使血管擴張，抑制發炎，對因為放射線治療引起的肌肉纖維化有不錯的效果，臨床上會合併使用Endogenous tocopherol來捕捉自由基。

Osteoradionecrosis

- 放射線骨壞死並不是十分常見的並發症，發生率約是8.2%，並且近年來有越來越少的趨勢

★ pathogenesis

- 放射線治療產生的自由基和內皮細胞的破壞，使血管纖維化、組織缺氧、成骨細胞的破壞和骨髓的纖維化，如果有傷口，也會癒合不良甚至引發感染。

★ clinical characteristics

- 臨床的表徵略有差異，可以從不痛的，範圍小的骨頭暴露，到有劇烈疼痛、散發臭味的化膿性下顎骨壞死都有可能。



Exposed, painful mandibular bone characteristic of osteoradionecrosis

★ **management**

- 初期的病灶，可以藉由局部的清創和抗生素的治療獲得控制
- 如果情形較嚴重，就需要骨切除配合高壓氧的治療，但高壓氧的療效近來仍在討論中。

★ **prevention**

- 高壓氧治療可以增加可以刺激血管生成，促使纖維母細胞和骨母細胞的增生，增加組織細胞的含氧量，所以以往如果放療後病人需要拔牙，都會配合高壓氧治療，來減少放射性骨壞死的發生，但是近來這個作法備受質疑，有些學者實驗的結果是沒有助益的，有些人則認為定期的追蹤檢查傷口，就會有很好的效果。

Conclusions

- 使用放射線來治療頭頸部的癌症會對組織造成很大的傷害，留下很多的後遺症並且影響病人的生活品質。我們需要利用biological response modifiers, cytoprotective drugs, tissue-sparing radiation techniques, and surgical advances.....的方式，儘量去預防及處理這些併發症，減少病人的不適。

題號	題目
1	經過放射線治療之顎骨，最好避免在放射治療後短期內拔牙，其原因是? (A) 該部位之牙齒根膜因退化而骨化，技術上難拔 (B) 傷口不易癒合且易感染 (C) 血液不易凝固 (D) 易引起細菌性心臟內膜炎
答案(B)	出處： Oral & Maxillofacial pathology 2 nd ed. P.263
題號	題目
2	在鼻咽口腔部位之癌症放射線治療中，最可能產生的併發症是? (A) 嚴重之口腔黏膜炎 (B) 全口性蛀牙 (C) 念珠菌症 (D) 顎骨放射線骨壞死
答案(A)	出處： Oral & Maxillofacial pathology 2 nd ed. P.262