



Uszkodzenie ślinianek po terapii ^{131}I u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy. Doniesienie wstępne

Salivary gland damage after ^{131}I therapy in patient with differentiated thyroid cancer. Preliminary report

Adam Macioszek¹, Maciej Bączyk¹, Tomasz Kopeć², Jerzy Sowiński¹

¹Pracownia Medycyny Nuklearnej, Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Poznań

²Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena uszkodzenia ślinianek po zastosowaniu dużych dawek radiojodu, podawanych pacjentom z powodu zróżnicowanego raka tarczycy.

Materiał i metody: Badaniami objęto grupę 60 chorych w wieku 20–78 lat. Zebrano szczegółowy wywiad dotyczący dolegliwości ze strony jamy ustnej, wykonano USG i scyntyografię dynamiczną ślinianek. U 40 osób procedurę przeprowadzono 2-krotnie — przed i rok po podaniu ^{131}I , natomiast jednokrotnie u 20 osób leczonych kilkoma dawkami w przeszłości.

Wyniki: W analizie wyników wykazano brak statystycznie istotnego wzrostu subiektywnych dolegliwości po pierwszej dawce radiojodu (60–150 mCi), niewielki spadek UR (< 10%), a w USG zmniejszenie wymiaru poprzecznego przyusznic (ok. 10%). Osoby po wielokrotnej terapii informowały częściej o problemach związanych ze zmniejszonym wydzielaniem śliny (ok. 20% pacjentów), w scyntygrafii wystąpiła redukcja UR przyusznic o 21–23% i MS przyusznic o 7–13%. Ultrasonograficznie nie uwidoczono zmian w echogeniczności ślinianek po 12 miesiącach od momentu podania pierwszej dawki ^{131}I . Nie stwierdzono wyraźnej zależności pomiędzy zmianami w badaniu scyntygraficznym a występowaniem dolegliwości oraz związku pomiędzy występowaniem objawów ostrego *sialadenitis* po podaniu radiojodu a późniejszymi zaburzeniami funkcji gruczołów.

Wnioski: Pojedyncza dawka ^{131}I ma niewielki wpływ na funkcję ślinianek; powtarzanie terapii dużymi dawkami wiąże się już jednak z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań. Scyntygrafia jest czułą metodą oceny funkcji gruczołów ślinowych. Ślinianki przyuszne są bardziej wrażliwe na terapię radiojodem niż ślinianki podżuchwowe. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (5): 403–410)

Słowa kluczowe: scyntygrafia ślinianek, jod promieniotwórczy, rak tarczycy, uszkodzenie popromienne

Abstract

Introduction: The purpose of the study was to evaluate salivary gland dysfunction after a high-dose radioiodine therapy administered to patients with differentiated thyroid carcinoma.

Material and methods: The study group consisted of 60 patients (age range 20–78 years). Detailed history about complaints from the oral cavity were taken, followed by the ultrasonography and dynamic scintigraphy. The procedure was performed on 40 patients before and one year after radioiodine administration, and a single-time on 20 patients treated with multiple doses in the past.

Results: Data analysis shows no statistically significant increase of subjective sufferings after first radioiodine dose (60–150 mCi), small decrease of uptake ratio UR (< 10%) and diminished parotid glands transverse diameter (~ 10%). The patients after multiple therapies (*i.e.* average dose of 250 mCi) informed more often about problems connected with decreased salivation (~ 20% patients), in scintigraphy there was a reduction of parotid UR 21–23% and parotid maximal secretion MS 7–13%. Ultrasonography did not show changes in salivary glands echogenicity after 12 months from the first dose of ^{131}I . There was no close relationship between scintigraphically revealed dysfunctions and the occurrence of complaints; no correlation between appearance of acute *sialadenitis* symptoms after radioiodine therapy and subsequent dysfunctions.

Conclusions: The main conclusion is that a single dose of ^{131}I has no significant influence on salivary gland function; a repeated high-doses therapy is connected with an essential risk of side-effect occurrence. Scintigraphy can evaluate salivary gland function with high sensitivity. Parotid glands are more radiosensitive than submandibular. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (5): 403–410)

Key words: salivary gland scintigraphy, radioiodine, thyroid cancer, radiation injury



Dr med. Adam Macioszek, Pracownia Medycyny Nuklearnej SK-2, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: (061) 869 15 95; e-mail: humerus@go2.pl

Wstęp

Zróżnicowany rak tarczycy (DTC, *differentiated thyroid cancer*) w związku z szybkim rozwojem metod diagnostycznych jest schorzeniem, które coraz częściej wykrywa się w populacji. Właściwe postępowanie, obejmujące zabieg operacyjny i terapię radiojodem (¹³¹I), zapewnia u zdecydowanej większości chorych pełne wyleczenie [1]. Podany doustnie radiofarmaceutyk, poza niszczącym działaniem na tkankę tarczycową i pochodzące z niej komórki nowotworowe, nie pozostaje obojętny dla innych narządów gromadzących fizjologicznie jod, do których należą także ślinianki. Stwierdzono, że po podaniu dużej dawki jodu stężenie tego pierwiastka w ślinie jest 20–100-krotnie wyższe niż w surowicy; ślinianki pochłaniają około 2% podanej aktywności ¹³¹I [2]. Ich uszkodzenie przebiega w sposób dwufazowy. Wczesne zapalenie ślinianek, objawiające się bolesnością i obrzękiem jest najczęściej dolegliwością przemijającą. Znacznie później mogą wystąpić skutki przewlekłe; morfologicznie następuje zniszczenie części komórek surowicznych, zwłóknienie i atrofia gruczołu. Dolegliwości bólowe są spowodowane pozapalnym zwężeniem przewodów wyprowadzających i ich niedrożnością; w świetle przewodów odkłada się osad śluzu i komórek zapalnych, który powoduje zastój śliny i ból w trakcie spożywania posiłku. Częściowe zniszczenie miększu gruczołów wywołuje spadek produkcji śliny, w nasileniu zależnym od podanej dawki. Uszkodzenie funkcji może powodować dokuczliwą suchość w ustach, ale może też nie być odczuwane przez pacjenta i stwierdzane tylko w badaniach czynnościowych [3].

Celem niniejszej pracy było określenie ryzyka wystąpienia efektów niepożądanych stwierdzanych w strukturze i funkcji ślinianek po podaniu różnych aktywności leczniczych radiojodu oraz próba określenia wpływu innych czynników towarzyszących, mogących mieć znaczenie dla ewentualnego stopnia ich uszkodzenia.

Material i metody

Badaniem objęto grupę 60 chorych (51 kobiet i 9 mężczyzn) w wieku 20–78 lat (śr. 43,3 roku) z rozpoznaniem DTC, po zabiegu tyreoidektomii totalnej. Badania przeprowadzono w 2 fazach, z wyodrębnieniem 2 grup chorych. W fazie I przebadano osoby po zabiegu operacyjnym, przed podaniem pierwszej dawki leczniczej radiojodu (40 chorych). Aktywność dawki ¹³¹I, podanej w celu dokonania ablacji pozostałości gruczołu, wynosiła 60–150 mCi (śr. 75 mCi). Chorzy zgłaszali się na kontrolę oceniającą skuteczność terapii po okresie około roku; w trakcie hospitalizacji, przed ewentualnym

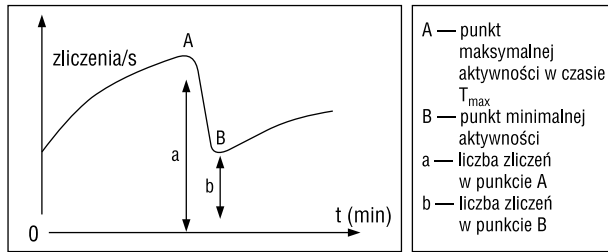
podaniem drugiej dawki ¹³¹I, przeprowadzano II fazę badań. Dodatkowo jednorazowo przebadano grupę 20 chorych po wielokrotnym (co najmniej 2-krotnym) podaniu radiojodu z sumaryczną dawką 180–860 mCi (śr. 250 mCi). Grupę pacjentów, u których wykonano badania przed terapią określono jako A1, tę samą grupę, ale po pierwszej terapii jako A2, natomiast chorych leczonych wielokrotnie jako grupę B. Żaden z pacjentów w wywiadzie nie zgłaszał wcześniej przebytych (poza nagminnym zapaleniem przyusznic w dzieciństwie) chorób ślinianek. Do badań nie kwalifikowano osób z klinicznie jawnym zespołem Sjögrena, przewlekłymi chorobami ogólnoustrojowymi oraz tych, które wcześniej przeżyły już terapię izotopową (np. z powodu nadczynności tarczycy) lub teleradioterapię na okolicę szyi.

Wywiad przed- i poterapeutyczny obejmował możliwe dolegliwości spowodowane stanem zapalnym i/lub zmniejszeniem wydzielania śliny. Pacjent oceniał stopień nasilenia dolegliwości w skali 0–5, gdzie: 0 — brak dolegliwości, 5 — dolegliwość skrajnie dokuczliwa. Wywiad poterapeutyczny zbierano po upływie 48 godzin od momentu podania dawki ¹³¹I, aby ocenić dolegliwości pacjenta związane z wczesnym stanem zapalnym ślinianek (ból, obrzęk, suchość w ustach) oraz inne spotykane w piśmiennictwie działania niepożądane terapii (nudności, wymioty, dysfagię, zaburzenia oddychania, bóle i zawroty głowy). Wywiad w II fazie obejmował dolegliwości, które pojawiły się w ciągu roku po pierwszej terapii radiojodem.

Scyntyografię dynamiczną (SD, *dynamic scintigraphy*) wykonano na gammakamerze Mediso Nucline TH-33 wyposażonej w kolimator niskoenergetyczny szerokiego zastosowania (LEGP). Badania wykonywano na czczo lub po 2 godzinach od ostatniego posiłku, po nawodnieniu. Pacjent otrzymywał dożylnie 10 mCi ^{99m}Tc (nadtechnecjan sodu). W momencie iniekcji rozpoczynano 40-minutową akwizycję w projekcji przednio-tylnej, obejmującą głowę i szyję badanego, na matrycy 128 × 128. W 20. minucie podawano strzykawką do ust stymulator wydzielania śliny (5 ml soku z cytryny). Analizy badania dokonywano przez zaznaczenie na obrazie sumacyjnym czterech regionów zainteresowania (ROI, *regions of interest*) obejmujących ślinianki przyuszne i podżuchwowe oraz ROI w mózgu (rejon skroniowy) służący określeniu tła; na ich podstawie wykreślono krzywe aktywności w czasie. Na krzywych zaznaczono punkty maksymalnej aktywności w narządzie A oraz punkty minimum aktywności po podaniu bodźca smakowego B (ryc. 1). Na podstawie liczby zliczeń w tych punktach określono następujące wskaźniki:

— wskaźnik wychwyty (UR, *uptake ratio*) — iloraz liczby zliczeń w śliniance przez liczbę zliczeń tła w czasie T_{max};

$\%F = (F/F \text{ przyusznej prawej} + F \text{ przyusznej lewej} + F \text{ podzuchwowej prawej} + F \text{ podzuchwowej lewej}) * 100$,
gdzie F — funkcja danej ślinianki



Rycina 1. Krzywa aktywności wydzielniczej ślinianek w czasie
Figure 1. Secretory time-activity curve for salivary gland

- maksymalne wydzielanie (MS, *maximum secretion*)
- procentowy spadek aktywności w gruczole po podaniu stymulatora wydzielania, liczony jako $(a-b)/a * 100 (\%)$;
- procentowy udział poszczególnych ślinianek w ogólnej funkcji ($\%F$); funkcja gruczołu liczona jako pole pod krzywą na odcinku od T_0 do T_{max} .

Ultrasonografię ślinianek wykonano na aparacie Aloca SSD-1700, z użyciem głowicy liniowej UST 5524 o częstotliwości 7,5 MHz i długości powierzchni czynnej 3,8 cm. W trakcie badania oceniano wymiary gruczołu (ślinianki przyuszne i podzuchwowe) oraz echogeniczność mięszu.

Porównania wyników SD i USG wykonanych przed leczeniem i po roku (grupy A1 i A2) dokonano za pomocą testu t -Studenta dla prób powiązanych lub nieparametrycznego testu Wilcozona dla par (jeśli różnica wyników nie miała rozkładu normalnego). Wartości p mniejsze lub równe 0,05 były uważane za istotne statystycznie, natomiast $0,05 < p < 0,1$ za wartości na granicy istotności statystycznej. Porównania wyników SD między grupami A1 i B dokonano za pomocą analizy kowariancji, w której zmienną kowariancyjną był wiek. Łączny wpływ różnych czynników mogących oddziaływać na funkcję ślinianek na różnicę wyników SD i USG badano w modelu regresji wielokrotnej. Analizę częstości (porównanie częstości występowania objawów) przeprowadzono za pomocą testu χ^2 z poprawką Yatesa lub testu dokładnego Fishera.

Wyniki

Opracowanie wyników rozpoczęto od porównania dolegliwości subiektywnych dotyczących ślinianek i jamy ustnej w grupie pacjentów przed pierwszym leczeniem i rok po nim (grupa A1 vs. A2). Część chorych z grupy A2 podawała wystąpienie przejściowych dolegliwości w miernym nasileniu, jednak nie zaobserwo-

Tabela I. Dolegliwości subiektywne w grupie A1 i B

Table I. Subjective symptoms in groups A1 and B

Objaw/grupa badana	A1 n (%)	B n (%)	p
Ból, obrzęk ślinianek	0 (0%)	4 (20%)	0,001
Suchość w ustach	8 (20%)	5 (25%)	NS
Gęsta wydzielina w ustach	0 (0%)	3 (15%)	0,033
Trudności w polykaniu	2 (5%)	3 (15%)	NS
Stany zapalne śluzówki jamy ustnej	6 (15%)	4 (20%)	NS
Uszkodzenie węchu	0 (0%)	0 (0%)	NS
Uszkodzenie smaku	1 (2,5%)	5 (25%)	0,013
Częstość zachorowań na infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0%)	2 (10%)	NS
Stan zdrowia zębów (próchnica)	0 (0%)	3 (15%)	0,033

Tabela II. Częstość występowania dolegliwości odczuwanych przez pacjentów bezpośrednio po podaniu dawki leczniczej ^{131}I w całej grupie badanej (gr. A + gr. B; n = 60)

Table II. Percentage of subjective complaints immediately after administration of ^{131}I therapeutic dose in patients (group A + group B; n = 60)

Dolegliwość	Odsetek
Ból w loży pooperacyjnej	22,1
Ból, obrzęk ślinianek	45,9
Suchość w ustach	34
Zaburzenia smaku	10,2
Zaburzenia węchu	3,4
Nudności	34
Wymioty	3,4
Bóle żołądka	6,8
Dysfagia	5,1
Zaburzenia oddychania	1,7
Bóle lub zawroty głowy	11,9

wano statystycznie istotnych różnic w wynikach analizy. Podobne porównanie przeprowadzono pomiędzy grupami A1 i B (chorzy po kilkakrotnej terapii radiojodem). W grupie B wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania kilku dolegliwości. Zbiorcze wyniki przedstawiono w tabelach I i II.

W badaniach SD dla każdej ślinianki obliczono UR, spadek aktywności po podaniu stymulatora MS oraz procentowy udział w globalnej funkcji. W ocenie porównawczej grup A1 i A2 (tab. III) istnieje wyraźna tendencja do spadku UR, potwierdzona istotnością staty-

Tabela III. Parametry scyntygraficzne grupy przed i po leczeniu (A1 vs. A2)

Table III. Scintigraphic parameters before and after treatment (A1 vs. A2)

Parametr/grupa badana	n	A1		A2		p
		średnia	SD	średnia	SD	
UR przyuszną prawa	40	3,99	1,08	3,72	0,95	0,013
UR przyuszną lewą	40	3,99	1,11	3,81	0,95	NS (0,09)
UR podżuchwową prawa	40	4,31	1,39	3,90	0,95	0,005
UR podżuchwową lewą	40	4,08	1,14	3,73	0,84	0,002
MS przyuszną prawa	40	65,36	11,94	63,17	11,64	0,017
MS przyuszną lewą	40	65,29	10,97	63,22	11,33	NS
MS podżuchwową prawa	40	55,14	12,39	52,58	14,57	NS
MS podżuchwową lewą	40	54,56	10,98	51,85	13,86	NS
%F przyuszną prawa	40	22,41	2,81	22,37	3,03	NS
%F przyuszną lewą	40	22,06	3,27	22,56	3,38	NS
%F podżuchwową prawa	40	28,39	3,21	28,07	3,56	NS
%F podżuchwową lewą	40	27,11	2,97	26,98	2,87	NS

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; UR (uptake ratio) — wskaźnik wychwytu; MS (maximum secretion) — maksymalne wydzielanie; F — funkcja danej ślinianki

styczną dla trzech ślinianek i wynikiem na granicy istotności dla czwartej. Świadczy to o słabszym gromadzeniu znacznika i zmniejszeniu funkcji. Jest ono jednak na tyle nieznaczne, że poza potwierdzeniem oddziaływania ¹³¹I na ślinianki nie ma znaczenia klinicznego ani diagnostycznego; najwyższa różnica w średnich UR (podżuchwowa prawa) wynosi 0,41. Podobnie znikome różnice daje się zauważyć w maksymalnych spadkach aktywności w poszczególnych śliniankach — najwyższa różnica w średnich wynosi 2,71% (ślinianka podżuchwowa lewa). Wykazano istotność statystyczną tylko dla jednej ślinianki ($p = 0,017$ — ślinianka przyuszną prawa). Nie obserwowano więc istotnej zmienności współczynnika spadku i związanej z nim funkcji sekrecyjnej gruczołów.

Odsetek udziału poszczególnych gruczołów w całkowitej funkcji miał za zadanie odzwierciedlić wpływ promieniowania na gruczoły przyuszne i podżuchwowe jako na narządy o różnej budowie i różnej promieniowrażliwości. Przed terapią prawa i lewa przyusznica wykazywały odpowiednio 22,4% i 22,06% udziału, a ślinianki podżuchwowe 28,39% i 27,11%. Po terapii nie nastąpiły żadne istotne statystycznie przesunięcia procentowe między funkcją ślinianek; różnice w średnich były równe lub mniejsze 0,5%, przy odchyleniu standardowym (SD, standard deviation) 2,8–3,4. U 12 osób (30%) z grupy A1 i takiej samej liczby z grupy A2 oraz u 10 osób (50%) z grupy B szczyt aktywności (T_{max}) pojawiał się znacznie wcześniej niż w 20. minucie (czas podania soku z cytryny). Wczesny T_{max} dotyczył z reguły ślinianek podżuchwowych.

Między grupami A2 i B (tab. IV) stwierdzono różnice dla kilku parametrów. Średnie UR są statystycznie niższe dla prawej i lewej ślinianki przyuszonej o 0,84 i 0,93 ($p < 0,01$). Różnice średnich UR ślinianek podżuchwowych były niższe (bez znamienności statystycznej) — 0,67 dla prawej i 0,38 dla lewej. Maksymalny spadek aktywności dla ślinianki przyuszonej prawej wyniósł średnio 7,3% (wynik na granicy istotności statystycznej), natomiast dla przyuszonej lewej — 12,7% ($p < 0,01$). Nie wykazano znaczących różnic dla ślinianek podżuchwowych. Wpływ terapii na przyusznice znajduje potwierdzenie w ocenie ubytku funkcji; ślinianki przyuszne straciły w sumie 5,19% funkcji na rzecz ślinianek podżuchwowych ($p < 0,01$).

Badania USG wykonane przed i po pierwszej terapii miały ocenić jej wpływ na cechy morfologiczne ślinianek. Wymiary gruczołów podżuchwowych nie uległy znaczącym zmianom, wykazano istotną zmianę tylko jednego parametru (szerokość ślinianki podżuchwowej lewej). Obserwowano niewielkie zmniejszenie szerokości ślinianki przyuszonej prawej i lewej, stanowiące 7,6% i 10,3% wymiaru pierwotnego ($p < 0,01$). Stwierdzana echogeniczność gruczołów była prawidłowa. Tylko u 1 osoby USG wykazało cechy włóknienia w śliniankach podżuchwowych, które w kolejnym badaniu po roku nie uległo zauważalnemu nasileniu.

W analizie czynników dodatkowych na działania niepożądane terapii wykazano, że w badanej grupie β -adrenolityki zażywało 12 osób (30%). Średni UR dla ślinianek podżuchwowych po terapii spadł o 0,15 dla

Tabela IV. Parametry scyntygraficzne dla badanych grup A2 vs. B

Table IV. Scintigraphic parameters in group A2 vs group B

Parametr/grupa badana	A2			B			p
	n	średnia	SD	n	średnia	SD	
UR przyuszną prawa	40	3,72	0,95	20	3,15	0,62	0,008
UR przyuszną lewą	40	3,81	0,95	20	3,06	0,82	0,0013
UR podżuchwowa prawa	40	3,90	0,95	20	3,64	0,61	NS
UR podżuchwowa lewą	40	3,73	0,84	20	3,70	0,60	NS
MS przyuszną prawa	40	63,17	11,64	20	58,02	20,0	NS
MS przyuszną lewą	40	63,22	11,33	20	52,64	25,8	0,016
MS podżuchwowa prawa	40	52,58	14,57	20	52,34	11,2	NS
MS podżuchwowa lewą	40	51,85	13,86	20	55,45	8,16	NS
%F przyuszną prawa	40	22,37	3,03	20	19,51	3,10	0,001
%F przyuszną lewą	40	22,56	3,38	20	19,83	4,64	0,0054
%F podżuchwowa prawa	40	28,07	3,56	20	30,21	3,78	0,017
%F podżuchwowa lewą	40	26,98	2,87	20	30,42	3,71	0,001

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; UR (*uptake ratio*) — wskaźnik wychwytu; MS (*maximum secretion*) — maksymalne wydzielanie; F — funkcja danej ślinianki

prawej i 0,13 dla lewej, podczas gdy w grupie przyjmującej te leki spadek wyniósł 1,02 i 0,86 ($p < 0,001$); wynik ten potwierdza spadek funkcji liczony metodą pola pod krzywą na rzecz ślinianek przyusznych. Równocześnie nie potwierdzono wpływu leku na wychwyty znacznika w śliniankach przyusznych. Nie odnotowano też wpływu na współczynnik maksymalnego spadku aktywności w żadnej śliniance.

U 19 pacjentów z grupy A1 (47,5%) bezpośrednio po terapii wystąpiły cechy stanu zapalnego w postaci bólu i obrzęku ślinianek lub przejściowego upośledzenia funkcji (suchość w jamie ustnej). Nie wykazano związku pomiędzy wystąpieniem tych objawów a uszkodzeniem późnym gruczołów; wystąpiła zaledwie jedna istotność statystyczna dotycząca USG (szerokość ślinianki podżuchwowej prawej). Nie zaobserwowano żadnej korelacji między stężeniem tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*) przed podaniem dawki leczniczej radiojodu (wartości 31–199 mU/l), a zmianami funkcji. Pewien wpływ na różnice w parametrach SD przed i po terapii ma wiek — spadek UR prawej i lewej ślinianki podżuchwowej o 0,019/rok i 0,015/rok jest istotny statystycznie ($p < 0,05$). Oczywiście czynnikiem determinującym wielkość uszkodzeń jest dawka radiojodu. Grupa A1 nie była jednolita pod tym względem: 27 (67,5%) osób otrzymało 60 mCi, 8 (20%) osób — 90 mCi, 3 (7,5%) osoby — 120 mCi, 2 (5%) osoby — 150 mCi. Nie wykazano związku między wielkością dawki a wynikami SD po roku od momentu rozpoczęcia terapii. Mimo zróżnicowania wysokości podanej aktywności, dawki pochłonięte przez

ślinianki są w stosunku do ich radiowrażliwości niskie, co potwierdzają niewielkie zmiany parametrów w tabeli III. Niewielka liczebność grupy badanych otrzymujących większe dawki ^{131}I spowodowała, że moc statystyczna badania była zbyt mała, by wykazać ewentualną większą szkodliwość wyższych dawek w grupie A1/A2. Wpływ taki wykazano, porównując grupy A2 i B w tabeli IV; sumaryczna dawka grupy B wynosiła 180–860 mCi.

Dyskusja

Przewlekły stan zapalny ślinianek należy do niestochastycznych efektów ubocznych, a jego nasilenie zależy przeważnie od podanej dawki. W większości publikowanych prac wysokość stosowanych dawek w ablacji tarczycy wynosi 80–200 mCi [4–6]; w przedstawionej pracy stosowane dawki były mniejsze (średnio 75 mCi). Według wielu autorów aż 50% przypadków przewlekłego uszkodzenia ślinianek nie poprzedzają objawy ostrego zapalenia, co wskazuje na brak związku między wczesnymi i późnymi dolegliwościami [5, 6]. Przejściowe dolegliwości spowodowane podaniem ^{131}I mogą wystąpić już kilka godzin po podaniu, największe nasilenie osiągają w ciągu 24–48 godzin i ustępują w ciągu tygodnia od momentu podania [7]. Khan i wsp. [8] po podaniu 150 mCi obserwowali obrzęk ślinianek u 34% leczonych, a bolesność u 18%. W innych badaniach odsetek ten sięgał łącznie 50% przypadków [9]. Znacznie mniejszą liczbę dolegliwości odnotowali Lin i wsp. [7] — tkliwość ślinianek wystąpiła tylko u 3,6%

pacjentów (podana dawka ablacyjna wynosiła jednak zaledwie 40 mCi). Dolegliwości ze strony ślinianek u 67% pacjentów leczonych radiojodem z powodu przerzutów odległych zaobserwowali Van Nostrand i wsp. [10] przy dawkach sumarycznych sięgających 420 mCi. Alexander i wsp. [5] opisują dolegliwości spowodowane uszkodzeniem ślinianek w grupie 203 osób, gdzie u 42,9% — po roku od momentu podania dawki 100–200 mCi — całkowita kserostomia dotyczyła 4,4%; u jednej osoby utrzymywała się do 7 lat. Solans i wsp. [6] podają takie dolegliwości u 32,9% pacjentów w pierwszym roku, liczba ta spadła do 20,3% w drugim i 15,2% w trzecim roku po terapii; u pojedynczych osób *sialadenitis* rozwijało się z wielomiesięcznym opóźnieniem. W prezentowanej grupie badanych tylko u 6 osób (15%) w ciągu roku wystąpiły objawy przewlekłego stanu zapalnego, a 5 osób (12,5%) informowało o pojawieniu się odczucia suchości w ustach. Obserwowane efekty niepożądane terapii występowały więc znacznie rzadziej niż te opisane w publikacjach [5], a obserwowane zmiany parametrów USG i SD nie korelowały z obecnością klinicznych cech *sialadenitis* po leczeniu ¹³¹I. Istotny statystycznie związek stwierdzono natomiast pomiędzy wysokością dawki ¹³¹I a uczuciem suchości w ustach; prawdopodobnie w większej grupie badanej związek taki mógłby dotyczyć również objawów stanu zapalnego.

Porównując grupy A1 i B, można zauważyć wzrost częstości pojawiania się dolegliwości. U 3 pacjentów (15%) z grupy B wystąpił nieobserwowany w grupach A1 i A2 charakterystyczny objaw „gęstej śliny”, u takiej samej liczby pojawiły się również trudności w połknięciu. Na uwagę zasługuje zgłaszane w wywiadzie pogorszenie stanu uzębienia u jednej z osób; obecność innych objawów uszkodzenia ślinianek, niski UR w scyntygrafii oraz wysoka dawka sumaryczna (510 mCi) pozwalają na stwierdzenie dużego prawdopodobieństwa związku z terapią, choć pogorszenie to mogło także wystąpić z przyczyn niezwiązanych z leczeniem. Wydaje się, że jednorazowe podanie dawki ¹³¹I, w kontekście subiektywnej oceny funkcji ślinianek przez pacjenta, jest terapią bezpieczną, a ryzyko istotnych działań niepożądanych, choć możliwe, stosunkowo niewielkie (powikłania są zdecydowanie częstsze podczas kontynuacji terapii radiojodem). Bardziej obiektywnych wiadomości dostarcza jednak analiza parametrów SD i USG. W pracy Malpani i wsp. [11] u prawie 70% bezobjawowych pacjentów były obniżone parametry wychwyty i wydzielania; podobnie Solans i wsp. [6] stwierdzili większą liczbę zmian scyntygraficznych (50,6%) w stosunku do dolegliwości (32,9%) w pierwszym roku po terapii. Dzieje się tak prawdopodobnie z powodu rezerwy funkcjonalnej oraz przejmowania funkcji przez gruczoły mniej uszkodzone [11].

Uzyskane w tej pracy wielkości parametrów UR i MS u osób przed terapią były porównywalne z opisanymi w piśmiennictwie [12, 13]. Porównanie parametrów SD przed i po pierwszej dawce ablacyjnej nie wykazało większych różnic; UR spadł o 4,5–9,5% w stosunku do wartości wyjściowych ($p < 0,05$ dla 3 ślinianek), MS nie więcej niż 2,7% ($p > 0,05$). Większe różnice zaistniały pomiędzy grupą przed terapią i po wielokrotnym leczeniu; istotne spadki UR dla ślinianek przyusznych wyniosły około 22%, dla ślinianek podżuchwowych 9–16%. Maksymalne wydzielanie zmniejszyło się o 11–19% dla ślinianek przyusznych, dla podżuchwowych różnice były znikome (do 5%). Pośrednie wyniki uzyskano, porównując grupę po jednokrotnej i wielokrotnej terapii — UR dla ślinianek przyusznych był niższy o 15–20%, dla podżuchwowych o 1–7%; MS dla ślinianek przyusznych spadł o 8–17%; różnice dla ślinianek podżuchwowych były również nieznaczne (wzrost o 7% dla ślinianki podżuchwowej lewej). Wyniki te można porównać z pracą Murata i wsp. [13], którzy badali wpływ brachyterapii i zewnętrznej teleradioterapii na funkcję ślinianek (autorzy nie znaleźli publikacji dotyczącej leczenia radiojodem, w której posługiwano by się identycznymi parametrami). Wyliczona dawka pochłonięta w trakcie brachyterapii wyniosła średnio dla ślinianek przyusznych i podżuchwowych odpowiednio 2,5 Gy i 9,9 Gy, odpowiada ona orientacyjnej dawce pochłoniętej w terapii ¹³¹I dawkami do 100 mCi; naświetlania ze źródeł zewnętrznych obciążały dawkami 42,4–45,8 Gy. Nie stwierdzono istotnych zmian po brachyterapii; po teleradioterapii były one znaczne — dla przyusznic MS zmniejszyło się o 67%, UR o 24%, natomiast dla ślinianek podżuchwowych MS o 39,5%. Inne wyniki uzyskali Bohuslavizki i wsp. [14], którzy ocenili spadek funkcji mięszu gruczołów ślinowych na 15% po 11–16 mCi i 33% po 40 mCi — grupa tych pacjentów prezentowała różny stan hormonalny i wielkość tarczycy. Stężenie hormonów tarczycy ma pewien wpływ na czynność ślinianek i tym można przypuszczalnie tłumaczyć tak znaczne spadki parametrów scyntygraficznych po stosunkowo niewielkich dawkach [15]. Caglar i wsp. [16], oceniając scyntygrafie wizualnie stwierdził zaburzenia funkcji u 35% osób po dawce 100 mCi, u 46% po 150 mCi i u 100% po dawkach powyżej 200 mCi. Porównywalne wyniki uzyskał Solans — zaburzenia wystąpiły u 50% pacjentów w pierwszym roku po terapii z szerokim spektrum dawek (25–500 mCi). Z tej liczby, w kolejnych latach liczba chorych z nieprawidłowym scyntygramem zmniejszyła się do 13,9%, ale w trzecim roku pojawiła się spora liczba (35%) nowych pacjentów z zaburzeniami [6]. Porównywanie wprost przytoczonych rezultatów jest niemożliwe, ponieważ każdy z ośrodków posiadał własną metodykę i różne systemy opisu

Tabela V. Średnie zmiany parametrów scyntygraficznych w badaniach przed i po terapii, zróżnicowane pod względem przyjmowania β -adrenolityków przez pacjentówTable V. Mean changes in scintigraphic parameters before and after treatment in patients receiving or not β -adrenolytic drugs

Parametr	Pacjenci bez leku			Pacjenci przyjmujący lek			p
	n	średnia	SD	n	średnia	SD	
UR przyuszną prawa	28	-0,22	0,73	12	-0,37	0,65	NS
UR przyuszną lewą	28	-0,19	0,72	12	-0,16	0,57	NS
UR podżuchwową prawa	28	-0,15	0,68	12	-1,02	0,74	0,001
UR podżuchwową lewą	28	-0,13	0,54	12	-0,86	0,55	< 0,001
%F przyuszną prawa	28	-0,82	2,06	12	1,79	3,08	0,003
%F przyuszną lewą	28	-0,24	1,94	12	2,23	1,87	0,001
%F podżuchwową prawa	28	0,43	2,48	12	-2,08	1,93	0,004
%F podżuchwową lewą	28	0,64	2,15	12	-1,95	2,80	0,003

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; UR (uptake ratio) — wskaźnik wychwytu; F — funkcja danej ślinianki

wyniku. Jedynym racjonalnym rozwiązaniem wydaje się obiektywizacja badań przez wprowadzenie jednolitych granic norm dla parametrów wychwytu i sekrecji. Uzyskane wyniki zgodnie potwierdzają jednak, że im większa jest dawka ^{131}I , tym ryzyko klinicznych wykładników uszkodzenia ślinianek jest większe (rośnie ono zwłaszcza po sumarycznych dawkach przekraczających 250 mCi). Uszkodzenie to jest wyraźniejsze w śliniankach przyusznym [11, 17, 18]. Ponadto, obraz SD nie zawsze koreluje z dolegliwościami. Spośród 5 osób z grupy A2, u których stwierdzono nieprawidłowy wynik SD, tylko jedna zgłaszała dolegliwości, natomiast spośród 6 osób z grupy B zgłaszały je 3 osoby. Okres obserwacji jest jednak krótki i nie można wykluczyć pojawienia się kserostomii w okresie późniejszym.

Poza próbą określenia spadku funkcji, u pacjentów przeprowadzono badanie USG w celu wykrycia ewentualnych zmian morfologicznych. Autorzy nie znaleźli w piśmiennictwie publikacji dotyczących zmian obrazu USG ślinianek po leczeniu radiojodem. Nieliczne prace o podobnej tematyce mają związek z kserostomią w zespole Sjögrena — czułość badania 75%, specyficzność zaledwie 30% [19]. W całej grupie badanej po leczeniu ^{131}I nie wykazano zauważalnych zmian echogeniczności gruczołów ślinowych, obserwowano jedynie tendencję do spadku wymiaru poprzecznego przyusznic.

Analiza czynników wpływających na funkcję ślinianek, która zależy od pobudzenia układu autonomicznego i jest bardzo wrażliwa na substancje antycholinergiczne (w szczególności przeciwko receptorowi muskarynowemu M_3) zmusza to do przeglądu listy leków powodujących spadek produkcji śliny i zmian w jej składzie. Opublikowali ją Sreebny i wsp. [20]. Beta-adrenolityki interferujące z układem współczulnym mogą indu-

kować obniżkę ilości protein i amylazy przy niewielkim wpływie na objętość wydzieliny [21]. W przeprowadzonej analizie wykazano znaczną różnicę w wielkości redukcji UR dla ślinianek podżuchwowych u pacjentów leczonych tą grupą preparatów; zmniejszenie współczynnika wychwytu było ponad 6-krotnie wyższe w stosunku do chorych nieprzyjmujących leków ($p < 0,01$) (tab. V). Względny udział ślinianek podżuchwowych w całkowitej funkcji zmniejszył się o 2,5% na rzecz przyusznic. Zjawisko to odwrotnie niż w przypadku mniejszej radiowrażliwości gruczołów podżuchwowych spowodowanej stałym poziomem spontanicznego wydzielania — każdy czynnik, który to wydzielanie zredukuje, spowoduje większe uszkodzenie narządu [21].

Podsumowując efekty niepożądane terapii radiojodem, należy wspomnieć także o innych dolegliwościach. Bóle w obrębie łoża pooperacyjnej są spodziewanym efektem dawki ablacyjnej, która wywołuje stan zapalny i nekrozę pozostałości tkanki tarczycowej. Obrzęk i ból bezpośrednio po leczeniu ^{131}I zgłosiło 22,1% pacjentów, według innych autorów odsetek ten waha się 8–16% [4, 8]. Doustna forma terapii radiojodem może indukować wiele dolegliwości ze strony napromienowanego układu pokarmowego. W badanej grupie nudności zgłosiło 34% pacjentów, ale tylko 2 osoby (3,4%) wymiotowały, natomiast 4 (6,8%) skarżyły się na bóle żołądka. W pracy Khan dolegliwości pokarmowe dotyczyły 50% badanych, ponad 2-krotnie częściej zdarzały się wymioty (8%). Podobne wyniki uzyskali Kita i wsp. — odpowiednio: 40,2% i 7,6% [8, 9]. W innych obserwacjach wymioty zdarzały się u ponad 5% po dużych dawkach i u 1,78% po dawkach małych, a bóle żołądka u 3,75% [7, 22]. Nieprawidłowe odczuwanie

smaku jest dolegliwością przejściową, ale znacznie bardziej rozłożoną w czasie niż stan zapalny ślinianek czy śluzówki żołądka, w piśmiennictwie zalicza się ją do pośrednich pod względem czasu trwania. W grupie badanej dolegliwość ta dotyczyła 10% pacjentów. Należy jednak zauważyć, że wywiad zbierany 2–3 dni po podaniu ¹³¹I mógł nie ujawnić wszystkich przypadków. Według Alexander i wsp. zaburzenia te mogą się pojawić nawet po kilku tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii i trwać do 3 miesięcy. W grupie osób z heterogennymi dawkami (100–200 mCi) obserwowano je u 27% leczonych, z natężeniem zależnym od wielkości dawki [5]. Nieco zaskakujące jest wystąpienie bólów głowy u 12% pacjentów. Obiektywne stwierdzenie czy były one spowodowane terapią radiojodem czy też innymi czynnikami jest niemożliwe. Prawdopodobnie jest to objaw niespecyficzny związany ze stresem wywołanym hospitalizacją i izolacją — takie tłumaczenie przyjęli Kita i wsp. [9], którzy wspominają o bólach głowy u 4,4% pacjentów. W okresie późniejszym wzrost ilości zachorowań na infekcje górnych dróg oddechowych stwierdzono u 5 osób (12,5%). Podobną częstość stwierdzili w swoim materiale Aleksander i wsp. [5]. Ilość czynników jakie mogą wpływać na odporność, możliwa zmiana trybu życia i zachowania osób po chorobie nowotworowej każą jednak podchodzić z dużą ostrożnością do stwierdzenia ewentualnego związku między terapią radiojodem a wzrostem liczby infekcji.

Wnioski

1. Dawki jodu ¹³¹I stosowane w uzupełniającej terapii DTC mają destrukcyjny wpływ na mięsz gruczołów ślinowych.
2. Im wyższa jest dawka ¹³¹I, tym ryzyko klinicznej manifestacji uszkodzenia ślinianek jest większe, przy czym ślinianki przyuszne są bardziej radiowrażliwe.
3. Leki hamujące wydzielanie śliny mogą nasilać skutki uboczne terapii radiojodem.
4. Objawy ostrego stanu zapalnego ślinianek po leczeniu radiojodem nie wpływają na częstość występowania późnych efektów niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H i wsp. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
2. Goolden AWG, Mallard JR, Farran HEA. Radiation sialitis following radioiodine therapy. *Br J Radiol* 1957; 30: 210–212.
3. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive Iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003; 13: 265–71. Review.
4. DiRusso G, Kern KA. Comparative analysis of complications from I-131 radioablation for well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1994; 116: 1024–1030.
5. Alexander C, Bader JB, Schaefer A i wsp. Intermediate and long-term side effects of high dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1551–1554.
6. Solans R, Bosch JA, Galofre P i wsp. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med* 2001; 42: 738–743.
7. Lin WY, Shen Y, Wang SJ. Short term hazards of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 780–782.
8. Khan S, Waxman L, Ramanna G i wsp. Transient radiation effects following high-dose I-131 therapy for differentiated thyroid cancer [Abstract]. *J Nucl Med* 1994; 35 (supl.): 15.
9. Kita T, Yokoyama K, Higuchi T i wsp. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 345–349.
10. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986; 27: 1519–1527.
11. Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 535–540.
12. Aung WA, Yamada I, Umehara I i wsp. Sjogren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *J Nucl Med* 2000; 41: 257–262.
13. Murata Y, Zhang L, Ishida R i wsp. Maintained salivary function after brachytherapy in patients with head and neck carcinomas—evaluation using quantitative salivary gland scintigraphy. *Acta Oncol* 2002; 41: 684–688.
14. Bohuslavizki KH, Brenner W, Lassmann S i wsp. Quantitative salivary gland scintigraphy in the diagnosis of parenchymal damage after treatment with radioiodine. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 681–686.
15. Malpani BL, Samuel AM, Jaiswar RK. Salivary gland scintigraphy after radioiodine therapy. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 183–184.
16. Caglar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 767–771.
17. Allweiss P, Braunstein GD, Katz A i wsp. Sialadenitis following I-131 therapy for thyroid carcinoma: concise communication. *J Nucl Med* 1984; 25: 755–758.
18. Raza H, Khan AU, Hameed A i wsp. Quantitative evaluation of salivary gland dysfunction after radioiodine therapy using salivary gland scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 495–499.
19. Napoli V, Tozzini A, Neri E i wsp. The imaging diagnosis of Sjogren's syndrome: echography, sialography and scintigraphy compared in the study of the salivary glands. *Minerva Stomatol* 1996; 45: 141–148.
20. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth — 2nd edition. *Gerodontology* 1997; 14: 33–47.
21. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003; 9: 165–176.
22. Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 383–404.