

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۳۶۹۹۹

دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دانشکده دندانپزشکی

پایان نامه جهت اخذ دکترای عمومی در رشته دندانپزشکی

عنوان:

**بررسی تغییرات استخوان مندیبل در بیماران پرتودرمانی شده به
دلیل سرطان های سر و گردن**

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر لیلا خجسته پور

دانشیار گروه رادیولوژی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی شیراز

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر محمدیان پناه

سرپرست گروه رادیوتراپی بیمارستان نمازی

۱۳۸۹ / ۱ / ۶ - ۶

نگارش:

مریم زینل زاده

مهر و امضاء دانشجو

آذرماه ۸۸

۱۳۴۹۹۹

به نام خدا
ارزیابی پایان نامه

با استعانت از خداوند متعال جلسه ی دفاع از پایان نامه جهت دریافت مدرک دکتری عمومی دندانپزشکی تحت عنوان بررسی تغییرات استخوان مندیبل در بیماران پرتودرمانی شده به دلیل سرطان های سر و گردن توسط خانم مریم زینل زاده در تاریخ ۸۸/۹/۲۴ در کمیته ی بررسی پایان نامه مطرح و با نمره ی ۱۸.۹ و درجه ی به تصویب رسید.



نظر استاد راهنما:

نظر استاد مشاور:

اساتید هیئت داورى:

-۱-

دکتر رگانه روزوش
مکان: ...
تلفن: ۹۲۴۴۴
نظام پزشکی

دکتر ...
مکان: ...
تلفن: ...
نظام پزشکی

**تقدیم به استاد گرامی سرکار خانم دکتر لیلا خجسته پور
به پاس زحمات فراوان ایشان**

**وجناب آقای دکتر محمدیان پناه
به پاس راهنمایی های ارزشمندشان**

به نام مادر

بوسه ای باید زد

دست های را

که می تابانند

خیر و را

و محکم می کنند

استواری پایه های زیستن را

به نام پدر

بوسه ای باید زد

دست های را

که می شویند غبار خستگی روزگار را

و سیراب می کنند روح تشنه را

تقدیم به جرادران عزیزم

مهندس اردلان . مهندس ارسلان . دکتر اردوان و

دکتر اشکان عزیز

که توان مقاوم بودن را مدیون ایشانم

تقدیم به مادر فداکار و دلسوز

خانم ایران یوسفی

و پسر خازینش نوید حبیبی

تقدیم به همسر عزیزم

دکتر امین حبیبی

به پاس یاری ها و مهربانی هایش

فهرست مطالب

۱	مقدمه
۴	بررسی تغییرات استخوان مندیل در بیماران پرتو درمانی شده به دلیل سرطانهای سر و گردن
۵	روش های درمان
۶	فتودینامیک تراپی
۷	پرتو درمانی
۸	اصول بیولوژیکی پرتو درمانی
۹	تأثیرات اشعه بروی نسوج طبیعی
۹	تأثیر پرتو درمانی بر غدد بزاقی
۱۰	تأثیر پرتو درمانی بر دندان ها
۱۲	نکروز بافت نرم واستخوان
۱۲	تاریخچه و تعریف استنو رادیونکروزیس
۱۴	پاتو فیزیولوژی
۱۶	اپیدمیولوژی
۱۹	اتیولوژی
۲۰	تشخیص
۲۲	Scoring system
۲۴	فاکتورهای خطر
۲۴	فاکتورهای وابسته به درمان
۲۵	فاکتورهای وابسته به تومور
۲۵	فاکتورهای وابسته به بیمار
۲۵	تریسموس

۲۷	مراقبت های دندانى
۲۹	مراقبت در طول پرتودرمانى
۳۱	مراقبت هاى بعد از پرتودرمانى
۳۳	عوامل موثر بر ايجاد استئوراديونكروز در منديبل
۳۶	مراقبت هاى بعد از درمان در بيماران مبتلا به سرطان هاى سر و گردن
۳۶	نياز به برنامه يى منظم در بيماران پرتو درمانى شده
۳۸	مواد و روش
۴۲	روش هاى آمارى
۴۲	نتايج
۴۴	بحث
۴۷	نتيجه گيرى
۴۸	چكيده
۵۴	منابع

پرتودرمانی از روش های مورد استفاده در درمان سرطان های سرو گردن است، که باعث عوارض ناخواسته در حین درمان و نیز پس از آن می گردد. تغییرات در استخوانهای مورد تابش از سالها پیش مورد توجه بوده است.^۱ از تاثیرات پرتودرمانی بر روی استخوان بالغ می توان به آتروفی، استئورادیونکروزیس و سرطان های مربوط به تشعشع اشاره نمود. از آنجا که در طی پرتودرمانی سرطان های سروگردن قسمت اعظمی از استخوان مندیبل به طور ناخواسته مورد تشعشع واقع می شود این استخوان یکی از شایع ترین استخوان های متاثر از پرتودرمانی شناخته می شود. مطالعه ی تاریخیچه و گزارش های موجود در رابطه با عوارض پرتودرمانی کاهش پیوسته ای را در میزان بروز استئورادیونکروزیس که جدی ترین پیامد آن می باشد نشان می دهد.^{۲،۳} این کاهش را وابسته به استفاده از تکنیک های جدید دانسته اند، که از آن جمله می توان به جایگزین شدن درمان های کیلو ولتاژ سابق با درمان های جدید مگاولتاژ و همچنین استفاده از پرتودرمانی با انرژی تنظیم شده IMRT (Intensity modulated radiotherapy) اشاره نمود.^{۲،۳،۴}

نکته قابل تأمل اینکه اگرچه شیوع استئورادیونکروزیس از شیوع عوارض دیگر چون سرویکال فیبروسیس و تریسموس در ناحیه کمتر است^۵ اما بر اساس مروری بر مقالات بیشتر محققان تنها به گزارش میزان وقوع استئورادیونکروزیس در مندیبل اکتفا می کنند و تغییرات دیگر استخوان مندیبل کمتر مورد توجه واقع شده و بروز آسیبهای استخوانی در مندیبل احتمالاً نسبت به میزان واقعی کمتر تخمین زده شده است (underestimate) که علت این امر میتواند ناشی از عدم بررسی منظم استخوان مندیبل به کمک رادیوگرافی پس از پرتودرمانی به علت سرطان های سروگردن باشد.^۳

در سال های گذشته رادیوگرافی پانورامیک به علت خصوصیات منحصر به فرد^۶ شامل میزان پایین دوزاشعه دریافتی در مقایسه با حجم بالای اطلاعاتی که در مورد استخوان های فک در اختیار می گذارد بسیار مورد توجه واقع شده است، به خصوص این که به موازات این خصوصیات قیمت مناسب و در دسترس بودن نیز این تصویر برداری را به روش مناسبی جهت مطالعات

اسکرینینگ (Screening) واپیدمیولوژیک تبدیل نموده است. چنانچه در مروری بر مقالات مشاهده می شود این رادیوگرافی در طیف گسترده ای از مطالعات استخوان فکین مانند بررسی اختلالات تکاملی، تعیین سن دندان، استئوپروزیس، تالاسمی و تغییرات مرتبط با بیماری های همولیتیک و... استفاده شده است.

در این تحقیق بر آن شدیم تا تغییرات مرتبط با استخوان مندیبل را در بیماران پرتو درمانی با استفاده از رادیوگرافی پانورامیک مورد بررسی قرار دهیم.

مروری بر مقالات

بررسی تغییرات استخوان مندیبیل در بیماران پرتو درمانی شده به دلیل

سرطانهای سر و گردن

سرطان های سر و گردن به طور متوسط ۵٪ از سرطان های بدن را شامل می شود. نسبت شیوع مردان به زنان ۱/۸ به ۱ می باشد و با بالاتر رفتن سن شیوع آن بیشتر می شود. شیوع سرطان در ناحیه ی سر و گردن و بالاخص دهان به عوامل مختلفی از جمله استعمال دخانیات سفلیس و رژیم غذایی و احتمالاً "عفونت های مزمن ویروسی نسبت داده می شود. وقتی صحبت از سرطان سر و گردن می شود منظور ناحیه ی فوقانی سیستم گوارشی تنفسی مشتمل بر سینوس های پارانازال حفره ی بینی اوروفارینکس حفره ی دهان هیپوفارینکس حنجره و و ناحیه ی گردنی مری است.

اکثریت این تومورها را سرطان سلول های سنگفرشی اپیتلیوم (SCC) تشکیل می دهد و سن بیشتر افراد مبتلا به سرطان سر و گردن بالای ۴۰ سال است.

وقوع سرطان های حفره ی دهان به تفکیک شامل: زبان ۲۹/۲٪ لب ۱۷/۴٪ و کف دهان

۱۶/۴٪ می باشد. این بیماری پیشرونده بوده و معمولاً "منجر به مرگ بیمار می شود.^{۸،۹}

در صورت نزدیک بودن به استخوان تومور تمایل دست اندازی به استخوان را دارد. در این حالت رادیوگرافی وجود تغییرات در زمینه ی معدنی استخوان را نشان می دهد. تومورهای اولیه ی استخوانی و تومورهای متاستاتیک به استخوان نیز تغییرات واضح استخوانی ایجاد می کنند. بسیاری از تغییرات نشانه های بدخیمی هستند در موارد کمی تومورهای با رشد کم و آنهایی که به وسیله ی شیمی درمانی یا پرتو درمانی بهبود یافته اند ممکن است کانتورهای صاف و مارجین کاملاً مشخص داشته باشند، لذا بسیار خوش خیم تر از آنچه که هستند به نظر می رسند. جدول زیر نمای رادیوگرافی ناشی از بدخیمی ها را توصیف کرده است که البته هیچ کدام از موارد ذکر شده ما را به تشخیص قطعی نمی رساند، چرا که سایر ضایعات هم می توانند چنین نمایی را ایجاد کنند.^۹

- Radiolucency with ragged and vague borders
- Bandlike widening of the periodontal ligament
- Combined radiolucent-radiopaque lesion with a vague pattern
- Radiopacity with vague borders
- Sunburst appearance from the border of the bone ,possibly combined with changes in the first three appearances
- onionskin appearance from the bone,possibly combined with changes in the first three appearances

روش های درمان

به طور کلی روش های درمان را می توان چنین تقسیم نمود:

۱. جراحی

۲. پرتو درمانی

۳. شیمی درمانی (که به ندرت به تنهایی مورد استفاده قرار می گیرد)

۴. ایمونوتراپی (Immunotherapy) که در مراحل تحقیقاتی است

۵. فتودینامیک تراپی - (Photodynamic therapy)

۶. ترکیبی از روش های فوق.⁹

برداشتن کامل با عمل جراحی اساس درمان تومورهاست. بعد از عمل در اکثر موارد پرتو درمانی نیز باید انجام شود. جهت ارائه طرح درمان مناسب تر ارزیابی دقیق اولیه از نشانه ها و علائم الزامی است. که این ارزیابی ها شامل بیوپسی و Follow up نیز می گردد. به طور کلی بهترین درمان برای سرطان های دهان روش های جراحی و پرتو درمانی و یا هر دو با هم است. ضایعات کوچکتر را تنها با جراحی درمان می کنند و در صورت عود با پرتو درمانی ادامه می دهند. عوامل زیر

در تصمیم‌گیری ما برای انتخاب یکی از این روش‌ها اثر می‌گذارد: جایگاه ضایعه، نمای بافت‌شناسی آن، مهارت درمانی، نحوه‌ی پیگیری بیمار، فلسفه‌ی درمانی و امکان پذیر بودن روش درمان. ضایعات بزرگتر بهتر است با شیمی‌درمانی یا جراحی درمان شده و با پرتو درمانی ادامه یابند.

بسیاری عقیده دارند بهتر است با پرتو درمانی و Neck dissection انتخابی یا پیشگیرانه سعی شود که احتمال متاستاز مخفی را از بین برد. به طور مثال SCC دهانی به طور کلی نسبت به شیمی‌درمانی مقاوم است، چرا که بیشتر موجب عقب‌نشینی بیماری و نه حذف بیماری می‌شود. پرتو درمانی SCC در ناحیه سر و گردن به نحو گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. در ضایعات کم‌تمایز یافته پرتو درمانی با نتایج بهتری همراه است. میزان اشعه‌ی لازم برای مرگ سلول‌های سرطانی از ۷۰-۴۰ Gy متغیر است، برای این که دوز اشعه برای بیمار قابل تحمل باشد با تقسیم بندی میزان اشعه را به حد ۲ Gy در روز می‌رسانند. این روش اجازه می‌دهد که بعد از گذشت ۴-۷ هفته میزان اشعه دریافتی به حدود ۵۰ Gy برای لنفوما و ۶۰ Gy برای SCC مورد استفاده قرار گیرد.¹⁰

فتودینامیک تراپی

درمان توسط فتودینامیک تراپی به طور گسترده در انواع آزمایشات مختلف بالینی از سال ۱۹۸۸ مورد بررسی بوده است. این روش برای درمان بالینی در ایالات متحده، کانادا و اتحادیه‌ی اروپا و ژاپن در موارد متفاوتی مانند: انسداد و سرطان اولیه‌ی مری، معده و شاخه‌های تنفسی گوارشی و عود سرطان مثانه تایید شده است.¹¹

آزمایشات گسترده‌ی بالینی نتایج بسیار خوبی را در درمان کارسینومای سلول‌های بازال و سلول‌های سنگفرشی پوست (BCC, SCC) Barrett's esophagus نشان داده است.¹²

علاوه بر این آزمایشات بالینی فتودینامیک تراپی را روش موثری در درمان عود سرطان سروگردن از جمله حفره‌ی دهان حلق نازوفارینکس و پوست و حنجره نشان داده است.¹²

فتودینامیک تراپی نیاز به سه عنصر photosensitizer و منبع نورو اکسیژن دارد.^{۱۰} که با استفاده از عامل photosensitizing تمرکز انتخابی در سلول های نئوپلاستیک به وقوع می پیوندد. بسته به نوع photosensitizer ممکن است به صورت تزریقی (IV) دهانی یا موضعی استفاده شود. بعد از این مرحله photosensitizer به طور انتخابی توسط سلول های نئوپلاستیک نگه داشته می شود به طوری که بعد از چند ساعت بافت نئوپلاستیک حاوی photosensitizer های بیشتری از بافت طبیعی است. سپس photosensitizer با طول موج خاصی که منطبق بر ویژگی های جذب آن است فعال می شود. که معمولاً این مرحله با لیزر صورت می گیرد. در نتیجه ی مکانیزم هایی که شامل تولید اکسیژن رادیکال و بسته شدن عروق تومور می باشد نکرور تومور اتفاق می افتد. چون بافت مجاور حاوی حساس کننده ی کمتری است، تنها نکرور بافت نئوپلاستیک رخ می دهد و بافت طبیعی حفظ می شود. مزیت استفاده از فتودینامیک تراپی در برابر پرتو درمانی و شیمی درمانی و جراحی این است که غیر تهاجمی و فاقد Systemic toxicity می باشد و منجر به نابودی انتخابی تومور با حفظ بافت طبیعی می شود.^{۱۳}

پرتو درمانی

پرتو درمانی به درمان برخی از بیماری ها از طریق پرتوهای یونیزه کننده (اشعه ایکس و گاما) اطلاق می شود که متکی به اختلاف جذب اشعه در محیط های بیولوژیک است. برای این منظور ازدو خاصیت اشعه یون ساز استفاده می شود: ۱- خاصیت سلول کش برای از بین بردن بافت حساس به اشعه که در درمان سرطان ها و تومورهای خوش خیمی که در مقابل اشعه حساسند استفاده می شود. ۲- خاصیت تغییر دهندگی اشعه که شامل خاصیت تحلیل برندگی یا خاصیت بر انگیختگی آن است که بر حسب درمان یکی از آنها ممکن است استفاده شود.¹⁰

اشعه بوسیله ی شکستن ترکیب DNA داخل سلولی و فونکسیون آن توسط رشته ی دابل DNA باعث مرگ سلول می شود. سلول ها یی که قابلیت ترمیم دارند دچار جراحت و آسیب شدید

می‌کند. سلول‌ها می‌توانند در حال تکثیر هستند یا بافت‌ها می‌توانند از سلول‌ها می‌توانند با سیکل زندگی سریع تشکیل شده باشند حساسترند. آنومالی ساختمانی که از اشعه ایجاد می‌شود منتهی به جراحت سلول یا مرگ یا قطع قدرت تکثیر می‌شوند یا هم هیچ اثر قابل تشخیص ندارند.¹⁴

دوره‌ی اشعه به دوزهای روزانه‌ی کوچک متعدد تقسیم می‌شود. که تقسیم دوز

(Dose fractionation) نام دارد. دوز کلی به اندازه‌ها می‌تواند تقسیم می‌شود که ماگزیمم اثر

تخریبی را بروی تومور و حداقل پاسخ بافتی را در بافت‌های حاوی سلول طبیعی را داشته باشد.¹⁴

در درمان‌های خارج دهانی رایج تابش روزانه ۲۲۵-۸۰ راد به مدت ۵ روز در هفته استفاده

می‌شود. دوزهای بیشتر روزانه ۲۲۵-۲۰۰ راد باعث کاهش مدت زمان درمان و میزان کلی اشعه‌ی

دریافتی می‌شود اما به موازات آن عوارض حاد و عوارض بعدی نیز افزایش می‌یابد. تابش با دوزهای

روزانه‌ی کمتر ۱۹۰-۱۷۰ راد به تومور اگر چه مقدار کلی اشعه را مقداری افزایش می‌یابد اما اثرات

حاد و عوارض بعدی بروی بافت طبیعی نیز کمتر خواهد بود.

دوز مشخص اختصاصی برای تومور به حجم تومور (اندازه-قطر-مرحله T) و مبداء ضایعه وابسته

است. طرح‌های مختلف در تقسیم بندی جلسات پرتو درمانی مورد آزمایش قرار گرفته است که

عموماً در بهبود کنترل موضعی یا کاهش میزان عوارض شکست خورده اند. طرح‌های ۲ قسمتی که

شامل دوره استراحت در وسط درمان است در دهه‌ی اخیر متداول بوده است، اما دلیلی ارائه نشده

است که کنترل موضعی بیماری در این روش به خوبی طرح‌های درمان رایج و معمولی بوده

باشد. امتیاز طرح ۲ قسمتی در این است که چون عکس العمل‌های شدید مخاط امکان دارد در اواسط

دوره‌ی درمان التیام یابند پس بیمار ناراحتی کمتری تحمل می‌کند.¹⁵

اصول بیولوژیکی پرتو درمانی

در اضمحلال تومورهای سرطانی از دو اثر پرتوهای یونساز استفاده می‌شود: (۱) اثر مستقیم

بر تومور (۲) اثر غیر مستقیم اشعه که از طریق سایر قسمت‌های بدن بر تومور تجلی می‌کند.

اثر مستقیم: شکسته شدن قسمتی از زنجیره‌ی شیمیایی تشکیل دهنده‌ی کروموزوم‌ها.

اثر غیر مستقیم شکستگی زنجیره ی شیمیایی ممکن است در اثر رادیکال های آزاد حاصل از تاثیر اشعه بر مایع سلولی یا سایر مواد شیمیایی دیگر به وقوع بپیوندد.

قسمت عمده ی بدن انسان از آب تشکیل شده است. اثر اشعه ی ایکس بر آب تولید اکسیژن و هیدروژن و رادیکال های هیدروکسیل آزادمی باشد، که ترکیب مجدد این مواد منجر به تشکیل هیدروژن پراکساید یا مواد جدید دیگر می شود که برای سلول بیگانه و مضر هستند. اینها باعث شکسته شدن زنجیره ی شیمیایی سلول های تومورال شده در نتیجه اشعه به طور غیر مستقیم باعث نابودی تومور می شود.^{۱۰}

تاثیرات اشعه بروی نسوج طبیعی

تاثیرات اشعه بروی نسوج طبیعی به ۲ دسته تقسیم می شود:

➤ اثرات زودرس (عوارض حاد):

این اثرات در طی دوران تابش اشعه و بلافاصله بعد از دوره ی پرتو درمانی بوجود می آید. شامل التهاب مخاط اختلال در حس چشایی یا بویایی التهاب دهان و التهاب پوست است.

➤ اثرات دیررس (عوارض مزمن):

این عوارض ماه ها و یا سال ها بعد از پرتو درمانی بوجود می آید. این عواقب از نظر پزشکی اهمیت زیادی دارند چرا که صورت مزمن یا پیشرونده بخود می گیرند. در حالی که اثرات حاد خود بخود بهبود می یابند. از جمله این عوارض می توان به خشکی دهان، پوسیدگی دندان، و تغییرات استخوانی شامل آتروفی، فیبروز و نکروز استخوان و شکستگیهای پاتولوژیک اشاره نمود.

تاثیر پرتو درمانی بر غدد بزاقی (خشکی دهان): آسیب دیدن غدد بزاقی یکی از عوارض

است که باعث خشک شدن دهان و پوسیدگی دندان می شود. خشکی دهان که از علائم کاهش جریان بزاق است بستگی به طول مدت آسیب دارد.^{۱۶} بهبود ترشح بزاق بستگی به زمان، میزان دوز

تابش اشعه و سن بیمار دارد. و احتمال بهبود آن در بیماران جوان بیشتر از مسن است. اگر قسمتی از غدد بزاقی اصلی تحت تابش اشعه نبوده است علائم خشکی دهان ممکن است طی ۶-۱۲ ماه از بین رود. اگر بافت بزاقی کمتر از ۳۵۰۰-۳۰۰۰ راد اشعه دریافت کند اغلب ۶ ماه پس از درمان بازگشت فانکشن غدد بزاقی دیده خواهد شد^{۱۷} و^{۱۸}. در طی درمان باید کوشش کرد حجم بافت بزاقی تحت اثر اشعه محدود گردد. تغییرات جزئی در اندازه ی میدان تابش و شکل آن ممکن است مقداری از ترشح بزاق را نگه دارد^{۱۹}. مواردی از بهبودی در ترشح بزاق بیمارانی که غدد بزاقی آنها به صورت دو طرفه تحت تابش بوده است پس از ۱۸-۲ سال گزارش شده است. همچنین بهبود اندکی در ترشح بزاق ممکن است ۱۸-۶ ماه پس از پرتو درمانی رخ دهد.^{۲۰}

• تاثیر پرتو درمانی بر دندان ها قبل از رویش:

تابش اگر قبل از شروع کلسیفیکاسیون باشد امکان از بین رفتن جوانه ی دندانی وجود دارد. اما اگر بعد از شروع کلسیفیکاسیون باشد چون مانع cellular differentiation می شود تکامل دندان به طور کامل متوقف شده و باعث بدشکلی دندان می شود. تابش اشعه به دندان یا باعث تاخیر یا از بین رفتن تشکیل ریشه خواهد شد. البته مکانیسم رویش دندان نسبتاً "به تابش اشعه مقاوم است."^{۲۱}

• تاثیر پرتو درمانی بر دندان ها بعد از رویش:

دندان های بزرگسالان خیلی به تابش اشعه و تاثیر آن مقاوم هستند. شدت آسیب پذیری بستگی به دوز اشعه دارد.^{۲۲} دندان های رویش یافته در بیمارانی که تحت سرو گردن قرار گرفته اند اغلب تحت تاثیر واقع می شوند ولی آسیب ممکن است تا چندین سال بعد از پرتو درمانی ظاهر نشود. شایع ترین تظاهرات:

الف: radiation caries: نوعی انهدام دندان شبیه پوسیدگی که در قسمت طوق دندان ها

مشاهده می شود.^{۲۳}