

Original

Gammagrafía salival cuantitativa en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia

A. Jiménez-Heffernan^{a,*}, J. Gómez-Millán^b, E. Sánchez De Mora^a, J. Delgado Moreno^a, M.M. Delgado Gil^b, C. Salgado^a, P. Contreras Puertas^c, M.C. Bermúdez Morales^d, J. López^a y J. Paz Expósito^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Diagnóstico por la Imagen, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Atención al Paciente Oncológico, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^c Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^d Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Ciudad de Jaén, Jaén, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de diciembre de 2009

Aceptado el 24 de febrero de 2010

Palabras clave:

Gammagrafía salival

Radioterapia

Cáncer de cabeza y cuello

RESUMEN

Objetivo: Determinar el papel de la gammagrafía salival (GS) cuantitativa en la detección de alteraciones funcionales de las glándulas salivales en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia (RT).

Material y métodos: Se estudió a 19 pacientes (17 varones) con edad media de 62,4 años (44–75). Se realizaron tres estudios a cada paciente: basal, a los 3 y a los 18 meses tras la RT. La gammagrafía salival se realizó con 3,7 MBq/kg de ^{99m}Tc-perteconato durante 25 minutos y zumo de limón al final del minuto 15. Se calculó la fracción de excreción (FE), las cuentas máximas/minuto/pixel/MBq (CMMF), el porcentaje de captación a partir de las curvas actividad/tiempo de áreas de interés sobre ambas glándulas parótidas (GP) y glándulas submaxilares (GSM) y la influencia de las dosis recibidas por las parótidas.

Resultados: La FE mostró una disminución significativa del estudio basal a los 3 meses ($p < 0,001$), tanto en las GP como en las GSM, y a los 18 meses en las GSM ($p < 0,001$). Se observó un aumento significativo de la FE del estudio a los 3 meses al de los 18 meses ($p < 0,05$).

La CMMF no cambió significativamente en las GP desde el estudio basal a los de 3 y 18 meses, pero sí en las GSM con disminución significativa ($p < 0,01$) desde el estudio basal al de 18 meses. El porcentaje de captación no cambió significativamente. Se observó correlación moderada entre la dosis a parótidas y los parámetros a los 3 meses post-RT ($p < 0,05$).

Conclusiones: La FE presentó mayor sensibilidad que la captación al efecto de la RT sobre la función salival, mostrando, además, recuperación funcional a lo largo del tiempo en las GP.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Quantitative salivary gland scintigraphy in head and neck cancer patients following radiotherapy

ABSTRACT

Keywords:

Salivary gland scintigraphy

Radiotherapy

Head and neck cancer

Objective: To assess the role of quantitative salivary gland scintigraphy (SGS) in the detection of functional impairment of salivary glands in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy (RT).

Material and methods: We studied 19 patients (17 men), mean age 62.4 years (44–75). Three studies were performed to each patient: baseline, 3 and 18 months after RT. SGS was acquired for 25 minutes following injection of 3.7 MBq/kg of ^{99m}Tc-pertechnetate with lemon juice at the end of minute 15.

Excretion fraction (EF), counts per minute/pixel/MBq (CMMF) and uptake percentage were obtained from time-activity curves from ROIs placed over parotid (PG) and submandibular glands (SMG) and related to the doses received by the PG.

Results: EF showed a significant reduction from the baseline to the 3 months study ($p < 0.001$) for the PG and SMG and from the baseline to the 18 months study for the SMG ($p < 0.001$). A significant improvement of EF was seen from the 3 months to the 18 months study for the PG ($p < 0.05$).

CMMF did not change significantly from the baseline to the 3 months and 18 months studies for the PG and showed a significant reduction ($p < 0.01$) for the SMG from the baseline to 18 months study. The uptake percentage did not change significantly between studies. A moderate association was observed between the doses to PG and the 3 m study parameters.

Conclusions: EF was more sensitive than uptake in assessing post-RT impairment of salivary function. In addition, it reflected functional recovery of parotid glands over time.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

Introducción

La radioterapia (RT) es un tratamiento fundamental del cáncer de cabeza y cuello que se utiliza generalmente como alternativa a la cirugía en tumores precoces y en combinación con quimioterapia en situaciones más avanzadas. Sin embargo, a pesar de su efectividad

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ameliam.jimenez.sspa@juntadeandalucia.es
(A. Jiménez-Heffernan).

como tratamiento citotóxico, la RT se asocia frecuentemente a distintos efectos secundarios como consecuencia de la irradiación de los tejidos sanos circundantes a las áreas de riesgo tratadas.

La xerostomía se debe a una reducción severa en la secreción de saliva y es el efecto crónico más invalidante asociado a la irradiación del cáncer de cabeza y cuello^{1,2}. Las glándulas salivales son órganos muy sensibles a dosis moderadas de radiación, produciendo un daño en los acinos glandulares que altera la cantidad y la calidad de la secreción salival.

Como consecuencia, la xerostomía se asocia a distintos problemas, como infecciones bucales, desarrollo de caries, pérdida de piezas dentales y alteraciones en la deglución y la vocalización. Todos estos factores pueden llegar a alterar gravemente la calidad de vida del paciente³, constituyendo un problema de máxima importancia, ya que no existe un tratamiento eficaz para la xerostomía ya establecida.

Los dos factores que determinan la toxicidad de las glándulas salivales a la irradiación son el volumen glandular irradiado y la dosis absorbida por las glándulas^{4,5}.

Las técnicas modernas de RT, como la Intensity modulated radiotherapy y la tridimensional (3D), intentan disminuir estos dos factores mediante una irradiación más conformada del tumor, preservando las glándulas parótidas (GP) parcialmente de los efectos de la radiación.

En la práctica clínica diaria, el parámetro que mejor se ha correlacionado con la xerostomía es la dosis media absorbida por las GP, considerándose una dosis media de 26 Gy como el límite a partir del cual la xerostomía es irreversible^{6,7}. Por otro lado, estudios recientes han mostrado que la cantidad de saliva excretada muestra signos de recuperación con dosis mayores a 26 Gy, objetivándose la máxima recuperación a los 18 meses de finalizar la irradiación⁸.

La gammagrafía salival (GS) es un procedimiento mínimamente invasivo y reproducible para la evaluación cuantitativa de la disfunción de las glándulas salivales como consecuencia de la irradiación de estas^{9,10}. El objetivo de este trabajo es estudiar mediante GS la evolución del daño producido a las GP y a las GSM por la irradiación, así como la capacidad de recuperación de la secreción salival hasta los 18 meses del tratamiento, intervalo en el cual se produce la máxima recuperación del daño⁸.

Material y métodos

Pacientes

Se estudió de forma prospectiva a 25 pacientes consecutivos con cáncer de cabeza y cuello candidatos a tratamiento con RT. El estudio obtuvo la aprobación del Comité Ético del Área Hospitalaria y los pacientes firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes con procesos autoinmunes, tratamiento con antidepresivos, antihistamínicos con efecto colinérgico, betabloqueantes y pilocarpina oftálmica. La edad media de los participantes fue de 62,4 años (rango: 44–75). Seis pacientes fueron retirados por progresión de la enfermedad (tres casos) y por falta de seguimiento (tres casos). Los datos básicos de los pacientes y los tumores se muestran en la tabla 1.

Se realizaron tres GS a cada paciente. La primera, basal, se realizó antes de iniciar la RT, la segunda a los 3 meses y la tercera a los 18 meses tras finalizar la RT.

Radioterapia

Todos los pacientes fueron tratados con técnicas de irradiación conformada en 3D, realizada en unidad de Co-60 (Theratron 780).

Tabla 1
Características de los pacientes y los tumores

<i>Sexo</i>	
Mujer	2
Varón	17
<i>Localización del tumor</i>	
Nasofaringe	6
Orofaringe	3
Hipofaringe	4
Laringe	5
Tejidos blandos del cuello	1
<i>Histología del tumor</i>	
Carcinoma epidermoide	16
Linfoepiteloma	2
Metástasis primario desconocido	1
<i>Tamaño del tumor</i>	
T1-T2	10
T3-T4	9
<i>Afectación ganglionar</i>	
N0	7
N1	6
N2a,b	6
<i>Estadio del tumor</i>	
I-II	4
III-IV	15
<i>Dosis a glándulas parótidas</i>	
< 30 Gy	7
30-44 Gy	11
≥ 45 Gy	1

Para la preparación al tratamiento, los pacientes fueron inmovilizados con máscaras termoplásticas. Posteriormente, se les realizó una TAC con cortes cada 3 mm, delimitándose en dichos cortes los distintos volúmenes de interés. El volumen GTV correspondió a enfermedad macroscópica visible y el CTV a la enfermedad subclínica. Estos volúmenes se expandieron en 6 mm (PTV) para considerar las incertidumbres de posicionamiento y movimiento. Asimismo, se delimitaron las GP, las GSM y la médula espinal.

La dosis aplicada a los GTV y CTV fue de 70 Gy y 46 Gy, respectivamente, con un fraccionamiento diario de 2 Gy en ambos casos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con CDDP en dosis de 100 mg/m² cada 3 semanas de manera simultánea a la irradiación. La parótida derecha recibió una dosis media de 32,6 Gy (rango: 18,7–46) y la parótida izquierda recibió una dosis media de 28,6 Gy (rango: 19–45,7).

Gammagrafía salival

Con los pacientes en ayunas de al menos 4 h se adquirió un estudio dinámico en gammacámara (E.cam Siemens[®]) durante 25 min, con 60 imágenes de 1 s y 100 imágenes de 15 s, tras la inyección en bolo intravenoso de 3,7 MBq/kg de ^{99m}Tc-perteceñato. Al terminar el minuto 15 se administraron 3 ml de zumo de limón y 2 ml de agua en la cavidad oral a través de una alargadera conectada a una jeringa. Se utilizó colimador de alta resolución, matriz 128 × 128 y zoom de 1,78. Para asegurar que la situación de la cara del paciente respecto al detector fuese idéntica en los tres estudios, se utilizó la máscara termoplástica de inmovilización elaborada por RT. Se adquirieron imágenes laterales al final de cada estudio tras retirar la máscara.

Las imágenes se procesaron mediante el trazado de áreas de interés (ROI) sobre cada una de las 4 glándulas salivales mayores y sobre una región de fondo para obtener las curvas de actividad/tiempo. En cada paciente se utilizaron las áreas de interés del

primer estudio en los dos estudios siguientes mediante el copiado de estas.

Se determinaron la fracción de excreción (FE) y las cuentas máximas por minuto (media de los minutos 13, 14 y 15) corregidas por pixel y por actividad exacta inyectada en MBq (CMPM), así como el porcentaje de captación.

FE : Cmáx–Cmín/Cmáx

Cmáx: cuentas por segundo máximas [media de los minutos 13, 14 y 15] antes de la administración del zumo de limón. Cmín: cuentas por segundo mínimas en los tres minutos siguientes).

Porcentaje de captación :

$$\frac{([Cmáx] - [\text{cuentas/píxeles fondo} \times \text{píxeles ROI}] \times 100)}{\text{cuentas por segundo exactas inyectadas}}$$

Se consideró la respuesta de las glándulas salivales a la irradiación como de órganos paralelos. Así, en cada parámetro, se utilizó el valor promedio de cada par de glándulas (derecha e izquierda).

Los cambios en la FE, la CMPM y el porcentaje de captación desde el estudio basal hasta los 3 y los 18 meses post-RT se estudiaron mediante análisis de la varianza para muestras relacionadas con contraste posthoc de Bonferroni en un paquete estadístico convencional.

Resultados

Los cambios observados en la excreción salival, captación máxima/minuto/píxel/MBq y porcentaje de captación tras la RT se muestran en las tablas 2–4, respectivamente.

Se observó una disminución significativa de la FE en las GP y en las GSM en el estudio realizado a los 3 meses post-RT en comparación con el estudio basal ($p < 0,001$). En el estudio a los 18 meses post-RT, la FE también era significativamente menor que en el estudio basal en las GSM ($p < 0,001$). En el caso de las GP se observó una mejoría en la FE en el estudio a los 18 meses post-RT respecto al estudio a los 3 meses post-RT ($p < 0,05$) (fig. 1).

La CMPM no presentó cambios significativos en las GP y las GSM del estudio basal al estudio a los 3 meses post-RT. En el estudio a los 18 meses post-RT se observó una disminución significativa de la CMPM en las GSM ($p < 0,05$) y una tendencia descendente (aunque no significativa) en las GP (fig. 2).

El porcentaje de captación no presentó cambios significativos entre los tres estudios, aunque mostró valores más bajos en el estudio a los 18 meses post-RT (fig. 3).

Se muestran los estudios basal (fig. 4), a los 3 meses post-RT (fig. 5) y a los 18 meses post-RT (fig. 6) de un paciente con cáncer de orofaringe.

Se constató una correlación inversa, significativa y de magnitud moderada entre las dosis recibidas por las parótidas y los valores de FE en las GP en el estudio a los 3 meses post-RT, r de Pearson: 0,63 ($p < 0,05$).

Tabla 2

Media e intervalos de confianza de la fracción de excreción (porcentaje)

	Basal	3 m post-RT	18 m post-RT
FE GP	41,7 (36,5–46,9)	16,3 (1–32,5)	27,4 (12,5–42,3)
FE GSM	32,2 (25,7–38,7)	8,2 (2–19,2)	6,6 (1–14,3)

FE: fracción de excreción; GP: glándulas parótidas; GSM: glándulas submaxilares; RT: radioterapia.

Tabla 3

Media e intervalos de confianza cuentas máximas/minuto/píxel/MBq

	Basal	3 m post-RT	18 m post-RT
CMPM GP	0,10 (0,07–0,12)	0,10 (0,04–0,15)	0,07 (0,04–0,10)
CMPM GSM	0,11 (0,07–0,14)	0,12 (0,08–0,17)	0,07 (0,03–0,10)

CMPM: cuentas máximas/minuto/píxel/MBq; GP: glándulas parótidas; GSM: glándulas submaxilares; RT: radioterapia.

Tabla 4

Media e intervalos de confianza del porcentaje de captación (%)

	Basal	3 m post-RT	18 m post-RT
Captación GP	0,20 (0,17–0,22)	0,20 (0,12–0,28)	0,18 (0,13–0,24)
Captación GSM	0,14 (0,09–0,19)	0,16 (0,10–0,21)	0,10 (0,08–0,12)

GP: glándulas parótidas; GSM: glándulas submaxilares; RT: radioterapia.

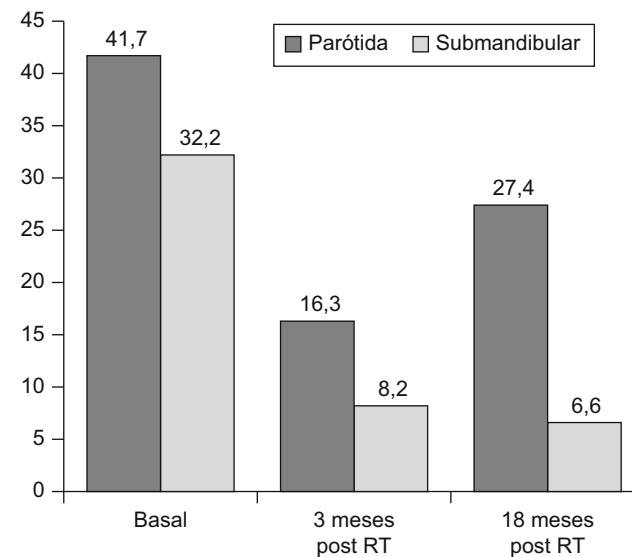


Figura 1. Evolución de la fracción de excreción de las glándulas parótidas y las glándulas submaxilares en los 3 estudios (porcentaje).

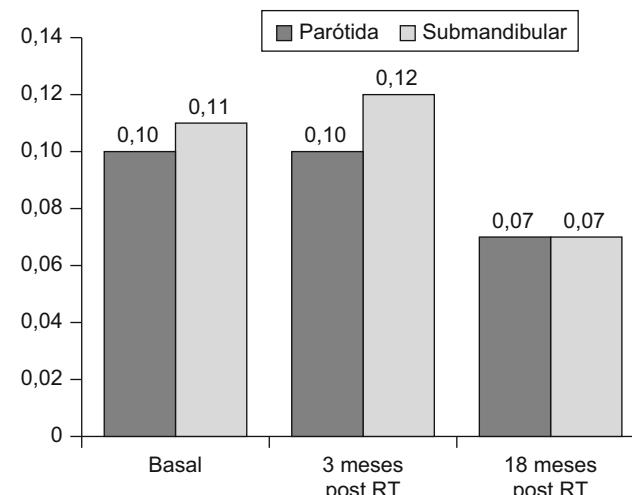


Figura 2. Evolución de la captación máxima por minuto por píxel por MBq (cuentas máximas/minuto/píxel/MBq) en los 3 estudios.

Discusión

La alteración de las glándulas salivales tras la RT de cáncer de cabeza y cuello y tras tratamiento con yodo-131 de cáncer de tiroides ha sido y sigue siendo objeto de estudio mediante gammagrafía^{5,11–15} y otros métodos^{16–18} en la búsqueda de parámetros predictores de su aparición y el desarrollo de técnicas para prevenir o atenuar el daño.

La principal indicación de la GS es valorar la función de las glándulas salivales en pacientes con xerostomía. La gammagrafía es un método funcional que permite la valoración simultánea del parénquima y la función de las glándulas salivales mayores¹⁹, siendo la única modalidad de imagen que valora la función

salival²⁰. La valoración cualitativa de la GS es subjetiva y con frecuencia no distingue bien entre función normal y levemente disminuida²¹. A pesar de múltiples trabajos que emplean técnicas gammagráficas cuantitativas^{22–27}, no existe consenso sobre la utilidad de los diversos índices descritos en el diagnóstico y el seguimiento de la xerostomía debido fundamentalmente a la amplia variabilidad en sujetos sanos cuyos valores se superponen a la de pacientes con disfunción leve²³. Además, se han descrito diferencias relacionadas con el sexo y la edad²⁸. Parte de la variabilidad en los valores máximos de captación se debe a diferencias individuales en la secreción periódica y espontánea de las cuatro glándulas salivales mayores, hecho observado principalmente en las GSM^{26,29}. Mientras que la captación de las GP es esencialmente monotónica, con escasa secreción espontánea²⁹, las GSM muestran secreción espontánea no estimulada^{23,30}. Estas diferencias se relacionan con la función digestiva de la secreción parótidea, que contribuye poco a la producción de saliva en condiciones de reposo, sin estimulación, y con el papel fundamental de la secreción submaxilar en la lubricación y la protección de la mucosa oral. Aproximadamente el 66% de la saliva estimulada es producida por las parótidas y el resto por las submaxilares⁵; estas últimas producen más del 90% de la saliva en condiciones de reposo y durante el sueño¹².

La FE de saliva estimulada con zumo de limón se ha mostrado como un parámetro valioso en la evaluación funcional de las glándulas salivales debido a que en pacientes con xerostomía se afecta en primer lugar la excreción salival y, posteriormente, la captación glandular^{9,30}. La xerostomía inicial tras irradiación se debe fundamentalmente a una alteración de la excreción de saliva acumulada en la glándula, posteriormente se afectan la captación y la capacidad de producir saliva. Nuestros resultados así lo confirman, ya que la FE ha sido el único parámetro que se ha visto afectado de forma significativa por la RT a los 3 meses así como la CMPM en las GSM a los 18 meses. Fuertes et al sí encontraron una disminución significativa de la captación de las glándulas salivales, además de la excreción, tras la irradiación¹³.

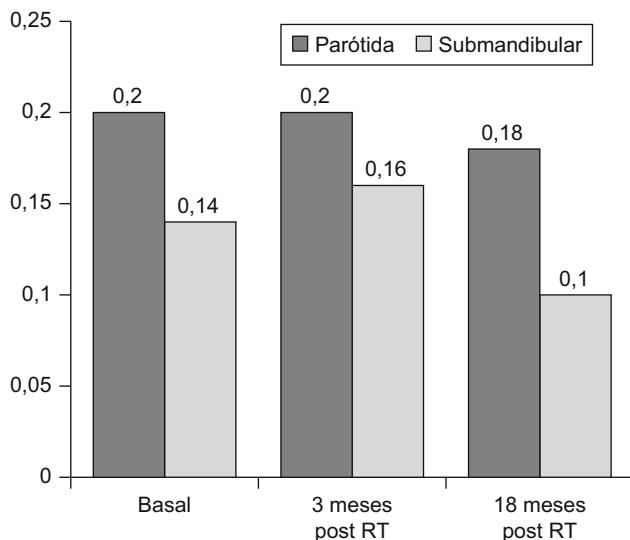


Figura 3. Evolución del porcentaje de captación de las glándulas parótidas y las glándulas submaxilares en los 3 estudios.

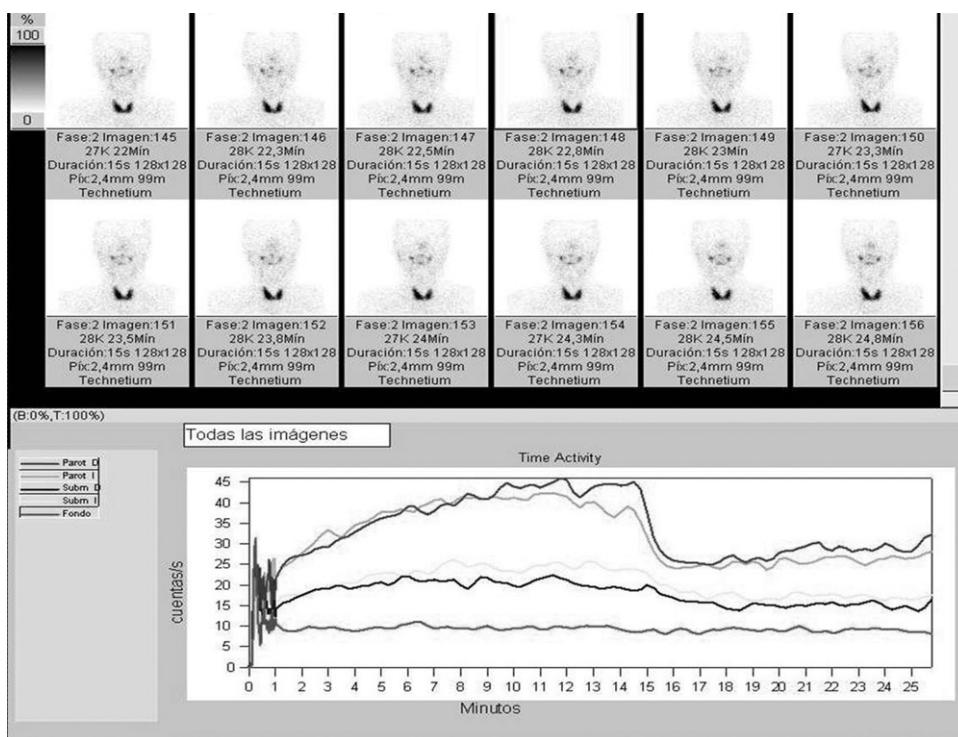


Figura 4. Estudio basal de un paciente con cáncer de orofaringe.

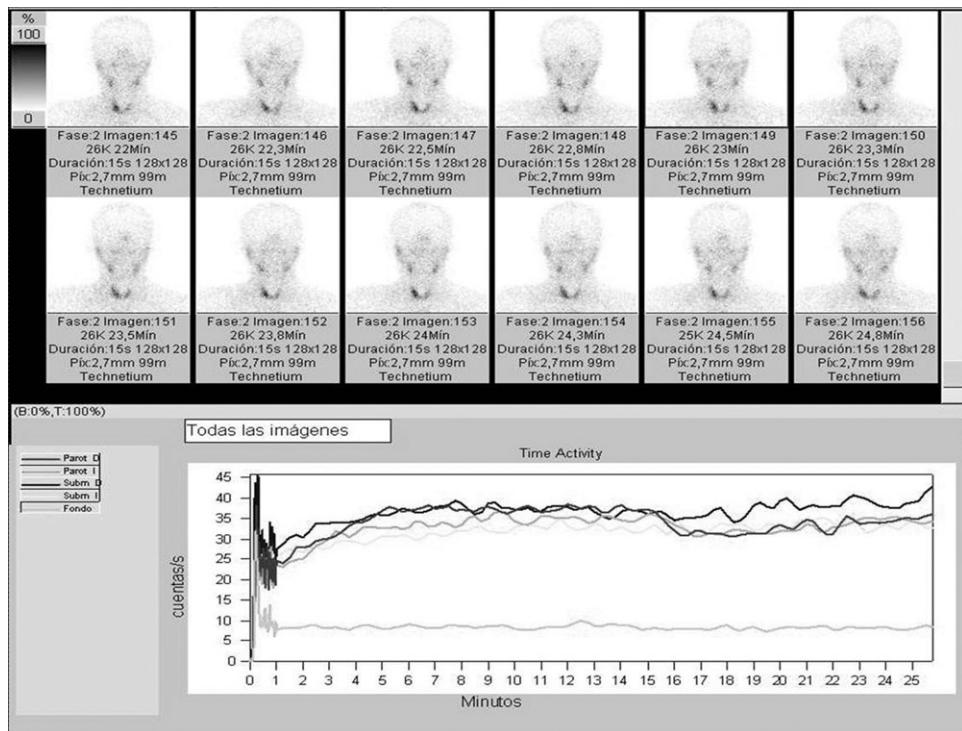


Figura 5. Estudio a los 3 meses posradioterapia del mismo paciente; se observa pérdida de la excreción salival y discreta reducción de la captación del trazador.

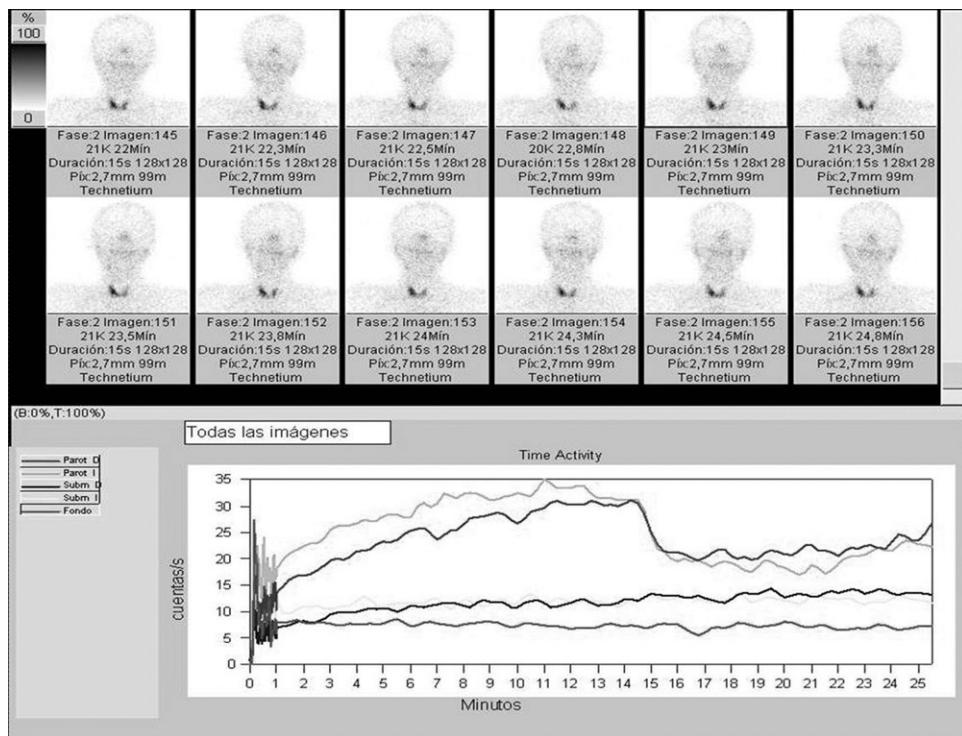


Figura 6. Estudio a los 18 meses posradioterapia del paciente anterior donde se observa mejoría de la excreción salival de las glándulas parótidas.

Nuestro planteamiento de la CMPM es que podía ser un parámetro preciso para controlar la evolución de cada glándula salival en el mismo paciente al estar controlados tanto el número de cuentas, como la actividad administrada y el número de píxeles, pero solo ha mostrado cambios en las GSM y a los 18 meses. La pérdida de volumen con alteración del contorno externo y

deformación de las glándulas salivales que se produce durante la RT^{31–33} motivó la utilización por nuestra parte de las ROI del estudio basal para los dos estudios siguientes, evitando con ello una normalización espuria del cociente cuentas/píxel que subestimaría la pérdida de función si se ajustaran las ROI al nuevo tamaño.

En nuestra serie, el valor medio de la FE en las GP en el estudio basal fue del 41,7%, inferior al 50% descrito como normal^{23,30,34} reflejando el hecho de que no se trata de voluntarios sanos sino de pacientes con cáncer, con media de edad en la sexta década, fumadores, con posibles denervaciones glandulares por cirugía previa, alteraciones por quimioterapia, etc. En esta línea, es probable que los valores de CPMY y el porcentaje de captación hayan sido también inferiores a los que se obtendrían en sujetos sanos. Si la captación glandular no es el parámetro más sensible a la irradiación y, además, está leve o moderadamente disminuida en el estudio basal, es posible que no presente cambios significativos tras la RT. Esta es para nosotros una posible explicación de la escasa afectación que presentaron los parámetros relacionados con la captación.

La correlación inversa significativa de las dosis recibidas por las parótidas con la FE es esperada y responde a la relación conocida entre la dosis recibida y el daño infligido a la glándula^{8,35}. Wang et al observaron que la pérdida de volumen glandular que se produce tras la irradiación es mayor en las GP que en las GSM. Dado que las células parotídeas son casi exclusivamente serosas y las de las GSM son una población mixta de células serosas y células mucosas, se puede concluir que la radiosensibilidad de las GP es mayor que la de las GSM, pero ellos mismos discuten que otros autores no encuentran diferencias o que incluso sugieren que las GSM son más radiosensibles que las GP³³. El aumento significativo de la FE que hemos observado en las GP a los 18 meses indica un potencial de recuperación del tejido glandular con el tiempo. Esta recuperación ha sido observada por otros autores^{8,16,35,36}. Li et al describen recuperación de la excreción estimulada en pacientes con dosis a parótidas menores de 30 Gy⁸. Siete de nuestros 19 pacientes recibieron una dosis a parótidas menor de 30 Gy y solo un paciente recibió más de 45 Gy, límite por encima del cual los mismos autores observaron escasa recuperación.

Tenhunen encuentra una tendencia a la mejora de los valores de flujo salival estimulado entre los 6 y los 12 meses tras la RT⁵, y Marzi sugiere que la GS es un método sensible para valorar la recuperación de las glándulas con el tiempo¹⁶.

En conclusión, hemos observado que la FE es más sensible a los efectos de la RT que los parámetros relacionados con la captación glandular. Además, presenta recuperación a lo largo del tiempo en las GP, como se ha comprobado en el estudio a los 18 meses post-RT.

Bibliografía

1. Bjordal K, Kaasa K, Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: A follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28:847–56.
2. Harrison LB, Zelefsky MJ, Pfister DG, Carper E, Raben A, Kraus DH, et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. *Head Neck.* 1997;19:169–75.
3. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: A prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:61–70.
4. Leslie MD, Dische S. The early changes in salivary gland function during and after radiotherapy given for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 1994;30:26–32.
5. Tenhunen M, Collan J, Kouri M, Kangasmaki A, Heikkonen J, Kairemo K, et al. Scintigraphy in prediction of the salivary gland function after gland-sparing intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2008;87:260–7.
6. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:577–87.
7. Konings AW, Cottelaer F, Faber H, Van Luijk P, Meertens H, Coppes RP. Volume effects and region-dependent radiosensitivity of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1090–5.
8. Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:660–9.
9. Valdes Olmos RA, Keus RB, Takes RP, Van Tinteren H, Baris G, Hilgers FJ, et al. Scintigraphic assessment of salivary function and excretion response in radiation-induced injury of the major salivary glands. *Cancer.* 1994;73:2886–93.
10. Münter MW, Hoffner S, Hof H, Herfarth KK, Haberkorn U, Rudat V, et al. Changes in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by quantitative pertechnetate scintigraphy: Comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without Amifostine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:651–9.
11. Bohuslavizki KH, Brenner W, Lassman S, Tinnemeyer S, Tönshoff G, Sippel C, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy in the diagnosis of parenchymal damage after treatment with radioiodine. *Nucl Med Commun.* 1996;17:681–6.
12. Münte MW, Karger CP, Hoffner SG, Hof H, Thilmann C, Rudat V, et al. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:175–84.
13. Fuertes S, Setoain X, Rovirosa A, Mateos JJ, Fuster D, Ferre J, et al. Utilidad de la pilocarpina como profiláctico de xerostomía en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia. Valoración mediante gammagrafía y flujo salivar. *Rev Esp Med Nucl.* 2004;23:259–66.
14. Rudat V, Münter M, Rades D, Grötz KA, Bajrovic A, Haberkorn W, et al. The effect of amifostine or IMRT to preserve the parotid function after radiotherapy of the head and neck region measured by quantitative salivary gland scintigraphy. *Radiother Oncol.* 2008;89:71–80.
15. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kröger S, Bleckmann C, Brenner W, Mester J, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol.* 1999;27:20–6.
16. Marzi S, Iaccarino G, Pasciuti K, Soriani A, Benassi M, Arcangeli G, et al. Analysis of salivary flow and dose-volume modeling of complication incidence in patients with head-and-neck cancer receiving intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1252–9.
17. Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langedijk JA. Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:751–60.
18. Grewal RK, Larson SM, Pentlow E, Pentlow KS, Gonon M, Qualye R, et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *J Nucl Med.* 2009;50:1605–10.
19. Vinagre F, Santos MJ, Prata A, Canas da Silva J, Santos AI. Assessment of salivary gland function in Sjögren's syndrome: The role of salivary gland scintigraphy. *Autoimmun Rev.* 2009;8:672–6.
20. MacDonald A, Burrel S. Infrequently performed studies in nuclear medicine: Part 2. *J Nucl Med Technol.* 2009;37:1–13.
21. Bohuslavizki KH, Brenner W, Wolf H, Sippel C, Tönshoff G, Tinnemeyer S, et al. Value of quantitative salivary gland scintigraphy in the early stage of Sjögren's syndrome. *Nucl Med Commun.* 1995;16:917–22.
22. Aung W, Murata Y, Ishida R, Takahashi Y, Okada N, Shibuya H. Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's disease syndrome. *J Nucl Med.* 2001;42:38–43.
23. Booker J, Howarth D, Taylor L, Voutnis D, Sutherland D. Appropriate utilization of semiquantitative analysis in salivary scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2004;25:1203–10.
24. Umehara I, Yamada I, Murata Y, Takahashi Y, Okada N, Shibuya H. Quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome. *J Nucl Med.* 1999;40:64–9.
25. Vigh L, Carlsen O, Hartling OJ. Uptake index and stimulated salivary gland response in 99mTc-pertechnetate salivary gland scintigraphy in normal subjects. *Nucl Med Commun.* 1997;18:363–6.
26. Hermann GA, Vivino FB, Shnier D, Krumm RP, Mayrin V, Shore JB. Variability of quantitative scintigraphic salivary indices in normal subjects. *J Nucl Med.* 1998;39:1260–3.
27. Adams BK, Al Attia HM, Parkar S. Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome: Are quantitative indices the answer? *Nucl Med Commun.* 2003;1011–6.
28. Firat F, Cermik TF, Sankaya A, Berkarda S. Effects of gender and age on the quantitative parameters of 99mTc-pertechnetate salivary gland scintigraphy in normal subjects. *Nucl Med Commun.* 2006;27:447–53.
29. Hermann GA, Vivino FB, Scnier D, Krumm RP, Maryin V B. Diagnostic accuracy of salivary scintigraphic indices in xerostomic populations. *Clin Nucl Med.* 1999;24:167–72.
30. Anjos DA, Etchebehere E, Santos AO, Lima M, Ramos C, Paula R. Normal values of 99mTc-pertechnetate uptake and excretion fraction by major salivary glands. *Nucl Med Commun.* 2006;27:395–403.
31. Barker JL, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:960–70.
32. Vásquez Osorio EM, Hoogeman MS, Al-Mamgani A, Teguh DN, Levendag PC, Heijnen BJ. Local anatomic changes in parotid and submandibular glands during radiotherapy for oropharynx cancer and correlation with dose, studied in detail with nonrigid registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:875–82.

33. Wang X, Yan C, Zhang Z, Zhang C, Hu H, Kirwan H, et al. Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with head and neck cancer receiving postoperative radiotherapy: A longitudinal study. *Laryngoscope.* 2009;119:1966–74.
34. Loutfi I, Madhusoodanan KN, Ebrahim AK. Salivary gland scintigraphy: The use of semiquantitative analysis for uptake and clearance. *J Nucl Med Technol.* 2003;31:81–5.
35. Roesink J, Moerland M, Batterman J, Horkijk GJ, Terhaard CH. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:938–46.
36. Kaneko M, Shirato H, Nishioka T, Ohmori K, Takinami S, Arimoto T, et al. Scintigraphic evaluation of long-term salivary function after bilateral whole parotid gland irradiation in radiotherapy for head and neck tumour. *Oral Oncol.* 1998;34:140–6.