

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**
Direktor: Prof. Dr. med. D. Vordermark

**Klinische Untersuchungen der Speicheldrüsenfunktion nach
kurativer Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren:
Ein Vergleich der Wirkungen von Radiochemotherapie
gegenüber alleiniger Radiotherapie**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Jeremias Hey
geboren am 19. Juli 1979 in Halle

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dirk Vordermark (Halle)
2. Prof. Dr. Wolfgang K. Dörr (Dresden)

Verteidigungsdatum: 03.12.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000014998

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000014998>]

Meiner Familie.

Referat

Einleitung: Eine Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich verursacht Ungleichgewichte und Störungen im Tumor wie auch im Normalgewebe, wie z.B. in den großen und kleinen Kopfspeicheldrüsen. Ob diese Störungen der Glandulae stärker bei einer simultanen Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie sind, wurde bisher nicht systematisch untersucht. Die Daten der Literatur zeigen für die Nebenwirkungen einer alleinigen Chemotherapie auf die Speicheldrüsen eine große Varianz und lassen keine eindeutigen Rückschlüsse zu.

Zielstellung: Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war es, den Funktionsverlust der Gll. parotidae durch eine cisplatinhaltige simultane Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie zu untersuchen.

Material und Methoden: In die Untersuchung eingeschlossen wurden 97 Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung. Gemessen wurden die Speichelfließraten und der Speichel-pH-Wert vor, während und bis zu 6 Monaten nach Radiotherapie von 36 Patienten mit simultaner Chemotherapie (RCXT-Gruppe) und von 61 Patienten mit alleiniger Radiotherapie (RT-Gruppe). Errechnet wurden die Schadenswahrscheinlichkeiten mittels NTCP-Kurven der Parotiden unter Beachtung der Dosis-Wirkungsbeziehung. Hierfür wurde eine modifizierte Version des Lyman-Modells angewandt.

Ergebnisse: Die Speichelfließraten fielen kontinuierlich unter R(CX)T ab, wobei in der 6. Bestrahlungswoche noch 54% in der RT-Gruppe und lediglich 37% in der RCXT-Gruppe vom Ausgangswert gemessen wurden. Vier Wochen und 6 Monate nach Therapie konnte eine TD_{50} nach RCXT von 32,2 Gy (39,7 - 26,7 Gy im 95% KI) und 32,1 Gy (40,6 - 25,9 Gy im 95% KI) und nach RT von 41,1 Gy (46,3 - 36,8 Gy 95% KI) und 39,6 Gy (44,5 - 35,6 Gy im 95% KI) ermittelt werden. Die TD_{50} war zum Zeitpunkt 4 Wochen nach Therapie in der RCXT-Gruppe um 8,9 Gy im Vergleich zur RT-Gruppe reduziert. Vier Wochen nach Abschluss der Therapie lag für Patienten mit RCXT ein Mittelwert für m_{TD50} von 0,53 (0,34 - 1 Konfidenzgrenze) und mit RT von 0,36 (0,25 - 0,63 Konfidenzgrenze) vor. Vier Wochen und 6 Monate nach Therapieabschluss konnte mit steigender Parotisdosis ($EUD_{Parotis}$) eine hohe Azidität des Speichel-pH-Wertes gemessen werden (Friedman-Test, $p < 0,001$). Jedoch bestand zu keinem der Untersuchungszeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Schlussfolgerungen: Der Einsatz einer Radiochemotherapie zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren verursacht im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie deutlich mehr Schäden an den Gll. parotidae. Die neuen NTCP-Kurven müssen zukünftig in der physikalischen Bestrahlungsplanung Berücksichtigung finden. Der Einsatz moderner 3D-Techniken, wie z.B. der IMRT wird dadurch unverzichtbar, da nur sie diese deutlichen Dosisverminderungen an den Parotiden erreichen kann.

Bibliographische Beschreibung:

Hey, Jeremias: Klinische Untersuchungen der Speicheldrüsenfunktion nach kurativer Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren: Ein Vergleich der Wirkungen von Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Radiotherapie. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 63 Seiten, 2008

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Dosis-Wirkungsbeziehungen in der Radiotherapie | 1 |
| 1.1.1 | Nebenwirkungen der Kopf-Hals-Bestrahlung im Bereich der Mundhöhle | 5 |
| 1.1.2 | Biologische Strahlenwirkung auf Speicheldrüsen | 8 |
| 1.1.3 | Einsatz von Chemotherapie in der Radiotherapie | 9 |
| 1.1.4 | Eigenschaften und Wirkungsweise von Cisplatin | 10 |
| 1.1.5 | Auswirkungen von Chemotherapie auf die Speicheldrüsen | 11 |
| 1.1.6 | Ziele der Untersuchung | 12 |
| 2 | Patienten und Methoden | 14 |
| 2.1 | Patienten | 14 |
| 2.1.1 | Operative Behandlung prae radiationem | 14 |
| 2.1.2 | Strahlentherapie | 15 |
| 2.1.3 | Zielvolumina und Dosierung | 15 |
| 2.1.4 | Bestrahlungstechnik | 16 |
| 2.1.5 | Therapieschemata | 17 |
| 2.2 | Methoden | 18 |
| 2.2.1 | Bestimmung der stimulierten Speichelfließrate | 18 |
| 2.2.2 | Bestimmung des pH-Wertes des Speichels | 18 |
| 2.2.3 | Bestimmung der Schadenswahrscheinlichkeit der Speicheldrüsen mittels NTCP-Modell | 19 |
| 2.2.4 | Bestimmung der Strahlenbelastung auf die Speicheldrüsen | 20 |
| 2.2.5 | Lyman-Modell zur Bestimmung der Parameter einer NTCP-Kurve .. | 22 |
| 2.3 | Auswertung | 23 |
| 3 | Ergebnisse | 25 |
| 3.1 | Patientencharakteristik | 25 |
| 3.1.1 | Bestrahlungsparameter und Volumina der Glandulae parotideae ... | 26 |
| 3.1.2 | Medikamenteneinnahme | 27 |
| 3.2 | Stimulierte Speichelfließrate | 28 |
| 3.2.1 | Speichelfließrate und $EUD_{Parotis}$ | 29 |
| 3.2.2 | NTCP-Kurven | 31 |
| 3.3 | Speichel-pH-Wert | 33 |
| 3.3.1 | pH-Wert und $EUD_{Parotis}$ | 35 |
| 4 | Diskussion | 36 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.1 | Schädigung von Speicheldrüsenzellen durch Cisplatin..... | 36 |
| 4.2 | Implementierung des NTCP-Modells zur Betrachtung der Dosis- Wirkungsbeziehung..... | 38 |
| 4.3 | Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur | 39 |
| 4.3.1 | Merkmale der Patientenauswahl..... | 39 |
| 4.3.2 | Bestrahlungsparameter und Volumina..... | 39 |
| 4.3.3 | Speichelfließraten | 40 |
| 4.3.4 | Speichelfließrate und EUD_{Parotis} | 42 |
| 4.3.5 | NTCP-Kurven..... | 43 |
| 4.3.6 | Speichel-pH-Wert..... | 44 |
| 4.3.7 | pH-Wert und EUD_{Parotis} | 45 |
| 4.4 | Interpretation der Ergebnisse..... | 46 |
| 4.5 | Fehlerdiskussion | 47 |
| 4.5.1 | Patientenmerkmale | 47 |
| 4.5.2 | Medikamenteneinnahme | 48 |
| 4.5.3 | Bestimmung der Dosis-Volumenbelastung | 49 |
| 4.5.4 | Bestrahlungsparameter und Volumina..... | 50 |
| 4.5.5 | Speichelfließrate | 50 |
| 4.6 | Klinische Bedeutung und Schlussfolgerungen..... | 51 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 53 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 55 |
| 7 | Thesen | 62 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| CT | Computertomographie |
| CTV | clinical target volume |
| CUP | cancer of unknown primary |
| 3D-CRT | dreidimensionale Konformationsbestrahlung |
| DVH | Dosis-Volumen-Histogramm |
| EGF | Epidermaler Wachstumsfaktor |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| EUD | Equivalent Uniform Dose |
| Gy | Gray |
| IARC | International Agency for Research on Cancer |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| ICRU | International Commission on Radiation Units and Measurements |
| IMRT | intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| KOF | Körperoberfläche |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NTCP | Normalgewebekomplikationswahrscheinlichkeit |
| Parotis | Glandula parotidea; Glandula parotis; Ohrspeicheldrüse |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PTV | planning target volume |
| RCXT | Radiochemotherapie |
| RFV | relativer Funktionsverlust |
| RT | Radiotherapie |
| RTOG | Radiotherapy Oncology Group |
| TCP | Tumor control probability |
| TD | Toleranzdosis |
| TNM | Primärtumor–Regionäre Lymphknoten–Fernmetastasen |
| UICC | Union International Contre le Cancer |
| WHO | World Health Organisation |
| p | Irrtumswahrscheinlichkeit |
| s | Standardabweichung |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |

1 Einleitung

Der Begriff „Kopf-Hals-Tumoren“ wird in der vorliegenden Arbeit für maligne Neoplasien im anatomischen, wie funktionellen Gebiet des oberen Luft- und Speiseweges verwendet. Insbesondere sind damit die Krebserkrankungen der Mundhöhle, des Pharynx und Larynx gemeint. In der Internationalen Klassifikation für onkologische Erkrankungen (ICD–O Version 10) beinhaltet die Definition die Kodierungen C00-C06, C10-C14 und C32 [28].

Nach Angaben der IARC Cancer Database No. 5 ist es in der Rangfolge der bösartigen Tumorerkrankungen die viert häufigste in Europa [3].

Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität haben sich in den letzten Jahrzehnten vervielfacht. Ein derart drastischer Anstieg konnte bei keiner anderen Krebserkrankung festgestellt werden. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Trend noch anhält [17,85]. Bezüglich der Heilungsraten hat man seit 30 Jahren nur geringe Fortschritte erzielt [36]. Verbesserungen in der Therapie liegen deshalb verstärkt im Interesse der Krebsforschung.

1.1 Dosis-Wirkungsbeziehungen in der Radiotherapie

Eine der Grundsäulen in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ist die Radiotherapie (RT). Diese erfolgt adjuvant nach einer chirurgischen Intervention oder als alleinige Maßnahme und wird sowohl in kurativer als auch palliativer Intention durchgeführt. Ziel der Bestrahlung ist dabei die Vernichtung der Tumorzellen unter weitestgehender Schonung des umliegenden gesunden Gewebes.

Zu über 90% werden die Tumoren im Kopf-Hals-Bereich perkutan, also mittels Teletherapie bestrahlt, was heutzutage ausschließlich am Linearbeschleuniger mit hochenergetischer Photonenstrahlung erfolgt. Bei der Teletherapie ist die Strahlenquelle räumlich vom Tumor entfernt, so dass beim Durchdringen der Haut und anderer dem Tumor aufliegender Gewebestrukturen eine iatrogene Schädigung von gesundem Gewebe nicht vermieden werden kann (vgl. Abb.1).



Abb.1: Moderner Linearbeschleuniger zur Durchführung einer Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich. Die Strahlenquelle liegt außerhalb des Tumors. Der Patient ist durch eine thermoplastische Kopf-Hals-Schulter-Maske fixiert.

Die Heilung ist somit einerseits abhängig von der Dosis auf den Tumor und andererseits vom Ausmaß der iatrogenen Schädigung der Strahlen auf das gesunde Gewebe. Es existiert eine strenge, jedoch nicht lineare Dosis-Wirkungsbeziehung. Hermann Holthusen beschrieb bereits 1936 diesen Zusammenhang als die Wahrscheinlichkeit:

- a) den Tumor zu vernichten - Tumor Control Probability (TCP)
und
- b) das ins Strahlenfeld einbezogene Gewebe zu schädigen – Normal Tissue Complication Probability (NTCP) [45].

Die optimale Dosis liegt bei einer akzeptablen Wahrscheinlichkeit den Tumor zu vernichten (circa 80%) und der noch tolerierbaren iatrogenen Schädigung des gesunden Gewebes (vgl. Abb.2).

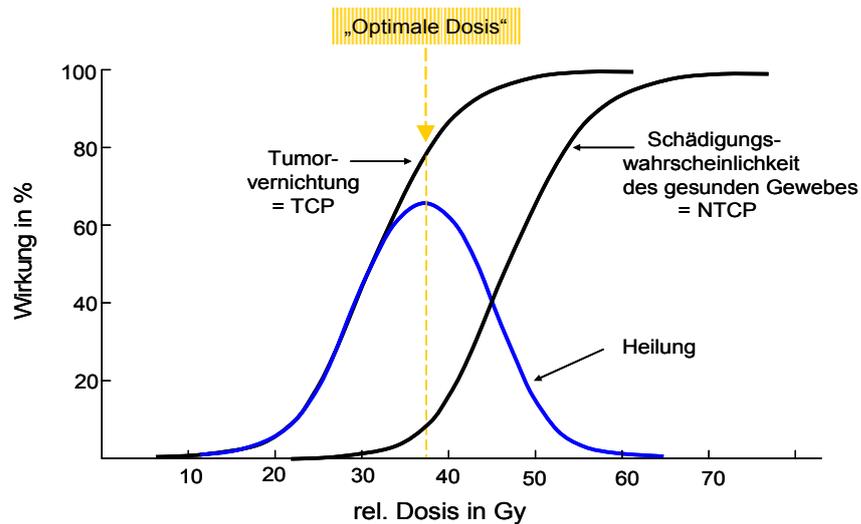


Abb.2: Die Heilung, in Abhängigkeit von der Strahlendosis, ist dargestellt als Resultante zwischen der Dosisabhängigkeit der Tumorvernichtung (TCP) und der Schädigungswahrscheinlichkeit (NTCP) des gesunden Gewebes. Die Distanz zwischen den beiden Kurven wird als therapeutische Breite bezeichnet. (modifiziert nach Hermann Holthusen: Theorie der unkomplizierten Heilung)

Laut klassischer Strahlenpathologie weisen Zellverbände mit geringer Differenzierung, niedriger Reparaturleistung, hoher Zellteilungsrate und kurzer Zyklusdauer, so genannte früh reagierende Gewebe mit hohem α/β -Wert, die höchste Strahlensensibilität auf [44]. Die Regeneration dieser Zellverbände erfolgt aus einem Stammzellpool der Basallamina mit einem hohen Zell-Turnover. Die meisten Karzinome zeigen Charakteristika von früh reagierenden Geweben mit α/β -Werten von 10. Der Verlauf der TCP-Kurve ist somit abhängig von der Art (Typing) sowie der Aggressivität des Tumors (Grading). Gleiches gilt für die in das Strahlenfeld einbezogenen Normalgewebe. Folglich gibt es in Abhängigkeit der Regenerationsrate und der Ausdifferenzierung der jeweiligen Zellen eine Vielzahl an organspezifischen NTCP-Kurven.

Es ist von klinischem Interesse, dass entweder bei gleich bleibenden Heilungsraten die Nebenwirkungsraten gesenkt werden oder bei gleicher Verträglichkeit die Tumorkontrollraten steigen. Dieses wird als Vergrößerung der therapeutischen Breite bezeichnet. Die therapeutische Breite steht in Abhängigkeit der TCP und der NTCP und kann vereinfacht als der Bereich zwischen den beiden Kurven angesehen werden. Je weiter sich die Kurven von einander entfernen, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit einer komplikationslosen Heilung. Eine Veränderung der Kurven wird über physikalische und biologische Strategien angestrebt. Die Vergrößerung der therapeutischen Breite kann entweder durch gezielte Tumorsensibilisierung (Steigerung der TCP) oder durch die selektive

Normalgewebsprotektion (Verminderung der NTCP) erfolgen. Die physikalisch-technische Entwicklung hat, insbesondere durch die Verbesserung der diagnostischen Verfahren (MRT und PET) und die Einbindung dieser gewonnenen Informationen in den Bestrahlungsplanungsprozess (Image guided Radiotherapy - IGRT), zu einer präziseren computerkontrollierten Strahlenapplikation geführt. Ebenso konnte man durch genauere Fixation des Patienten die Sicherheitsabstände zum umliegenden gesunden Gewebe reduzieren [98]. Diese Entwicklungen halfen, die Strahlenbelastung auf das gesunde Gewebe deutlich zu reduzieren. Eine strahlenbiologische Strategie zur Schonung von spät reagierenden Geweben, zu denen z.B. die Glandulae parotidaeae zählen, ist beispielsweise die Fraktionierung der Bestrahlungsdosis. Hierbei wird die Gesamtdosis kumulativ über kleine Einzeldosen ($< 1,8$ Gy) appliziert. Die resultierenden Zeitfenster zwischen den Bestrahlungsfractionen dienen dabei diesen gesunden Geweben (kleiner α/β -Wert) zur Reparatur und somit zur Regeneration. Darunter toleriert gesundes Gewebe eine insgesamt höhere Strahlendosis. Tumorzellen können von diesen Regenerationspausen deutlich weniger profitieren, da die Mehrzahl nicht über leistungsfähige Reparaturmechanismen verfügt. Hieraus ergibt sich eine Rechtsverschiebung der NTCP-Kurve bzw. eine Verminderung des Anstiegs ohne Veränderung der TCP. Im Kopf-Hals-Bereich werden daher heute intensivere, hyperfraktioniert-akzelerierte Schemata verwendet [56]. Diese besitzen, wegen der Behandlungszeitverkürzung, einen zusätzlichen antitumoralen Effekt, der durch Linksverschiebung bzw. Verstärkung des Anstiegs der TCP-Kurve sichtbar wird (vgl. Abb.3).

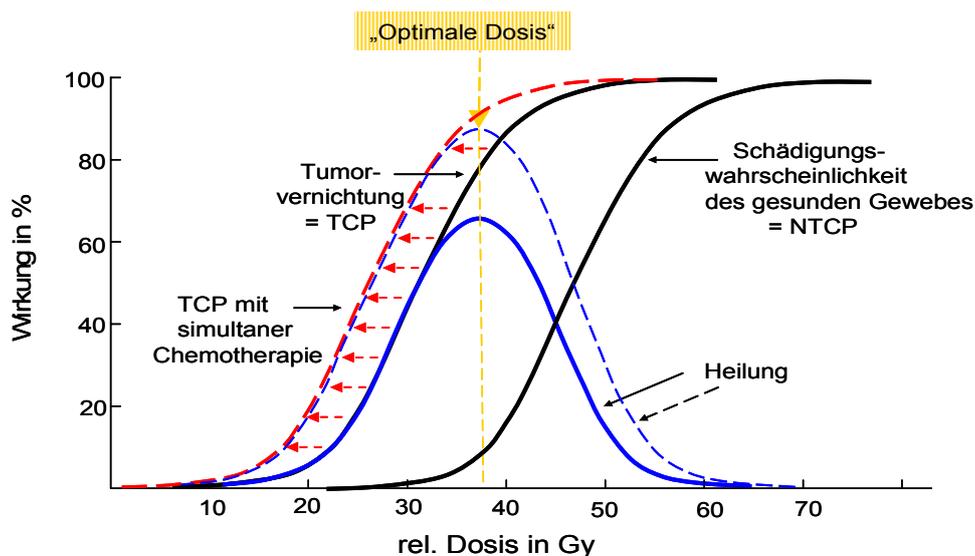


Abb.3: Linksverschiebung der TCP-Kurve durch Anwendung einer simultanen Chemotherapie. Erhöhung der therapeutischen Breite, wenn das zu betrachtende Normalgewebe ein spät reagierendes Gewebe ist, deren Strahlenempfindlichkeit geringer ist als die des Tumorgewebes (Optimalfall).

Nachweislich erhöhen diese Schemata leider auch die akuten Nebenwirkungen an den strahlenempfindlichen Mundschleimhäuten [25,12]. Bei der zusätzlichen Anwendung einer simultanen Chemotherapie können weitere supraadditive oder additive Schädigungen des Tumors, aber auch der Akutnebenwirkungen registriert werden, so dass die therapeutische Breite wieder abnimmt. Man erhofft sich, diese durch pharmakologische Mechanismen zum Schutz der Normalgewebe dann wieder zu vergrößern [20]. So zielt beispielsweise die Anwendung des Radioprotektors Amifostin (Ethyol) darauf, die Strahlenresistenz von gesundem Speicheldrüsengewebe zu erhöhen [16].

1.1.1 Nebenwirkungen der Kopf-Hals-Bestrahlung im Bereich der Mundhöhle

Die häufigste chronische Nebenwirkung der Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich ist die Hyposalivation mit dem klinischen Zeichen der Xerostomie. Sie führt zu einer unzureichenden Befeuchtung der Schleimhäute und einem Mangel an antimikrobiellen Stoffen in der Mundhöhle. Durch die fehlende Benetzung sowie die Änderung der oralen Mikroflora bildet sich eine trockene, rissige, infektanfällige Mukosa [5]. Das Tragen von schleimhautgelagertem Zahnersatz wird vielfach unerträglich [71,74]. Zudem entwickeln viele Betroffene eine ausgeprägte und hartnäckige orale Candidiasis [78,50]. Des Weiteren kommt es zu Beeinträchtigungen des Geschmacks, der Kau- und Schluckfunktion oder auch der Stimmbildung. Die Mehrzahl der Patienten klagt über veränderte Schlafgewohnheiten. So zwingt sie die Xerostomie nachts zur Flüssigkeitsaufnahme [95,10]. Diese Auswirkungen haben einen deutlich negativen Einfluss auf die Lebensqualität [24,46,60,74]. Eine Untersuchung von Huguenin et al. ergab, dass für einen Großteil der Patienten zwei Jahre nach der Bestrahlung die Xerostomie eine stärkere Belastung darstellt als die therapieassoziierten Schmerzen [46]. Verschiedene Studien zeigten eine strenge Korrelation zwischen der Lebensqualität nach der Bestrahlung und der Höhe der verbleibenden Speichelmenge [74,60]. Darüber hinaus wird dem Verlust der Speichelquantität und -qualität eine Schlüsselrolle in der Entstehung des radiogenen Zahnverfalls zugesprochen [41]. Dieser entwickelt sich oft nach einem kurzen Intervall von wenigen Monaten post radiationem [67,38,51].



Abb.4: Patient mit ausgeprägter Mundtrockenheit und radiogenem Zahnverfall. (mit freundlicher Genehmigung Dr. S. Handmann Universitätsklinikum Tübingen)

Mit den früher verwendeten Techniken der Strahlenbehandlung (2D-Ära der Planung) konnten ausschließlich lebensnotwendige Strukturen, wie z.B. das Rückenmark, bei der Planung besondere Beachtung finden. Heute ist es möglich, mittels Computer Tomographie (CT) gestützten dreidimensionalen Planungstechniken und Mehrfeldtechnik auch andere Organe stärker zu berücksichtigen. Abbildung 5 zeigt dazu einen Ausschnitt aus einem modernen dreidimensionalen Planungsprogramm zur Festlegung der zu bestrahlenden Regionen.

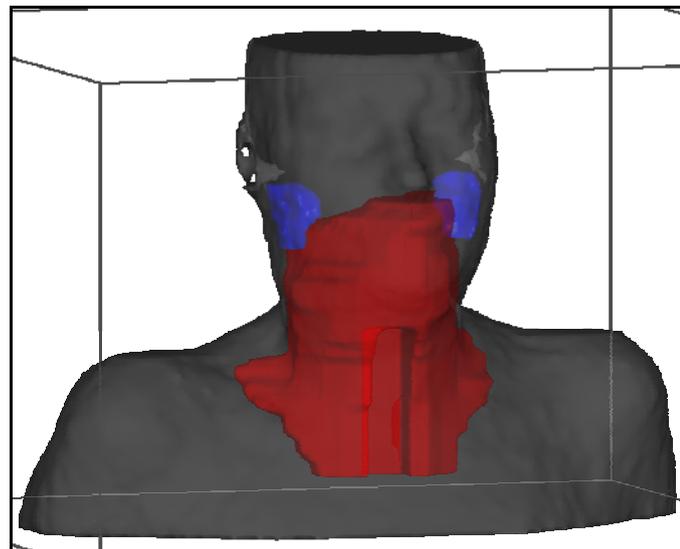


Abb.5: Ausschnitt aus 3D-Bestrahlungsplanung eines Patienten mit Tonsillenkarzinom links. Rot ist das PTV markiert. Blau sind die Parotiden, die zumeist lateral des Zielvolumens liegen, konturiert.

Rot ist das Planning Target Volume (PTV) eingefärbt, dieses Volumen muss zur Vernichtung des Tumors bzw. verbliebener Tumorzellen bestrahlt werden. Es

markiert den Hochdosisbereich. Die blau eingefärbten Bereiche entsprechen den Glandulae parotidaeae.

Mittels moderner Bestrahlungstechniken ist ein bewusstes Aussparen der Parotiden ohne Verringerung der Dosis auf den Tumor teilweise möglich. Mit der konventionellen 3D-Konformationsbestrahlung (3D-CRT) und insbesondere der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) konnte man bereits eine signifikante Reduktion der Strahlenbelastung auf die Gl. parotidaeae erreichen und zu deren Funktionserhalt beitragen [6,57,15]. Ein Beispiel für die Möglichkeit der Schonung von gesundem Gewebe durch moderne Radiotherapietechniken zeigt die 3D-Planung in Abbildung 6. Die infolge der zahnärztlichen Sanierung prae radiationem entstandene Extraktionswunde 017 ist noch nicht verknöchert.

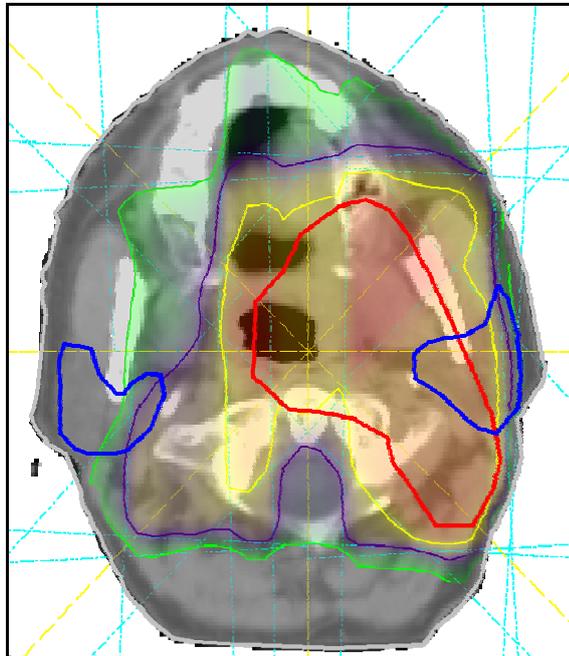


Abb.6: Gleicher Patient wie Abbildung 5. Axialer CT - basierter Schnitt aus dem 3D-CRT Bestrahlungsplan. Der rot umschlossene Bereich umschreibt das PTV. Die gelbe, violette und grüne Linie markieren die Isodosen von 45, 35 und 25 Gy. Blau begrenzt sind die Parotiden. Sichtbar wird die unterschiedliche Dosisbelastung der linken und der rechten Drüse, wobei die linke Parotis durch den in der Nähe liegenden Oropharynx tumor weniger geschont werden kann.

Aufgrund der unterschiedlichen Tumorlokalisationen und individuellen Varianz der Lage sowie des Volumens zwischen den Patienten gibt es erhebliche Unterschiede in der Strahlenbelastung auf die Drüsen, trotz einheitlicher Gesamtdosis im PTV. So reagiert eine nur gering bestrahlte Drüse mit großem Drüsenvolumen anders auf

ionisierende Bestrahlung als eine stark bestrahlte Drüse von winzigem Ausmaß.

Die aufgezeigte Entwicklung in der Strahlentechnik ist noch nicht abgeschlossen. Der Funktionsverlust der Speicheldrüsen und die damit einhergehende Hyposalivation sind nach wie vor eine häufige Nebenwirkung und somit weiterhin ein wichtiges Forschungsfeld bei der Verbesserung der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich [21].

1.1.2 Biologische Strahlenwirkung auf Speicheldrüsen

Die biologische Strahlenwirkung auf das Speicheldrüsengewebe ist noch nicht vollständig verstanden. Es besteht noch keine Einigkeit über den exakten Verlauf einer NTCP-Kurve und die Existenz einer Schadensschwelle für die besonders im Fokus liegende Gl. parotidea. Verschiedene Forschungsgruppen versuchen aus den Bestrahlungsparametern und der verbleibenden Funktionsfähigkeit der Speicheldrüsen Modelle für eine entsprechende Schadenswahrscheinlichkeit zu erstellen. Man erhofft sich dadurch, die pathologischen Vorgänge besser zu verstehen, um neue Behandlungsstrategien wirkungsvoller vergleichen und in der Praxis einsetzen zu können [14,32,79].

Die Speicheldrüsen sind spezialisierte Organe mit stark ausdifferenzierten Zelllinien, die nur einen relativ langsamen Erneuerungsgrad besitzen und somit Charakteristika von spät reagierenden Geweben aufweisen (kleiner α/β -Wert von circa 3). Dennoch reagiert Speicheldrüsengewebe bereits bei kleinen Dosen sehr sensibel auf ionisierende Strahlung. Der frühe Funktionsausfall des Speicheldrüsengewebes ist mit der klassischen Ansicht über die biologische Strahlenwirkung nicht erklärbar, da in der frühen Phase der Bestrahlung am Zellkern keinerlei morphologische Veränderungen beobachtet wurden [71,53]. Im folgenden Abschnitt liegt der Fokus der Betrachtung auf den serösen Acinuszellen, da die Strahlenwirkung auf die Parotis den Schwerpunkt der Studie bildet.

Die Acinuszellen der Speicheldrüsen sind gekennzeichnet durch einen hohen Differenzierungsgrad, eine reduzierte Teilungsfähigkeit und eine mittlere Funktionsdauer von 30 Tagen. Differenziert verharren sie in einer verlängerten G1-Phase der Zellteilung. Acinuszellen reagieren bereits nach einer geringen Dosis mit Funktionsausfall auf ionisierende Strahlung. So klagen viele Patienten schon in den ersten Wochen der Radiotherapie über steigende Mundtrockenheit. In Studien

reduzierte sich die Speichelfließrate um bis zu 80% nach den ersten 14 Tagen. Die Schädigungsmechanismen, welche zu den Funktionseinschränkungen der Drüsen führen, sind noch Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten [37,53]. An Tierstudien wurde ein früh eintretender Zelltod mit entsprechendem Funktionsverlust beobachtet. Den Zelltod führten die Wissenschaftler jedoch nicht auf die erhöhte Empfindlichkeit der Zelle während ihrer Teilungsphase zurück, da sich, wie bereits erwähnt, ausgereifte Acinuszellen in einer Ruhephase befinden. Man nimmt vielmehr an, dass durch die Anwesenheit von Schwermetallionen in den serösen Sekretionsvesikeln nach Absorption der Strahlung die Bildung und Freisetzung von Radikalen gefördert wird. Die Radikale bewirken eine partielle Zerstörung der Zellmembran mit anschließender Apoptose [71]. Neuere Studien finden histopathologisch weder nachweisbare schwere Zellschäden noch übermäßige Apoptose [53]. Hier wird die These aufgestellt, dass es zu einer Beeinträchtigung der membranvermittelten Signaltransduktionswege kommt. Vor allem die Signalwege, welche der Sezernierung von Sekretionsgranula dienen und den membrangebundenen Wassertransport organisieren, seien die Ursache. Takagi et al. beobachteten an bestrahlten Acinuszellen unter Verwendung eines videoverstärkten Interferenzmikroskops Funktionsstörungen der transmembranalen Wasserkanäle, den sogenannten Aquaporinen (AQP). Mittels einer histologischen Untersuchung stellten sie einen signifikanten Verlust von membrangebundenem AQP 5 fest [93]. Obgleich einerseits nur eine Funktionsstörung, andererseits bereits das Absterben der Speichelzellen für die Reduktion der Speicheldrüsen verantwortlich gemacht werden, sind die beschriebenen Erscheinungen Folge der Schädigung der Zellmembran durch strahleninduzierte Radikalbildung, was zur dualen Target-Theorie führte, die eine Schädigung von DNA und Zellmembranen gleichermaßen annimmt.

1.1.3 Einsatz von Chemotherapie in der Radiotherapie

Wie bereits in Abschnitt 1.1 erwähnt, werden in der Strahlentherapie häufig Chemotherapeutika simultan während der Bestrahlung, d.h. zur lokalen Wirkungsverstärkung („Radiosensibilisierung“), eingesetzt. Die lokale Kombinationswirkung ist dann größer als die einfache Addition der Einzeleffekte (überadditive Wirkung, Schlagwort: $1 + 1 = 2,5$). Um diesen über- (supra) additiven Effekt zu erreichen, müssen die Zytostatika in bestimmten Zeitabständen zu der täglichen Bestrahlungsfraction (abhängig vom Wirkmechanismus der jeweiligen Substanz) während der Strahlentherapiesserie (sog. simultane RCXT) appliziert

werden [30]. Neuere Studien dokumentieren, dass bei der primären als auch der postoperativen Radiotherapie die Kombination aus Strahlenbehandlung und simultaner Chemotherapie der alleinigen Bestrahlung in Bezug auf die Rezidivfreiheit überlegen ist [25,39,49]. Sie kommt daher für eine wachsende Anzahl an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren routinemäßig zur Anwendung.

Aus der großen Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika wird häufig Cisplatin simultan zur Radiotherapie eingesetzt [39,96] In der Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren wird es derzeit als der Goldstandard bezeichnet [4,76,13].

1.1.4 Eigenschaften und Wirkungsweise von Cisplatin

Obgleich Cisplatin den Stellenwert eines gut untersuchten Chemotherapeutikums hat, ist die genaue Erforschung zugrunde liegender Mechanismen seiner Wirkung auf gesundes Gewebe noch nicht abgeschlossen. Die Applikation von Cisplatin erfolgt immer intravenös und hat einen Plasmaprotein-Bindungsanteil von über 90%. Zum größten Teil wird das Medikament renal ausgeschieden. Beim Erreichen einer Zelle zeigt Cisplatin keine Selektivität, es diffundiert durch die Zellmembran und kann sich dort temporär anreichern. Seine Halbwertszeit in der Haut liegt z.B. bei über 30 Tagen [96]. Im Zellinneren kommt es zur Hydrolyse des Cisplatinmoleküls, welches dann als Aquaplatin(II)-Komplex die Fähigkeit hat, mit den Basen eines DNA-Moleküls zu interagieren. Am häufigsten kommt es zu Quervernetzungen innerhalb desselben DNA-Stranges, als sog. Platin-DNA-Addukte oder „cross-linking“ [65,76]. Daraus folgt unter anderem eine zellzyklusspezifische G1-/S-Phase-Hemmung der Transkription und DNA-Replikation teilungsaktiver Zellen. Letztendlich führt der gesetzte Schaden über einen noch nicht vollständig verstandenen Signalweg zum programmierten Zelltod, der Apoptose. Der Aquaplatin-Komplex reagiert auch mit einer Reihe von anderen intrazellulären Komponenten, wie Glutathion, Mitochondrien und Zellmembranen. Gegenwärtig sieht man die Platin-DNA-Addukte als die wichtigsten Verursacher der Zytotoxizität von Cisplatin [96].

Die Verwendung von Cisplatin unterliegt strengen Indikationsstellungen, da es eine Reihe von Nebenwirkungen, akute wie chronische verursachen kann [25]. Häufig in der Literatur beschriebene Nebenwirkungen einer Chemotherapie mit Cisplatin sind Nieren-, Knochenmark-, Innenohr-, periphere sowie zentrale Nervenschädigungen [65,82,96]. Zu den akuten Begleiteffekten gehören Enteritis, Emesis und Mukositis.

Die Entzündung der Mundschleimhaut wurde beispielsweise bei einem Viertel aller Patienten, die Cisplatin als Chemotherapie zur Behandlung ihres Krebsleidens erhielten, diagnostiziert [39]. Sowohl für die Ototoxizität als auch Nephrotoxizität wird eine Schädigung durch freie Radikale angenommen [82]. Hierbei auftretende reaktive Sauerstoffradikale, die mit Teilen der Zellmembran reagieren, werden erwähnt. In anderen, kürzlich veröffentlichten Studien konnte ein Absinken der Aquaporinkanäle in den geschädigten Zellen der Niere gemessen werden, was auf eine cisplatininduzierte Hemmung der Proteinbiosynthese zurückgeführt wurde [52,59].

1.1.5 Auswirkungen von Chemotherapie auf die Speicheldrüsen

In nur wenigen Studien wurden bisher die durch Chemotherapie hervorgerufenen histologischen Veränderungen der Speicheldrüsengewebe von Nagetieren oder Menschen untersucht. In experimentell angelegten Untersuchungen an den großen Speicheldrüsen von Ratten, die Chemotherapeutika erhielten, wurde vermehrt die interstitielle Fibrose, eine Vakuolisierung, Schwellung und nukleare Degeneration der Acinus- und Gangzellen gefunden [81]. In Autopsien der Mundschleimhaut von Patienten, die aufgrund solider Tumoren oder hämatologischer Neoplasien mit Chemotherapie behandelt wurden, zeigten sich bei 50% der Patienten Aufweitungen des Gangsystems, zystische Deformationen im Drüsengewebe sowie eine Degeneration der Acinuszellen mit Infiltration von Entzündungszellen. Die Degeneration des Speicheldrüsengewebes wurde in den Autopsien, die weniger als zwei Wochen nach der Chemotherapie durchgeführt wurden, signifikant häufiger gefunden [61].

In der Literatur über klinische Studien findet man vereinzelt Hinweise, dass Chemotherapie die Speichelproduktion während der Behandlung verändern kann. Die gefundenen Ergebnisse weichen jedoch voneinander ab. Derzeit wird nur allgemein angenommen, dass Chemotherapeutika die Speicheldrüsen und deren Funktion negativ beeinflussen [55]. So beobachteten Harrison et al. eine signifikant niedrigere stimulierte Gesamtspeichelfließrate bei Patientinnen, die zur Behandlung von Brustkrebs eine Chemotherapie erhielten [43]. Eine irreversible Verminderung um 20% der unstimulierten Speichelfließrate wurde bei Patienten, welche aufgrund von oralen Plattenepithelkarzinomen mit Peplomycin therapiert wurden, aufgezeigt [94]. Auch registrierte man bei Patienten, denen aufgrund einer akuten Leukämie eine Chemotherapie verordnet wurde, zu Beginn der Behandlung einen Abfall der

stimulierten Speichelfließrate. Dieser normalisierte sich im Laufe der Therapie wieder [11,97]. Andere Studien fanden heraus, dass die Speichelfließrate von unstimulierten und stimulierten Gesamtspeichel während und bis zu einem Jahr nach der Chemotherapie unverändert blieben [58,75].

Zum Teil wurden qualitative Veränderungen des Speichels durch die Chemotherapie gefunden. Bei Kindern mit unterschiedlichen onkologischen Diagnosen konnte eine Abnahme des pH-Wertes im unstimulierten Gesamtspeichel während der Chemotherapie beobachtet werden [77]. Ebenfalls wurde eine signifikante Verminderung der Pufferkapazität im stimulierten Gesamtspeichel von Patienten, die infolge ihres Brust- oder Lungenkrebsleidens chemotherapeutisch behandelt wurden, festgestellt [72,86].

Problematisch für eine generelle Auswertung und Schlussfolgerung der diesbezüglich durchgeführten Untersuchungen sind die Verwendung von verschiedenen Medikamenten entsprechend der zugrunde liegenden Diagnosen mit unterschiedlichen zellulären Angriffspunkten, sowie verschiedene Testmethoden, die geringen Fallzahlen und zum Teil die kurzen Beobachtungszeiträume.

Für die Anwendung von Cisplatin existieren in Bezug auf eine Schädigung der Speicheldrüsen nur sehr wenige Publikationen. Bei einem in vitro-Experiment an serösen Speicheldrüsenzellen wurde bereits bei subtherapeutischer Konzentration eine deutliche dosisabhängige Reduktion der Funktionsfähigkeit durch das Cisplatin festgestellt [99]. Das Ausmaß des Funktionsverlustes lag im Versuch noch über dem einer simulierten Bestrahlungssituation.

Ogleich hier ein Mangel an Untersuchungen gesehen und zur Forschung angeregt wird, hat eine systematische Erarbeitung dieser Problematik bisher nicht stattgefunden [55,35,48,88]. Gleichsam verhält es sich mit Auswirkungen der kombinierten Radiochemotherapie an den Speicheldrüsen. Zu dieser Problematik ist bisher noch wenig publiziert.

1.1.6 Ziele der Untersuchung

Nach aktuellem Wissen gibt es bisher nur eine klinische Studie, die die Auswirkungen von Chemoradiotherapie im Vergleich zur Radiotherapie auf die Speicheldrüsen untersuchte [55]. In dieser Studie wurde mittels Szintigraphie der Funktionszustand der Speicheldrüsen ein Jahr nach der Therapie überprüft. Dabei

wurde ein signifikanter Unterschied der Funktion zwischen der Gruppe Patienten mit einer Radiochemotherapie (RCXT) gegenüber der Gruppe mit einer alleinigen Radiotherapie (RT) gefunden. Die Autoren nehmen an, dass es zu einem additiven Effekt durch die Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie an den Speicheldrüsen kam. Sullivan et al. beschreiben histopathologische Veränderungen an Speicheldrüsen nach Chemoradiotherapie [91]. Diese wurden in ihrer Ausprägung allerdings nicht mit denen einer alleinigen Radiotherapie verglichen.

Man ist der Annahme, dass sich die Wirkungen von Cisplatin und ionisierender Bestrahlung auf den Tumor bei kombinierter Anwendung synergistisch supra-additiv und additiv verstärken. Cisplatin wird dem entsprechend als Radiosensitizer charakterisiert [4]. Diese Bezeichnung soll die Fähigkeit ausdrücken, die Reparaturmechanismen der DNA zu hemmen, nachdem ein strahleninduzierter Schaden entstanden ist [65]. Die höchste Wirkung entfaltet Cisplatin, wenn zum Zeitpunkt der Bestrahlung eine maximale Verfügbarkeit besteht [87].

Bekannt ist somit allgemein, dass die Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich Ungleichgewichte und Störungen im Tumor wie auch im Normalgewebe verursacht. Ob dies auch stärker die Speicheldrüsenfunktion im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie hemmt, ist bisher kaum systematisch untersucht. In der Literatur zeigen die Nebenwirkungen einer alleinigen Chemotherapie auf die Speicheldrüsen eine große Varianz und lassen, wie oben genannt, keine eindeutigen Rückschlüsse zu. Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist es, die Auswirkung der simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin auf den Funktionsverlust der Gll. parotidae zu untersuchen und mit den Ergebnissen einer alleinigen Radiotherapie zu vergleichen. Hierfür wurde eine etablierte Methode der Speichelflussmessung und der Bestimmung der Speichelqualität eingesetzt. Neu im Vergleich zu anderen Untersuchungen ist dabei die Beachtung der allgemeinen Dosis-Wirkungsbeziehung der Gl. parotis.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die klinischen Daten der Untersuchung wurden an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie gesammelt. Eine Beteiligung an der Studie erfolgte nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung der Patienten auf freiwilliger Basis. In die Auswertung wurden Patienten mit Plattenepithel- oder Adenokarzinomen im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2003 bis Juni 2007 an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in der Klinik für Strahlentherapie behandelt wurden. Alle Therapien wurden nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aus dem Jahre 2000 durchgeführt. Anhand der therapeutisch erforderlichen Maßnahmen konnten die Patienten in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Zum einen erhielten Patienten eine alleinige oder adjuvante Radiotherapie. Diese Gruppe wird im Weiteren als Kontrollgruppe oder RT-Gruppe bezeichnet. Bei Vorliegen besonderer tumorspezifischer Kriterien (Hochrisikosituation) benötigten Patienten zur alleinigen oder adjuvanten Radiotherapie noch eine simultane Chemotherapie. Diese Patientengruppe wurde Versuchsgruppe oder RCXT-Gruppe genannt. Die Zusammensetzung der Gruppen erfolgte demnach nicht randomisiert und anhand der zugeordneten Tumorbehandlung. Es wurde versucht, nur compliante, motivierte Patienten in die Untersuchung aufzunehmen, da der Vergleich über einen Zeitraum von > 1 Jahr angestrebt wurde.

2.1.1 Operative Behandlung prae radiationem

Entsprechend den Empfehlungen der AWMF-S2 erhielten die Patienten die erforderlichen Staging-Untersuchungen. War anhand dieser Befunde eine kurative Resektion des Primärtumors und der zervikalen Lymphknoten möglich, so wurde chirurgisch vorgegangen. Die Patienten wurden in den Kliniken für Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen und für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg oder in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen des Martha-Maria-Krankenhauses Halle-Dölau GmbH operiert. Neben der Entfernung des Primärtumors, beinhaltete der chirurgische Eingriff eine funktionelle bzw. radikale Neck dissection in Abhängigkeit des Lymphknoten-stagings. Alle Operationspräparate wurden von den örtlichen pathologischen

Instituten aufgearbeitet. Bei makroskopischer und mikroskopischer Tumorfreiheit der Schnittränder war eine vollständige Resektion (R0) erreicht worden. Lag an den Schnitträndern mikroskopisch ein Befall vor, so wurde dies als R1-Resektion beschrieben. Der Verbleib von makroskopisch sichtbaren Tumorresten kennzeichnete die R2-Resektion. Bei allen in unsere Untersuchung einbezogenen Patienten konnte nach Operation eine R1- oder R0- Resektionssituation diagnostiziert werden.

2.1.2 Strahlentherapie

2.1.3 Zielvolumina und Dosierung

Die Begriffsdefinition der Volumenkonzepte basiert auf dem International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)–Report Nr. 50 [1].

Hier wird der makroskopische Tumor als Gross Tumor Volume (GTV) bezeichnet. Das GTV ist umgeben von einer Infiltrationszone, dem Clinical Target Volume (CTV). In diesem Bereich können Tumorzellen noch mikroskopisch nachweisbar sein. Um auf dieses zu bestrahlende Volumen eine ausreichende Dosis zu applizieren, wird ein weiterer Sicherheitsraum, das Planning Target Volume (PTV), eingeplant.

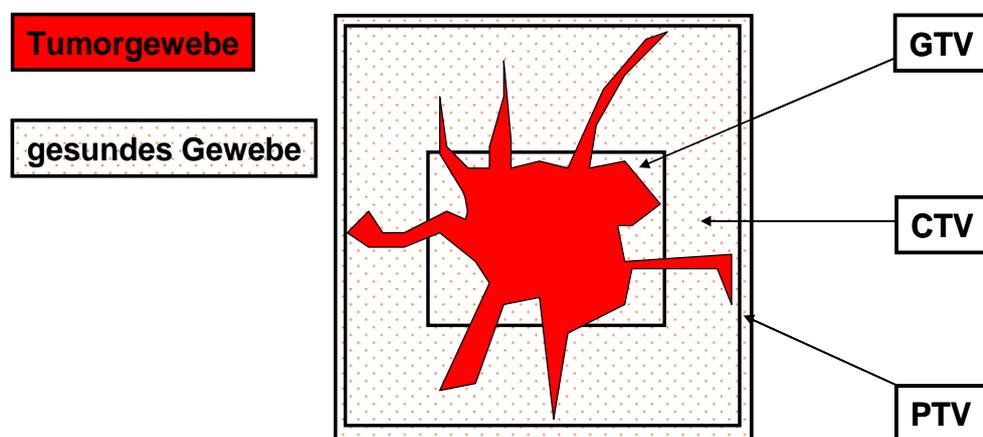


Abb.7: Volumendefinition nach ICRU Report Nr. 50

Bestrahlt wurden prinzipiell die Primärtumorregion und die beidseitigen zervikalen und supraklavikulären Lymphabstromgebiete. Als CTV wurde ein Volumen mit einem Sicherheitsabstand von 0,5 bis einem Zentimeter um die primäre Tumorregion einschließlich makroskopisch oder histopathologisch veränderte Lymphknoten definiert. Das PTV schloss das CTV ein, es beinhaltete die mikroskopisch-pathologisch nicht befallenen Lymphknoten (pN0) und weiter entfernt

liegende Abstromgebiete mit niedrigem Risiko für eine Metastasierung. Ein Sicherheitssaum von ein bis zwei Zentimetern (an Risikostrukturen auch geringer) wurde dabei zusätzlich belassen. Die Angaben für die Dosierung basierten auf einem Referenzpunkt im PTV in Anlehnung an die Bedingungen des ICRU-Report 62 [2]. Die Maximaldosis sollte die Referenzdosis innerhalb eines Intervalls von sieben Prozent nicht überschreiten. Andererseits sollte eine das PTV vollständig einschließende Dosis mindestens 95% der Referenzdosis betragen.

2.1.4 Bestrahlungstechnik

Alle Patienten wurden mittels isozentrischer Techniken am Linearbeschleuniger bestrahlt. Es wurden ausschließlich 8 bis 12 konformale Stehfelder eingesetzt, abhängig vom Sitz der Erkrankung. Dosierung und Fraktionierung entsprachen den Leitlinien. Alle Patienten erhielten vor Beginn der Therapie eine Maskenfixation und eine Computertomographie (CT) zur Therapieplanung. Die CT-Scans wurden mit einer Dicke von 5 mm im Abstand von 5 oder 10 mm angefertigt. Die Behandlungspläne wurden individuell für jeden Patienten erarbeitet (vgl. Abb.8).

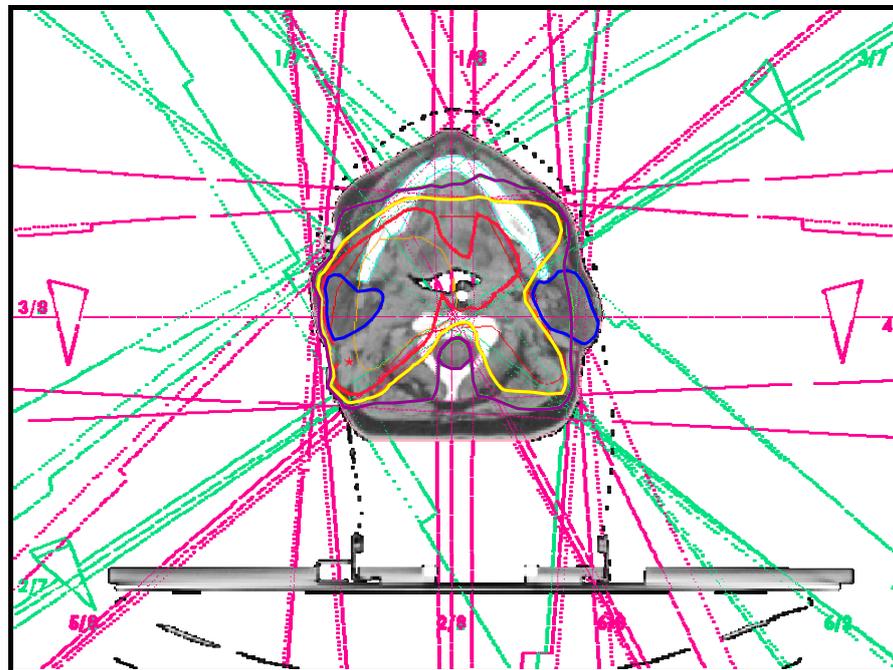


Abb.8: axialer CT-Schnitt des Planungs-CT einer 9 Felder-Bestrahlungsvariante eines Patienten mit Tonsillenkarcinom rechts. Der rot umschlossene Bereich zeigt das PTV. Die gelbe und violette Linie markieren Isodosen von 45 Gy und 35 Gy. Blau begrenzt sind die Parotiden. Zu beachten ist die unterschiedliche Einbeziehung der linken und rechten Parotis ins Strahlenfeld, sowie die Aussparung im Bereich des Rückenmarks, welches maximal bis zu einer Dosis von 42 Gy belastet werden darf.

Neben dem CTV und dem PTV wurden die Parotiden (blaue Umrandung) und die Mandibula (türkisfarbene Umrandung) auf jedem axialen Scan konturiert.

2.1.5 Therapieschemata

Bestrahlt wurde an fünf Tagen pro Woche in Einzelstrahldosen von zwei Gy bis zu einer kumulierten Dosis von circa 50 Gy innerhalb des PTV. Anschließend wurde das CTV bis zu einer Gesamtdosis von etwa 64 Gy bestrahlt.

Für Patienten der Versuchsgruppe (RCXT-Gruppe) wurde aufgrund ihres Tumorstadiums und des Lymphknotenbefalls ein erhöhtes Risiko der Rezidivbildung angenommen. Sie erhielten deshalb neben dem aufgezeigten Bestrahlungsschema simultan eine Chemotherapie. Bei ihnen wurde am 1. bis 5. und 29. bis 33. Tag der Behandlung Cisplatin in einer Dosierung von 25 mg/m² Körperoberfläche als 30 Minuten Kurzinfusion verabreicht (vgl. Abb.9).

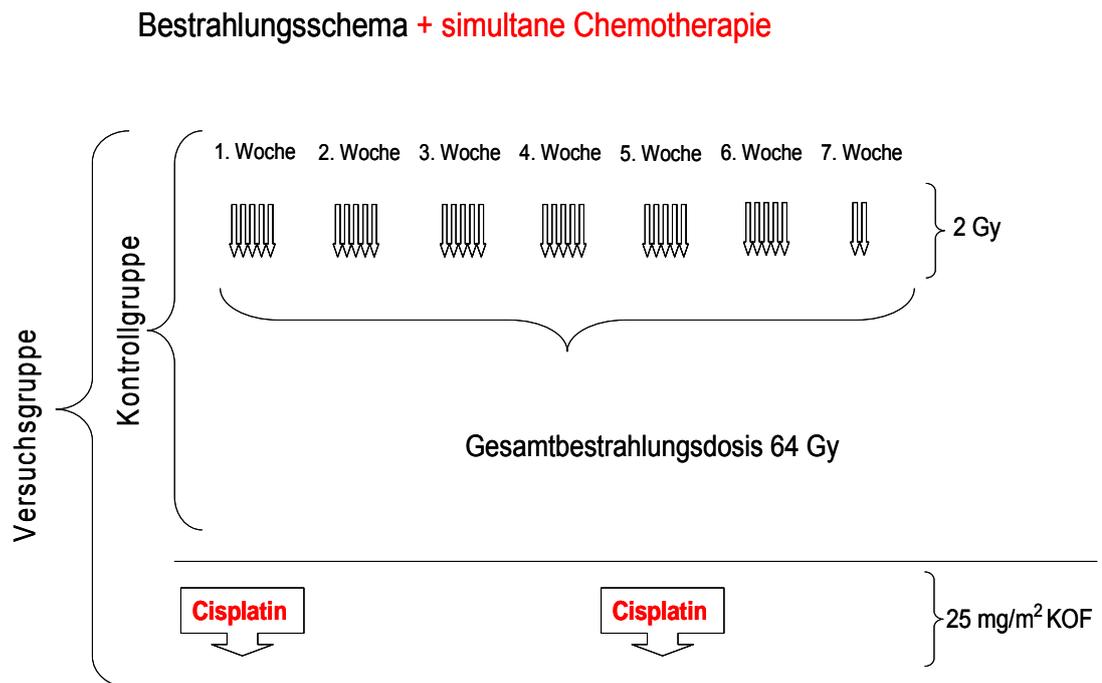


Abb.9: Therapieschemata einer Radiotherapie oder Radiochemotherapie

2.2 Methoden

Zur Erstellung der gesuchten NTCP-Kurven bzw. ihrer charakteristischen Parameter TD_{50} und m_{TD50} benötigt man:

- physikalische Daten, welche Informationen über die Strahlenbelastung des Organs liefern (biologische Schadensparameter)
- klinische Daten über den Schaden des Organs
- ein an die Daten anpassbares Modell zur Berechnung der Kurvenparameter

2.2.1 Bestimmung der stimulierten Speichelfließrate

Als Parameter des relativen Schadens der Parotiden wird allgemein das Ausmaß der Reduktion ihrer Speichelproduktivität nach der Strahlentherapie verwandt. In der vorliegenden Studie wurde die stimulierte Gesamtspeichelfließrate gemessen. Die Messungen erfolgten vor Beginn der Bestrahlung, während der 2. und 6. Bestrahlungswoche sowie 4 Wochen und 6 Monate danach. Die Speichelabnahme erfolgte immer zwischen 9.00 und 11.00 Uhr. Die Patienten wurden angehalten, eine Stunde vor der Messung nichts zu essen oder zu trinken. Unmittelbar vor der Testung wurden die Patienten gebeten, den Mund zu säubern. Danach wurde durch das Kauen einer geschmacksneutralen Paraffinkapsel (Vivadent) der Speichelfluss angeregt und der Speichel in einem Messbecher über die Zeitspanne von 5 Minuten gesammelt [23,18,9,68]. Die produzierte Speichelmenge wurde in Milliliter (ml) durch das Aufziehen in Einwegspritzen abgelesen und dokumentiert. Für die Angabe des relativen Schadens wurden die Veränderungen der prätherapeutischen zur posttherapeutischen Fließrate errechnet und in Prozent umgewandelt.

2.2.2 Bestimmung des pH-Wertes des Speichels

Die Speichelfließrate gibt Information über die quantitative Speichelproduktion. Zur Abschätzung einer qualitativen Veränderung des Speichels wurden die pH-Werte der Speichelproben bestimmt. Zu berücksichtigen ist, dass nach Attin et al. stimulierter Speichel einen basischeren pH-Wert als unstimulierter Speichel besitzt [7]. Der pH-Wert des Speichels bestimmt wesentlich den pH-Wert der Mundhöhle.

Je niedriger der Wert ist, umso geringer seine Potenz, schädliche Säuren zu neutralisieren und somit die Zähne zu schützen. Die Bestimmung des pH-Wertes erfolgte mit Hilfe eines Indikatorteststreifens (Fa. Merck). Der Teststreifen wurde mit einem Tropfen Speichel benetzt, nach fünf Minuten mittels Farbumschlag verglichen und auf einem Auswertungsmuster abgelesen [9]. Das Muster war in 0,5 pH-Schritten skaliert. Der pH-Wert wurde unmittelbar nach Abnahme der Speichelproben ermittelt, da es bei längerem Sauerstoffzutritt zu einer Alkalisierung der Probe kommt [8].

2.2.3 Bestimmung der Schadenswahrscheinlichkeit der Speicheldrüsen mittels NTCP-Modell

Wie in Abschnitt 1.1 der Einleitung bereits erwähnt, lässt sich die Auswirkung der Strahlenbelastung auf ein Organ mittels einer NTCP-Kurve abschätzen. Die NTCP-Kurve gibt keine proportionale Wiedergabe des Schadensausmaßes an. Sie informiert über das Risiko des Auftretens eines Schadens. Charakteristisches Merkmal von NTCP-Kurven ist deren sigmoidaler Verlauf zwischen der Bestrahlungswirkung und der –dosis. (Abb.10). Dabei kennzeichnet der Umkehrpunkt (TD_{50}) die Toleranzschwelle an der die Komplikationswahrscheinlichkeit 50% beträgt. Diese Stelle wird neben dem Toleranzwert durch den Anstieg m_{TD50} näher beschrieben. Sowohl die TD_{50} als auch der Anstieg m_{TD50} sind wichtige statistische Vergleichsparameter.

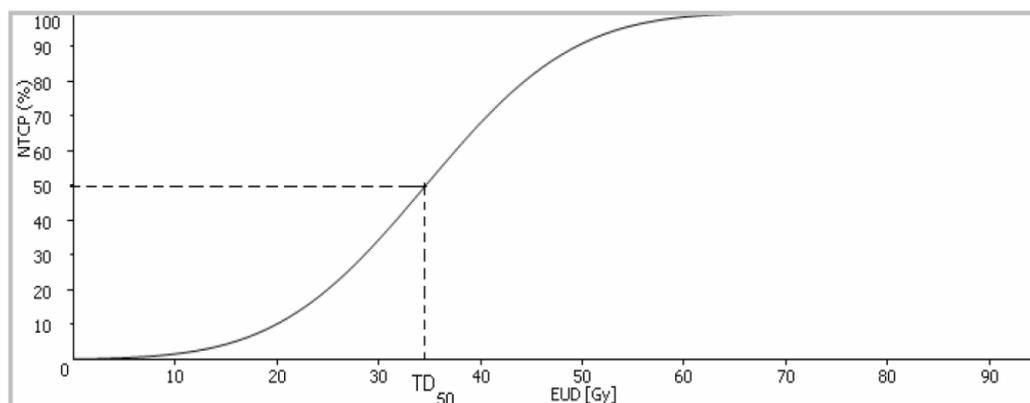


Abb.10: NTCP-Kurve mit typisch sigmoidalen Verlauf zwischen der Bestrahlungswirkung und der –dosis. Dabei kennzeichnet der Umkehrpunkt der Kurve die TD_{50} , bei der die Komplikationswahrscheinlichkeit 50% beträgt. Diese Stelle ist charakterisiert durch den Dosiswert (im Bsp. bei ca. 34 Gy) und den Anstieg m_{TD50} .

Entscheidend für die Interpretation einer NTCP-Kurve ist die Definition der Schadensschwelle. Nach der WHO ist durch die Bestrahlung an der Parotis dann

ein Schaden entstanden, wenn die stimulierte Speichelfließrate post radiationem weniger als 25% der Ausgangsmenge beträgt.

2.2.4 Bestimmung der Strahlenbelastung auf die Speicheldrüsen

Das bestrahlte Volumen der Gll. parotidae sowie die Höhe der Dosis und Dosisverteilung spielen die entscheidende Rolle in der Quantität und Qualität des entstehenden Schadens [68,79,55,66]. Dieser Zusammenhang muss bei der Überprüfung eines adjuvant zur Bestrahlung eingesetzten Medikamentes, welches das Potential besitzt, in das Strahlenfeld einbezogenes Gewebe zu schützen oder zu schädigen, beachtet werden. Mittels moderner Planungssoftware erhält man exakte Angaben über das jeweils bestrahlte Volumen und die dazu kalkulierten Dosen am Patientencomputermodell. Diese sind sehr komplex. Ein Teil ihrer Information kann modifiziert in Form eines Dosis-Volumen-Histogrammes (DVHs) aufgezeichnet werden. Ein integrales DVH gibt den prozentualen Volumenanteil an, der mindestens eine bestimmte Dosis erhält. Die Information, ob die Volumenanteile mit hoher bzw. niedriger Belastung im Zentrum oder am Rand der Organstruktur lokalisiert sind, kann an einem DVH nicht mehr abgelesen werden. Die DVHs der Parotiden sind mehrstufig. Das bedeutet, es liegt eine inhomogene Strahlenbelastung auf das Organ vor, da dieses meist sehr unterschiedlich in das bestrahlte Gebiet einbezogen ist. Eine weitere Modifikation muss vorgenommen werden, um mehrstufige DVHs sinnvoll zu vereinfachen. Lyman entwickelte hierfür einen Algorithmus, der die Information eines mehrstufigen DVHs auf ein einstufiges reduziert [63]. Damit Untersuchungen zur NTCP vergleichbarer werden, entwickelte Niemierko das sog. Equivalent Uniform Dose-Konzept, was zunächst eine komplexe Dosisverteilung in eine 2 Gy Einzeldosisverteilung transformiert [73]. Diese Dosis würde bei homogener Strahlenbelastung des Gesamtvolumens mit der gleichen Wahrscheinlichkeit zu einem Schaden am Organ führen. In Abbildung 11 charakterisiert die schwarze Linie die inhomogene Dosis-Volumen-Belastung einer Speicheldrüse entsprechend eines mehrstufigen DVHs. Die Wahrscheinlichkeit, durch die Bestrahlung einen Schaden zu erleiden, sei X. Aus einer homogenen auf das gesamte Volumen der Drüse einwirkenden Bestrahlungsdosis würde demzufolge die gleiche Komplikationswahrscheinlichkeit X resultieren.

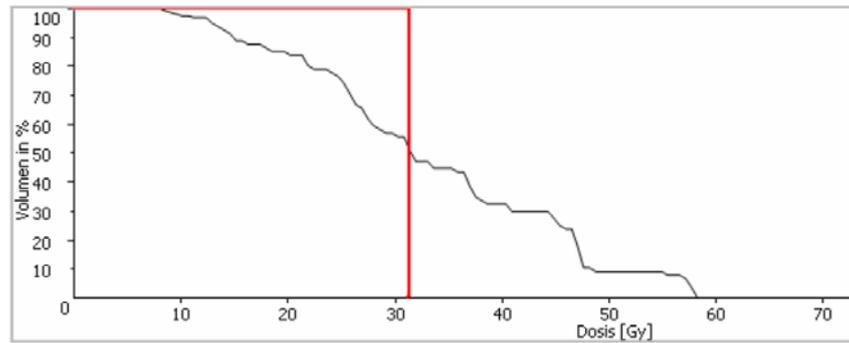


Abb.11: Umwandlung eines inhomogenen DVHs in ein homogenes DVH zur Ermittlung der Equivalent Uniform Dose. Im Beispiel wäre 32 Gy die Dosis im homogenen DVH, markiert durch die rote Linie.

Die senkrechte rote Linie entspricht einem einstufigen DVH. In Abbildung 12 ist die Informationsreduktion zur Ermittlung der Equivalent Uniform Dose (EUD) für die Gl. parotis (EUD_{Parotis}) nochmals vereinfacht schematisch dargestellt. Die exakte anatomische Verteilung der Dosisbelastung geht hierfür verloren.

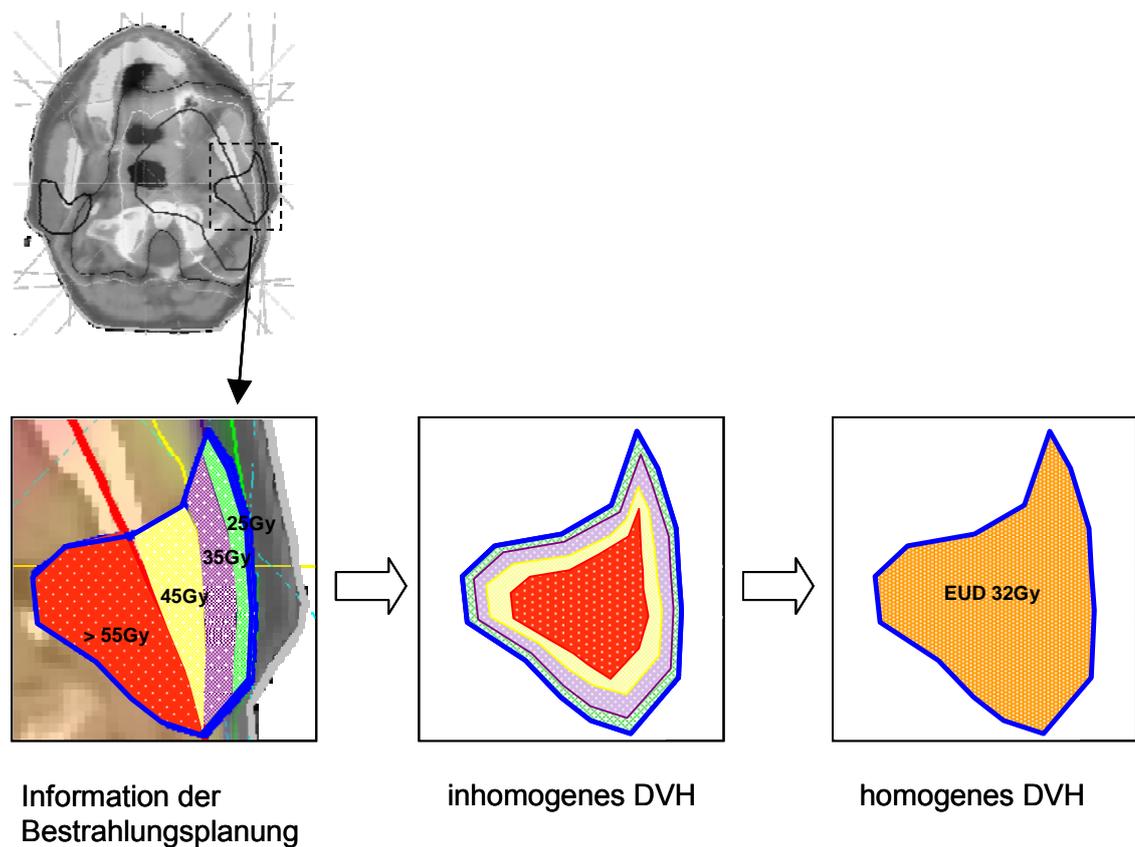


Abb.12: Informationsreduktion zur Ermittlung der EUD_{Parotis}

Entsprechend den genannten Erläuterungen wurden die DVHs aller Patienten erstellt, anhand des Reduktionsmodells vereinfacht und die EUD_{Parotis} berechnet.

2.2.5 Lyman-Modell zur Bestimmung der Parameter einer NTCP-Kurve

Für das Risikoorgan Parotis werden in der Literatur derzeit verschiedene Modelle zur Beschreibung der Dosis-Wirkungsbeziehung diskutiert [14,64,32]. Grundlage der in der vorliegenden Untersuchung durchgeführten Berechnungen zur Generierung einer NTCP-Kurve ist das auf dem Probit-Ansatz basierende phänomenologische Modell nach Lyman [62]. Das Lyman-Modell wird allgemein durch die drei Dosiswirkungsparameter TD_{50} , m_{TD50} und n charakterisiert. Zur Berechnung der TD_{50} und m_{TD50} wurde der volumenabhängige Parameter $n = 1$ gesetzt. Diese Modifikation wird als „mean dose“-Modell bezeichnet. Das Lyman-Modell basiert auf der Annahme einer Normalverteilung der Radiosensitivität, dadurch ergibt sich die Möglichkeit, den Wendepunkt der sigmoidalen Kurve als Mittelwert der kumulativen Normalverteilung F (Verteilungsfunktion der Normalverteilung f) zu betrachten (Abb.13).

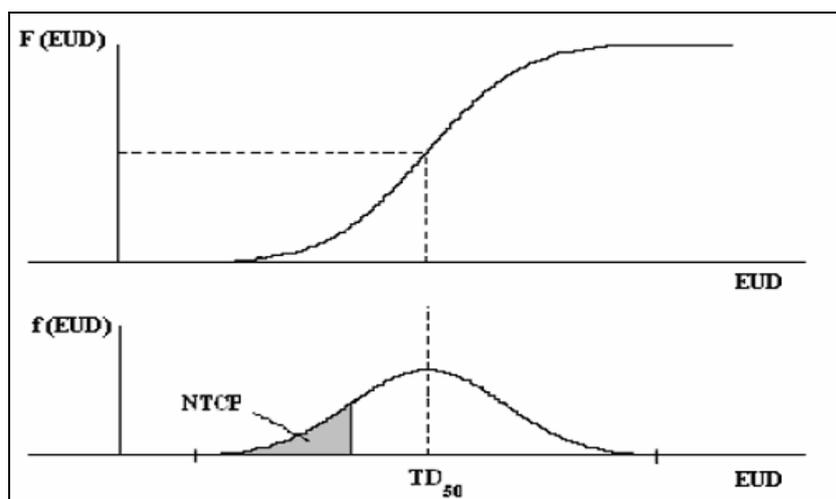


Abb.13: Sigmoidale NTCP-Kurve aus dem Probit-Ansatz nach Lyman

Das Integral der Dichtefunktion f (EUD) entspricht der gesuchten NTCP-Kurve. Damit die NTCP-Kurve eine Wahrscheinlichkeit im Intervall $[0..1]$ abbildet, gibt es die Möglichkeit die NTCP-Kurve durch die Verteilungsfunktion der Standardnormalverteilung in Abhängigkeit von zu definierendem t und x als Funktion einer EUD wiederzugeben:

$$\Phi(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{\left(-\frac{x^2}{2}\right)} dx$$

mit

$$t = \frac{EUD - TD_{50}(v)}{mTD_{50}(v)}$$

Da jede Normalverteilung durch Z-Transformation mit entsprechender Substitution in die Standardnormalverteilung überführt werden kann, ergibt sich mit TD_{50} als Mittelwert und σ als Standardabweichung vom Mittelwert:

$$NTCP = \Phi\left(\frac{EUD - TD_{50}}{\sigma(TD_{50})}\right).$$

2.3 Auswertung

Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS für Windows 12.0 verwendet. Aufgrund der Fragestellung kamen im Wesentlichen deskriptive Verfahren zur Anwendung. Als signifikant verschieden wurde ein p-Wert $< 0,05$ angesehen. Der zusätzliche Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie auf die Parotis sollte anhand von NTCP-Kurven eruiert werden. Hintergrund der Überlegung war, dass sich unter dem Einfluss eines zytotoxischen Medikamentes wie Cisplatin die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung erhöht und demzufolge eine veränderte NTCP-Kurve resultiert. Die Schätzung der Parameter TD_{50} und m_{TD50} erfolgte durch die Bestimmung des Maximums der:

Log-Likelihood-Funktion:

$$LL = \sum_{i=1}^N \{ep_i * \ln[NTCP_i(m, TD50_{mean}(V=1))] + (1 - ep_i) * \ln[1 - NTCP_i(m, TD50_{mean}(V=1))]\}$$

für binäre Verteilungen auf der Basis der NELDER-MEAD-Simplexmethode. N beschreibt die Anzahl der untersuchten Patienten und ep den biologischen Endpunkt (Schaden „ja“: $ep_i = 1$, Schaden „nein“: $ep_i = 0$). Da nur der Gesamtspeichel gemessen werden konnte, wurde aus den $EUD_{Parotis}$ der rechten und linken Parotis das arithmetische Mittel zur Berechnung verwendet. Die

Bestimmung der Konfidenzintervalle wurde mit dem Profile-Likelihood-Verfahren durchgeführt. Als iatrogen verursachte Komplikation (ep) wurde entsprechend der WHO-Klassifikation eine posttherapeutische Speichelreduktion auf $\leq 25\%$ im Vergleich zur Ausgangsspeichelflussrate vor Bestrahlung betrachtet sowie ein Abfall des pH-Wertes auf $\leq 6,5$.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

In die Untersuchung konnten 97 Patienten eingeschlossen werden. Davon wurden 36 Patienten (Versuchs- oder RCXT-Gruppe) mit einer simultanen Chemotherapie mit Cisplatin behandelt. Die Patientenverteilung in den beiden Gruppen entsprach einem Verhältnis von ungefähr zwei zu eins zugunsten der Kontrollgruppe. Die Verteilung wichtiger Patientencharakteristika ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Patientenmerkmale

| Allg. Merkmale | | Kontrollgruppe n = 61 | Versuchsgruppe n = 36 |
|---------------------------|------|--------------------------|--------------------------|
| Männer/Frauen | | 51/10 | 29/7 |
| Durchschnittsalter | | 61 | 52 |
| Altersspanne | | 39-79 | 26-72 |
| Vorbehandlung | | | |
| Operation vor Bestrahlung | | 56 (92%) | 33 (92%) |
| primäre Radiotherapie | | 5 (8%) | 3 (8%) |
| Neck dissection | | 56 (92%) | 34 (94%) |
| Tumorlokalisation | | | |
| Mundhöhle/Oropharynx | | 43 (70%) | 27 (75%) |
| Larynx/Hypopharynx | | 18 (30%) | 9 (25%) |
| Staging/ Habitus | | | |
| klin. Tumorstadium | I | 6 (10%) | 0 |
| | II | 10 (16%) | 1 (3%) |
| | III | 19 (31%) | 9 (25%) |
| | IVA | 17 (28%) | 13 (36%) |
| | IVB | 9 (15%) | 13 (36%) |
| Karnofsky-Index vor RT | 70% | 3,3% | 8,3% |
| | 80% | 24,7% | 38,9% |
| | 90% | 60% | 36,1% |
| | 100% | 12% | 16,7% |

Die Tumoren im Bereich des Unterkiefers, der Tonsillen, des weichen Gaumens, der Zunge, des Zungengrundes, des Mundbodens, des Oropharynx und der Ohrspeicheldrüsen bilden die Tumorlokalisation Mundhöhle/Oropharynx. In der Tumorlokalisation Larynx/Hypopharynx wurden die Patienten mit supraglottischen

Larynxkarzinomen, Larynxkarzinomen, Karzinomen im Hypopharynx und die zervikalen CUP-Syndrome zusammengefasst.

Die gewählten Untersuchungsgruppen konnten hinsichtlich der Verteilung nach Geschlecht, nach Tumorlokalisierung, nach chirurgischer Vorbehandlung und nach ihrem prätherapeutischen Habitus als äquivalent angesehen werden. Unterschiede bestanden in der Altersstruktur und dem Tumorstadium, weil einerseits aus einem fortgeschrittenen Tumorstadium eine Indikation zur simultanen Chemotherapie resultierte und andererseits, da mit höherem Lebensalter die Heilanzüge zur simultanen Chemotherapie aufgrund möglicher Nebenwirkungen strenger gestellt wurde und diese dann nicht gegeben war.

3.1.1 Bestrahlungsparameter und Volumina der Glandulae parotidae

Die mittlere Dosisbelastung im PTV lag für die Kontrollgruppe bei 57,9 Gy und bei der Versuchsgruppe bei 57 Gy. Für das CTV ergab sich ein Wert von 65,8 Gy bei der Kontroll- und von 65,5 Gy bei der Versuchsgruppe. Der Median der EUD_{Parotis} auf beide Parotiden betrug für die Patienten der RT-Gruppe 40,7 Gy (Mittelwert 40,6 Gy) und die Spannweite reichte von minimal 11,5 Gy bis maximal 64,2 Gy. In der RCXT-Gruppe ergab sich eine durchschnittliche EUD_{Parotis} im Median von 50,1 Gy (Mittelwert 46,7 Gy), bei einer Spannweite von minimal 22 Gy bis maximal 62 Gy.

Die Volumina der Ohrspeicheldrüsen variierten von minimal 11 cm³ bis maximal 57 cm³ in der Kontrollgruppe RT und von minimal 9 cm³ bis maximal 60 cm³ in der Versuchsgruppe RCXT. Mit Ergänzung der Perzentile 25% und 75% sind die Werte in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Bestrahlungsparameter und Volumina der Parotiden

| | Kontrollgruppe n = 61 | Versuchsgruppe n = 36 |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Quartile PTV in Gy | 55,5; 57,9; 59,9 | 56,1; 57; 60,3 |
| Quartile CTV in Gy | 64,2; 65,8; 68,5 | 64,1; 65,5; 69,6 |
| Quartile EUD_{Parotis} in Gy | 31,4; 41,3; 47,5 | 40,7; 50,1; 53,4 |
| Spannweite EUD_{Parotis} in Gy | 11,5–64,2 | 22–62 |
| Quartile Volumen Parotis in cm ³ | 25; 31; 39 | 21; 27; 33 |
| Spannweite Volumen Parotis in cm ³ | 11-57 | 9-60 |

3.1.2 Medikamenteneinnahme

Aufgrund eines Diabetes mellitus Typ 2 gaben 13/97 (13%) Patienten in der Studie an, seit länger als einem Jahr medikamentös behandelt worden zu sein, wobei 11/97 (11%) Patienten auf die Kontrollgruppe und 2/97 (2%) auf die Versuchsgruppe entfielen.

Zur Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Sinne von Arteriosklerose, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz nahmen 19/97 (19%) Patienten bereits seit einigen Jahren regelmäßig Medikamente ein, davon gehörten 15/97 (15%) Patienten der Kontrollgruppe RT und 4/97 (4%) Patienten der Versuchsgruppe RCXT an.

Die symptomatische Behandlung von akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie erfolgte vorrangig durch topische Arzneimittel. So erhielten 89/97 (92%) aller Patienten zur Prophylaxe einer Strahlenmukositis eine 5% Dexpantenollösung zum Spülen der Mundschleimhaut. Amphomoronallösung zur Verminderung von akutem Candidabefall bekamen 29/36 (81%) der Versuchsgruppe und 37/61 (61%) der Kontrollgruppe verordnet.

Aufgrund ausgeprägter Schmerzen beim Schlucken erhielten 20/36 (56%) der Patienten der RCXT-Gruppe und 17/61 (28%) der RT-Gruppe eine 2% tetracainhaltige Mundspüllösung. Als systemisch wirkende Arzneimittel wurden Antibiotika, Antidepressiva und entsprechend dem WHO-Stufenschema Analgetika verschrieben. Die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Medikamenteneinnahme

| Allgemeinerkrankungen mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme | Kontrollgruppe n = 61 | Versuchsgruppe n = 36 |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Diabetes mellitus Typ 2 | 11 (18%) | 2 (5,6%) |
| Herz-Kreislauf-Erkrankung | 15 (24,6%) | 4 (11,1%) |
| verordnete Medikamente mit systemischer Wirkung während RT | | |
| Ciprofloxacin + Metronidazol | 20 (32,8%) | 26 (72,2%) |
| Metamizol | 37 (60,6%) | 25 (69,4%) |
| Tramadol | 7 (11,5%) | 6 (16,7%) |
| Fentanyl | 15 (24,6%) | 15 (41,7%) |
| Mirtazepin | 1 (1,6%) | 5 (13,9%) |

Nach Abschluss der Bestrahlung klangen die therapiebedingten Beschwerden innerhalb weniger Wochen ab, so dass die meisten Patienten circa einen Monat nach der R(CX)T nicht mehr auf die Medikamente angewiesen waren.

3.2 Stimulierte Speichelfließrate

Von 97 Patienten konnten die Speichelwerte vor, während der 2. und 6. Behandlungswoche als auch 4 Wochen nach der Therapie ausgewertet werden. Zum Zeitpunkt von 6 Monaten nach der Bestrahlung konnten noch von 78 Patienten die Messwerte eingebracht werden. Es fehlten die Daten von 12/61 Patienten (20%) der Kontrollgruppe und 7/36 (19,4%) Patienten der Versuchsgruppe. Von diesen 19 Patienten war einer zum Untersuchungszeitpunkt bereits verstorben, die anderen hatten den Termin zur Nachkontrolle nicht eingehalten. Die mittlere stimulierte Speichelfließrate der Patienten der Kontrollgruppe vor Therapiebeginn lag bei 0,97 ml/min und in der Versuchsgruppe bei 1,19 ml/min. Die relativen Speichelfließraten der Patienten waren im Vergleich zu den prätherapeutischen Werten in beiden Gruppen signifikant im Therapieverlauf und der Nachbeobachtung gesunken (Fisher-Test $p < 0,001$), wobei sich nur in der 6. Behandlungswoche ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen errechnete (t-Test nach Student, $p < 0,05$). Die Werte aller Messzeitpunkte sind in den Tabellen 4 und 5 aufgeführt.

Tabelle 4: Mittelwerte der Speichelfließrate in ml/min mit einfachem Standardfehler

| | vor RT | 2. Bestrahlungswoche | 6. Bestrahlungswoche | 4 Wochen nach RT | 6 Monate nach RT |
|----------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|
| Kontrollgruppe n = 61 | 0,97 (0,079) | 0,59 (0,060) | 0,49 (0,055) | 0,38 (0,056) | 0,36 (0,064) |
| Versuchsgruppe n = 36 | 1,19 (0,108) | 0,70 (0,098) | 0,42 (0,058) | 0,32 (0,053) | 0,35 (0,067) |

Tabelle 5: Mittelwerte der relativen Speichelfließraten in % mit einfachem Standardfehler

| | vor RT | 2. Bestrahlungswoche | 6. Bestrahlungswoche | 4 Wochen nach RT | 6 Monate nach RT |
|----------------------------------|--------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|
| Kontrollgruppe n = 61 | 100 | 61,4 (4,6) | 53,6 (5,0) | 41,3 (4,9) | 40,3 (6,6) |
| Versuchsgruppe n = 36 | 100 | 57,5 (4,9) | 37 (4,3) | 28,2 (4,5) | 31,1 (7,3) |
| Signifikanz | | 0,57 | 0,02 | 0,05 | 0,35 |

In der 6. Bestrahlungswoche waren die relativen Speichelfließraten auf 53,6% in der Kontrollgruppe und auf 37% in der Versuchsgruppe abgefallen.

Abbildung 14 gibt einen Überblick über den Verlauf der relativen Speichelfließraten während des gesamten Untersuchungszeitraumes. In beiden Gruppen kam es zu einem deutlichen Abfall der Speichelfließraten bereits während der Strahlentherapie.

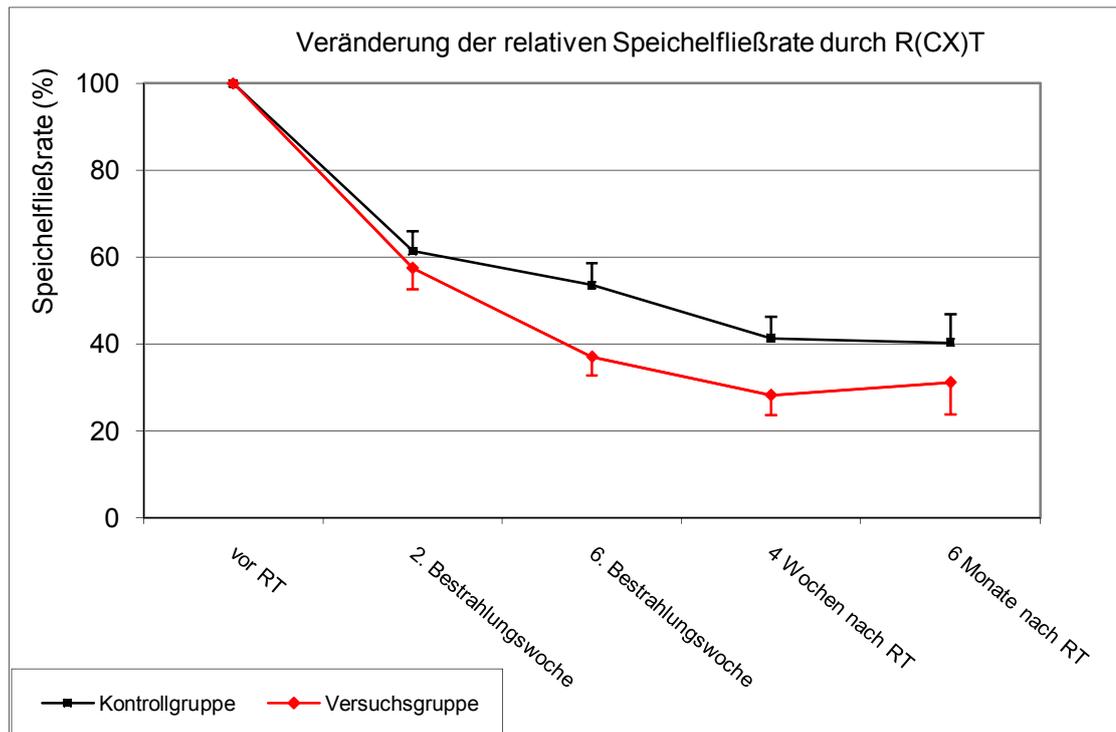


Abb.14: Veränderung der mittleren relativen Speichelfließrate mit einfachem Standardfehler über den Zeitraum der Radiotherapie bis 6 Monate danach

3.2.1 Speichelfließrate und EUD_{Parotis}

Zu beiden Untersuchungszeitpunkten post radiationem sanken mit zunehmender EUD_{Parotis} die relativen Speichelfließraten. Zwischen Speichelfließrate und EUD_{Parotis} ergab sich für die Kontrollgruppe 4 Wochen nach Abschluss der Therapie eine mittlere Korrelation ($r > 0,5$) und 6 Monate nach RT eine geringe Korrelation. Bei der Versuchsgruppe lag zum Messzeitpunkt 4 Wochen nach RT eine mittlere Korrelation und 6 Monate nach RT eine hohe Korrelation zwischen der EUD_{Parotis} und der relativen Speichelfließrate vor. Die errechneten Korrelationskoeffizienten waren allesamt hoch signifikant ($p < 0,01$). In Tabelle 6 sind die Ergebnisse nochmals eingetragen.

Tabelle 6: Korrelationskoeffizient nach Pearson (Signifikanzniveau) zwischen EUD_{Parotis} und der relativen Speichelfließrate

| | 4 Wochen nach RT | 6 Monate nach RT |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Kontrollgruppe n = 61 | -0,67 ($p < 0,001$) | -0,65 ($p < 0,001$) |
| Versuchsgruppe n = 36 | -0,46 ($p < 0,01$) | -0,72 ($p < 0,001$) |

Die relativen Speichelfließraten zur EUD_{Parotis} von den Patienten der beiden Gruppen werden nochmals in Abbildung 15 dargestellt. Der Zusammenhang von EUD_{Parotis} und relativer Speichelfließrate ist für beide Untersuchungsgruppen getrennt als lineare Regression markiert. Auffallend war die Anhäufung der Speichelwerte der Patienten mit Chemotherapie in dem Bereich der höheren Dosisbelastung und den niedrigeren relativen Speichelfließraten.

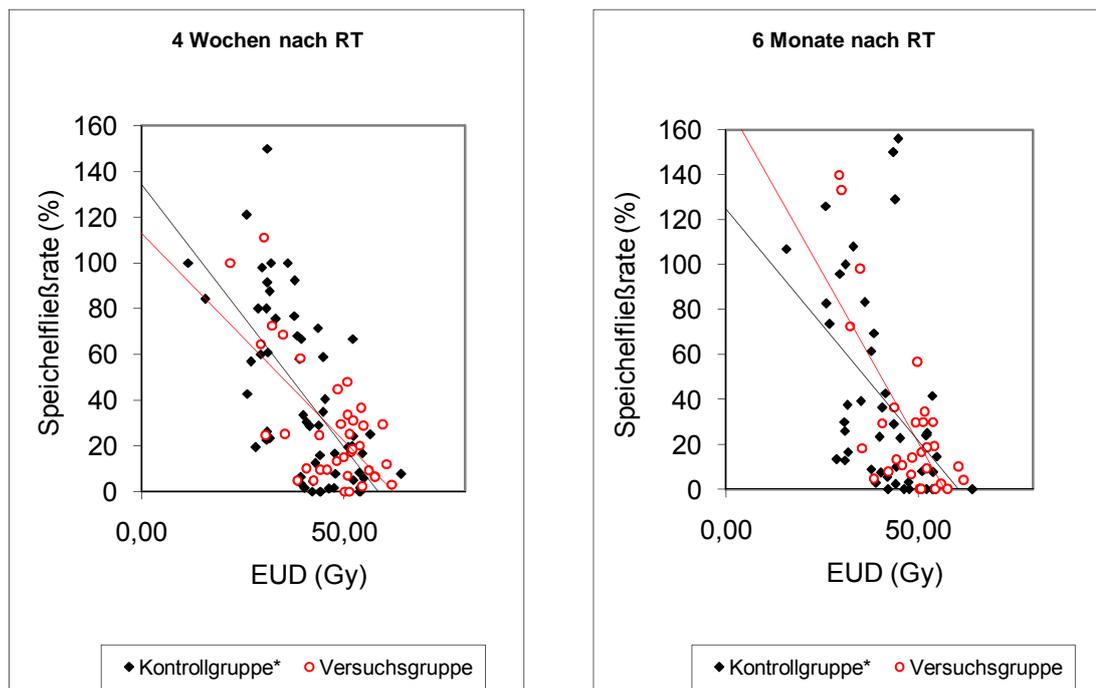


Abb.15: Das linke Bild gibt die EUD_{Parotis} zur relativen Speichelfließrate 4 Wochen und das rechte Bild 6 Monate post radiationem an.

* Drei Patienten mit rel. Werten zw. 300%-750% sind in der Abbildung nicht berücksichtigt.

Weiterhin war zu beachten, dass für drei Patienten der Kontrollgruppe die relativen Speichelwerte nicht eingetragen sind. Diese hatten nach der Strahlentherapie ein Vielfaches ihrer Ausgangswerte (relative Steigerung zwischen 300% und 750%). In der Annahme, dass die ionisierende Bestrahlung keinen positiven Effekt auf die

Speichelproduktion hatte, wurden für die weiteren Berechnungen die relativen Werte der Patienten mit einer Zunahme der Fließrate nach Therapie auf 100% gesetzt.

3.2.2 NTCP-Kurven

Aus den ermittelten relativen Speichelfließraten bzw. dem relativen Funktionsverlust (RFV) und den EUD_{Parotis} -Werten konnten die NTCP-Kurven für 4 Wochen und 6 Monate nach RT erstellt werden. Abbildung 16 zeigt exemplarisch die Ergebnisse für 4 Wochen nach Abschluss der Therapie. Als rote Punkte sind die einzelnen Werte des relativen Funktionsverlustes der Versuchsgruppe markiert. Die aus ihnen resultierende NTCP-Kurve ist die linke rote durchgezogene Kurve. Sie wird von zwei rot-gestrichelten Kurven umschlossen, die die Grenzen des 95%igen Konfidenzintervalles (KI) aufzeigen. Analog zeigen die schwarzen Punkte die Werte der Kontrollgruppe. Die durchgezogene schwarze Kurve ist die dazugehörige NTCP-Kurve mit ihren Konfidenzintervallen.

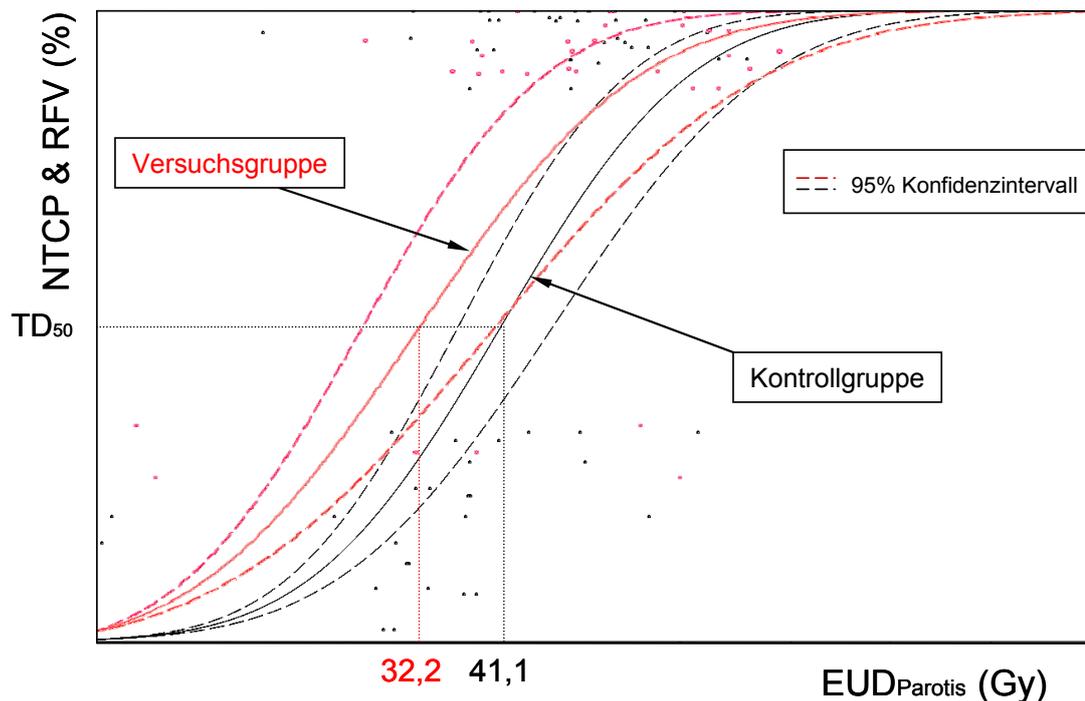


Abb.16: NTCP-Kurven für 4 Wochen nach RT mit 95% Konfidenzintervall. Die Versuchsgruppe ist rot und die Kontrollgruppe ist schwarz dargestellt.

Vier Wochen und 6 Monate nach Therapie konnte eine TD_{50} nach RCXT von 32,2 Gy (39,7 - 26,7 Gy im 95% KI) und 32,1 Gy (40,6 - 25,9 Gy im 95% KI) und nach RT von 41,1 Gy (46,3 - 36,8 Gy 95% KI) und 39,6 Gy (44,5 - 35,6 Gy im 95% KI)

ermittelt werden (vgl. Abb.17). Somit konnte eine Linksverschiebung der NTCP-Kurve in TD_{50} für die Versuchsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe eindeutig belegt werden.

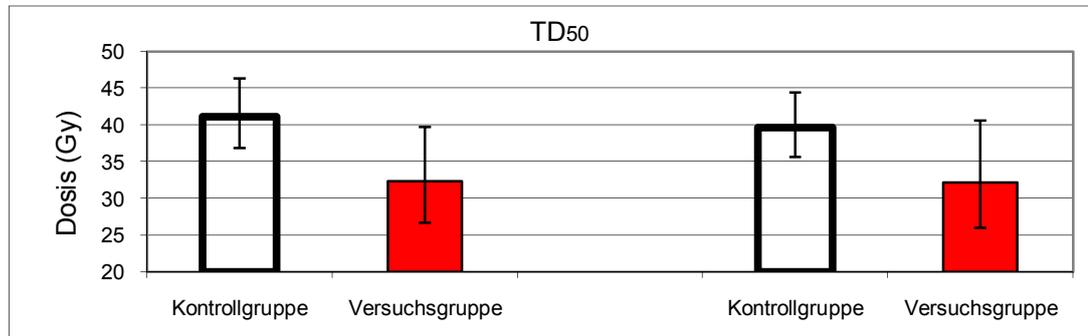


Abb.17: Linke zwei Säulen mit Darstellung der TD_{50} 4 Wochen und rechte zwei Säulen 6 Monate nach RT. Die Patientengruppe mit simultaner Chemotherapie (Säule rot) wies nach 4 Wochen einen Wert von 32,2 Gy (39,7 Gy 26,7 Gy im 95% Konfidenzintervall) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 41,1 Gy (46,3 Gy.....36,8 Gy im 95% Konfidenzintervall) auf. Für die TD_{50} errechnete sich 6 Monate nach Abschluss der Therapie ein Wert von 32,1 Gy (40,6 Gy 25,9 Gy im 95% Konfidenzintervall) bei der Versuchsgruppe, sowie von 39,6 Gy (44,5 Gy 35,6 Gy im 95% Konfidenzintervall) bei der Kontrollgruppe.

Der Anstieg m_{TD50} charakterisiert die Progredienz der Schädigung mit zunehmender Bestrahlungsdosis. Es errechnete sich 4 Wochen nach Abschluss der Therapie für die Patienten mit simultaner Chemotherapie ein Mittelwert für m_{TD50} von 0,53 (0,34 1 Konfidenzgrenze). Der Mittelwert von m_{TD50} für die Kontrollgruppe lag bei 0,36 (0,25 0,63 Konfidenzgrenze) (vgl. Abb.18).

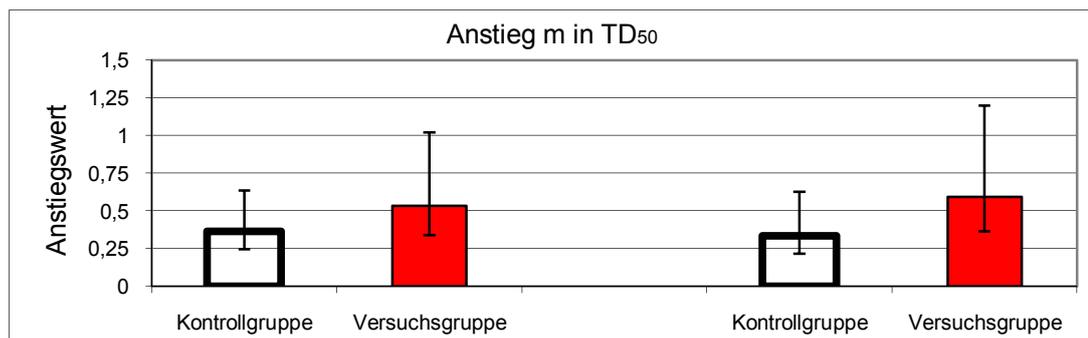


Abb.18: Linke zwei Säulen mit Darstellung des Anstiegs m_{TD50} 4 Wochen und rechte zwei Säulen 6 Monate nach RT. Die Versuchsgruppe (Säule rot) wies nach 4 Wochen ein m_{TD50} von 0,53 (0,34 1 Konfidenzgrenze) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit m_{TD50} von 0,36 (0,25 0,63 Konfidenzgrenze) auf. Für die Versuchsgruppe errechnete sich 6 Monate nach Abschluss der Therapie ein m_{TD50} von 0,59 (0,37 1,2 Konfidenzgrenze) sowie für die Kontrollgruppe ein m_{TD50} von 0,33 (0,21 0,63 Konfidenzgrenze).

Für den Untersuchungszeitpunkt von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie wurde ein Mittelwert für die RCXT-Gruppe von m_{TD50} mit 0,59 (0,37 1,2 Konfidenzgrenze) gefunden. Dem gegenüber ergab sich für die RT-Gruppe ein Mittelwert für m_{TD50} von 0,33 (0,21 0,63 Konfidenzgrenze).

Somit konnte ein erhöhter Anstieg der Kurve in TD_{50} für die Versuchsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe eindeutig belegt werden.

3.3 Speichel-pH-Wert

Die Anzahl der auswertbaren pH-Messergebnisse sank für die Untersuchungszeitpunkte erheblich. So waren 4 Wochen nach Abschluss der Therapie noch von 31/61 (51%) Patienten der RT-Gruppe und von 23/36 (64%) der RCXT-Gruppe die pH-Werte der Speichelproben auswertbar. Zum Zeitpunkt von 6 Monaten sank diese Anzahl auf 25/61 (41%) Patienten der RT-Gruppe und 20/36 (56%) der RCXT-Gruppe. Die geringe Anzahl auswertbarer Daten hatte verschiedene Ursachen. Bei Patienten mit geringem bzw. ohne Speichelfluss war mit der verwendeten Untersuchungsmethode kein pH-Wert bestimmbar. Bei Wiederholungs- bzw. Mehrfachmessungen kam es zudem mit sehr zähen bzw. stark verunreinigten, z.B. blutigen Speichelproben zu erheblichen Abweichungen der Ergebnisse. Diese Daten wurden für die Auswertung nicht verwendet. Aufgrund der starken Reduktion des Datensatzes konnten keine NTCP-Kurven für den Verlust der Speichelqualität generiert werden. Tabelle 7 und Abbildung 19 geben einen Überblick über den Verlauf des pH-Wertes während des gesamten Untersuchungszeitraumes und verdeutlichen den Abfall des pH-Wertes mit Beginn der Bestrahlung und seine Stagnation an den Messzeitpunkten post radiationem.

Tabelle 7: Angabe des pH-Wertes gemittelt mit Standardfehler für die beiden Untersuchungsgruppen

| | vor RT | 2. Bestrahlungswoche | 6. Bestrahlungswoche | 4 Wochen nach RT | 6 Monate nach RT |
|-----------------------|---------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|
| Kontrollgruppe | 8,0 (0,09) | 7,5 (0,12) | 7,5 (0,08) | 7,0 (0,19) | 7,0 (0,21) |
| Versuchsgruppe | 8,0 (0,10) | 7,3 (0,18) | 7,4 (0,15) | 6,7 (0,20) | 6,7 (0,25) |

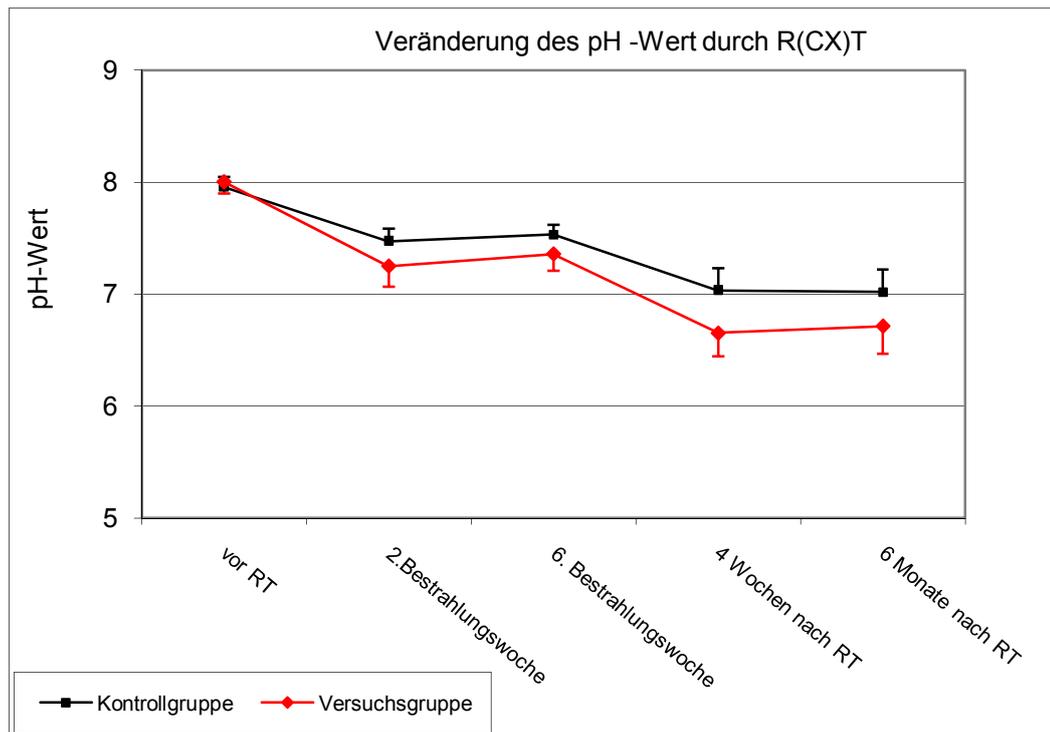


Abb.19: Veränderung der Mittelwerte des pH-Wertes über den Zeitraum der Radiotherapie und bis 6 Monate danach mit Angabe des Standardfehlers

Alle auswertbaren pH-Proben lagen vor der Radiotherapie über 6,5. Der Median errechnete sich auf 8,0 in beiden Gruppen. Nach der Radiotherapie kam es zu einem signifikanten Abfall des pH-Wertes (Friedman-Test, $p < 0,001$). Jedoch bestand zu keinem der Untersuchungszeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney U-Test, $p < 0,05$). Die Quartile der pH-Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Quartile pH-Wert (relative Anzahl unterhalb der Schadensschwelle $pH < 6,5$).

| | vor RT | 4 Wochen nach RT | 6 Monate nach RT |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|
| Kontrollgruppe | 8,0; 8,0; 8,5 (0%) | 6,0; 7,5; 8,0 (37%) | 6,0; 7,0; 8,0 (46%) |
| Versuchsgruppe | 8,0; 8,0; 8,5 (0%) | 6,0; 6,75; 7,5 (50%) | 6,0; 6,5; 8,0 (62%) |

3.3.1 pH-Wert und EUD_{Parotis}

Nach Abschluss der Bestrahlung war aus den Messergebnissen für 4 Wochen und 6 Monate nach Abschluss der Therapie ein deutlicher Zusammenhang zwischen der EUD_{Parotis} und dem pH-Wert erkennbar (vgl. Abb.20). Mit zunehmenden Dosiswerten stieg die Anzahl der geringen Speichel-pH-Werte. So ergab sich posttherapeutisch für die Kontrollgruppe zu den Untersuchungszeitpunkten eine zunehmende Azidität, die im Mittel mit einer Korrelation ($r > 0,5$) einherging. Die Versuchsgruppe zeigte einen geringen, jedoch nicht signifikanten Zusammenhang 4 Wochen nach RT und eine nur mittlere Korrelation 6 Monate nach RT. Die Korrelationskoeffizienten und ihre Wahrscheinlichkeiten sind aus Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen EUD_{Parotis} und pH-Wert.

| | 4 Wochen nach RT | 6 Monate nach RT |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Kontrollgruppe | -0,53 ($p < 0,002$) | -0,55 ($p < 0,004$) |
| Versuchsgruppe | -0,38 ($p > 0,1$) | -0,59 ($p < 0,005$) |

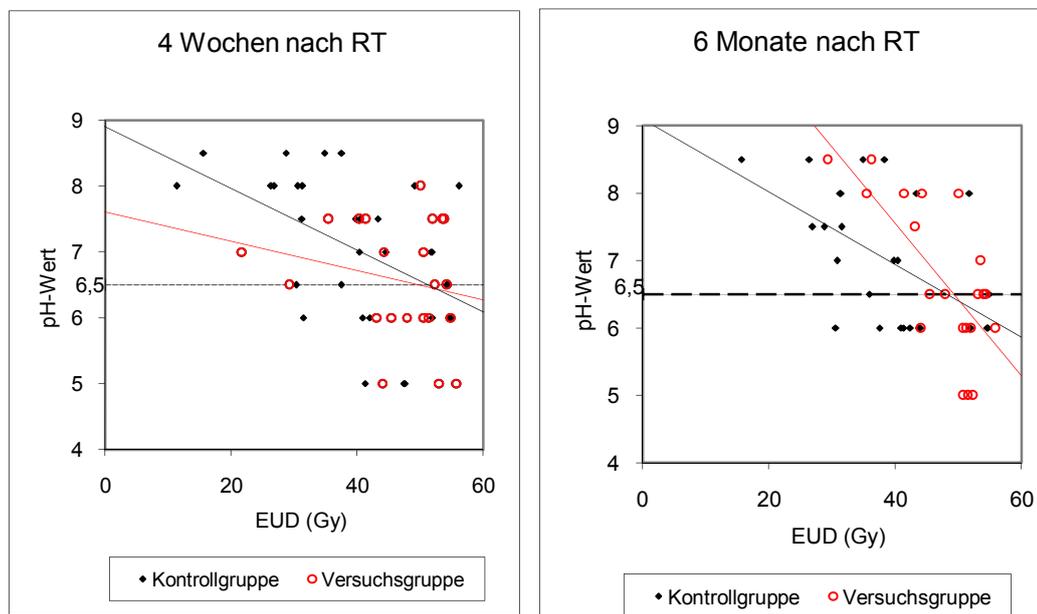


Abb.20: Zusammenhang zwischen EUD_{Parotis} und pH-Wert 4 Wochen (linkes Bild) und 6 Monate (rechtes Bild) nach Radiotherapie

4 Diskussion

4.1 Schädigung von Speicheldrüsenzellen durch Cisplatin

Infolge der technologischen Entwicklung konnte die Bestrahlungstechnik im Kopf-Hals-Bereich in den letzten Jahren erheblich verbessert werden. Mit Hilfe von dreidimensionaler Bestrahlungsplanung ist es heute teilweise möglich, die Dosisbelastung auf kritische Organe deutlich zu reduzieren. So ist die Schonung der Speicheldrüsen, insbesondere der Parotis, derzeit ein wichtiges Forschungsgebiet der Kopf-Hals-Bestrahlung, um die häufigste chronische Nebenwirkung, die Hyposalivation, zu reduzieren. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Erforschung der Dosis–Wirkungsbeziehung für die Parotis bei alleiniger Radiotherapie.

Zunehmend werden jedoch in der radioonkologischen Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren zur lokalen Wirkungsverstärkung simultan Chemotherapeutika eingesetzt. Einen besonderen Stellenwert nimmt dabei, aufgrund der langjährigen klinischen Erfahrungen, Cisplatin ein. Die bekanntesten Nebenwirkungen des Medikamentes sind Enteritis, Emesis und Mukositis. Beschrieben werden überdies Nieren-, Knochenmark-, Innenohr- sowie periphere und zentrale Nervenschädigungen. Die den Nebenwirkungen zugrunde liegenden pathomolekularen Mechanismen sind noch nicht vollständig verstanden.

Ob es bei der Anwendung einer simultanen Chemotherapie während der Bestrahlung zu einer zusätzlichen Schädigung der großen und kleinen Kopfspeicheldrüsen kommt, wurde bisher kaum untersucht. Die wenigen veröffentlichten Daten sind zudem kontrovers. Grund für die Annahme, dass Cisplatin ausreichend Potential für die Schädigung von Drüsenzellen beim Menschen besitzt, gibt ein von Yamamoto et al. durchgeführtes in vitro-Experiment [99]. Ziel der Untersuchung war es, die protektive Wirkung eines Polyphenols, welches in großen Mengen im Grünen Tee vorkommt, auf das Speicheldrüsenewebe nachzuweisen. Im Experiment wurden Zelllinien verwendet, die in ihrem Aufbau und ihrer Funktion acinösen (NS-SV-AC) und duktaalen Speicheldrüsenzellen (NS-SV-DC) entsprechen. Als eine dritte Zelllinie wurden orale Plattenepithelkarzinomzellen (OSC-2) untersucht. Um die Wirksamkeit des Polyphenols nachzuweisen, wurden Teile der Zelllinien ionisierender Strahlung ausgesetzt oder zytostatisch mit Cisplatin behandelt. Die NS-SV-AC-Zellen (acinöse Drüsenzellen) zeigten dabei eine wesentlich höhere Empfindlichkeit auf die 48h Inkubation mit Cisplatin als die beiden anderen Zelllinien. Bei einer Dosis von 5 μM

konnte nur noch bei 23,3% der acinösen Zellen, verglichen mit 65,6% der duktaalen Zellen und 64,1% der Tumorzellen eine Lebensfähigkeit mittels MTT-Assay festgestellt werden. Bei doppelter Dosis Cisplatin (10 μM) haben gar nur noch 5,3% der acinösen Speicheldrüsenzellen, 32,8% der duktaalen Speicheldrüsenzellen und 27,5% der Tumorzellen überlebt. Klinisch wären Serumkonzentrationen von 35 μM therapeutisch, allerdings mit wesentlich verkürzter Wirkdauer als im oben genannten Versuch [92]. Die Bestrahlung der Zellen zeigte folgende Ergebnisse: Nach einer Dosis von 5 Gy waren noch 72,5% der NS-SV-AC-Zellen funktionsfähig und bei 10 Gy noch 42,2%. Die Gangzellen verhielten sich radioresistenter und überlebten auch eine Dosis von 10 Gy zu über 80%. Die Karzinomzellen zeigten zu 65,5% nach einer Dosis von 5 Gy keinen messbaren Schaden und nach 10 Gy immerhin noch 56,4%. Damit reagierten die serösen Speicheldrüsenzellen sowohl auf Bestrahlung als auch auf Cisplatin signifikant sensibler als die Tumorzelllinie. Wobei die absolute Differenz zwischen den beiden Zelllinien nach Inkubation mit dem Chemotherapeutikum noch deutlich höher war als durch die ionisierende Strahlung. Der biochemische Mechanismus, welcher dem Absterben der Speichelzellen zugrunde lag, wurde nicht erörtert.

Die Wirkung von Cisplatin ist an Zellen anderer Organe besser untersucht. Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft ergeben sich für die Speicheldrüsen allenfalls Spekulationen. Eine 2001 veröffentlichte Studie untersuchte die Veränderung der Expression von Aquaporinen im Nierengewebe von Ratten, denen Cisplatin verabreicht wurde [52]. In der Untersuchung sollte überprüft werden, ob die cisplatin-induzierte Nierenfunktionsstörung (Polyurie) aus einer veränderten Konzentration von Aquaporin in den Nierenzellen resultierte. Vor allem die Bildung von AQP 3 war nach Gabe von Cisplatin deutlich reduziert. Somit schlussfolgerte man, dass die bei einer Cisplatintherapie häufig beobachtete Polyurie auch der verminderten Expression an Aquaporinen geschuldet sein kann.

Insbesondere an der basolateralen Membran der acinösen Speicheldrüsenzellen wurden große Mengen an AQP 3 und AQP 5 identifiziert [40,27]. Die Bedeutung der Aquaporine für die Funktion der Speicheldrüsen verdeutlicht ein von Delporte et al. durchgeführtes Experiment. Mit Hilfe eines viralen Vektors wurden Gene für Aquaporin in Ratten transduziert, die nachweislich einen strahleninduzierten Schaden der Speicheldrüsen aufwiesen. Nach der Übertragung des genetischen Materials verdoppelten bis verdreifachten sich die Speichelmengen der Tiere und erreichten Werte, die denen der unbestrahlten Kontrollgruppe glichen [26]. Ein ähnliches Experiment wurde später auch an Schweinen erfolgreich durchgeführt [89].

In Anlehnung an die Literatur können nun folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

1. Acinöse Speichelzellen werden in vitro bereits durch subtherapeutische Serumkonzentrationen irreversibel geschädigt.
2. Cisplatin könnte im Zusammenwirken mit ionisierender Bestrahlung die Speichelproduktion auf mindestens zwei verschiedenen Wegen reduzieren
 - a) akut, durch Hemmung der Aquaporin-Expression
 - b) chronisch, durch Stabilisierung von DNA-Strangbrüchen, was insbesondere bei Schädigung von Vorläuferzellen die Regeneration des Drüsengewebes hemmt.

4.2 Implementierung des NTCP-Modells zur Betrachtung der Dosis-Wirkungsbeziehung

Zwischen der Bestrahlungsdosis und der Schädigung von Zellverbänden besteht eine strenge, jedoch nicht lineare Korrelation. Eine Vielzahl an NTCP-Modellen beruht auf einer sigmoidalen Abhängigkeit der Wirkung zur Dosis. In mehreren Studien wurde das phänomenologische Modell nach Lyman zur Beschreibung der Schadenswahrscheinlichkeit der Parotis bereits verwendet und zeigte eine plausible Interpretation der klinischen Messergebnisse [32,79].

Während einer klinischen Bestrahlung werden die Parotiden innerhalb einer Untersuchungsgruppe nicht einheitlich bestrahlt. Folglich muss die existierende Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Untersuchung einer zusätzlichen Störgröße beachtet werden. Von der klinischen Anwendung eines Chemotherapeutikums simultan zur Bestrahlung erwartet man eine supraadditive Wirkung des Medikamentes zur effektiveren Vernichtung von Tumorzellen. Unter der Annahme, dass die Gewebe, welche von ionisierender Strahlung sowie von Chemotherapie geschädigt werden, ähnlichen Gesetzmäßigkeiten unterliegen, müsste aus der simultanen Belastung eine verstärkte Schädigung folgen. Diese gesteigerte Wirkung müsste sich in einer Veränderung der NTCP-Kurve der Parotis darstellen lassen. Zu diesem Zweck wurde in der vorliegenden Arbeit das phänomenologische Modell nach Lyman zur Bewertung der klinischen Daten implementiert.

4.3 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

4.3.1 Merkmale der Patientenauswahl

Das mittlere Erkrankungsalter für Krebserkrankungen von Mund und Rachen lag 1998 in der Bundesrepublik Deutschland nach amtlichen Angaben für Männer bei 58 Jahren und für Frauen bei 63 Jahren. An einem Larynxkarzinom erkrankten Männer und Frauen im Mittel mit 60 Jahren [85]. Der Altersdurchschnitt der vorliegenden Untersuchung lag bei 58 Jahren und ist somit repräsentativ für das Krankengut.

In den letzten Jahren wurde ein alarmierender Anstieg der Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren bei jüngeren Männern und Frauen festgestellt. Es wird davon ausgegangen, dass diese Entwicklung noch anhält [28]. Die weit reichende Altersspanne der beteiligten Patienten von 26 bis 79 Jahren auch in der vorliegenden Untersuchung spiegelt diesen Trend wieder. Männer erkrankten wesentlich häufiger an Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches. Das Verhältnis Männer zu Frauen liegt nach Angaben der Literatur zwischen 3,8 : 1 bis 10 : 1 [28]. Das Verhältnis Männer zu Frauen in der durchgeführten Studie betrug 4,7 : 1. Der Schwerpunkt der Tumorlokalisation liegt mit über 2/3 im Bereich der Mundhöhle, der Zunge und des Oropharynx. In der Arbeit lag ein Verhältnis zwischen Mundhöhle/Oropharynx zu Larynx/Hypopharynx von 72% zu 28% vor.

Risikofaktoren, die zur Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren führen, sind insbesondere das Rauchen und der übermäßige Genuss von Alkohol [17]. Diese Gewohnheiten gehen häufig einher mit einer generell ungesunden Lebensweise und nicht selten einem niedrigen sozialen Status. Insgesamt können die untersuchten Patienten in Anlehnung an die aus der Literatur verfügbaren wichtigen epidemiologischen Daten als repräsentativ für Patienten mit der Indikation zur tumortherapeutischen Kopf-Hals-Bestrahlung angesehen werden.

4.3.2 Bestrahlungsparameter und Volumina

Mit einem Mittelwert von 40,6 Gy in der Kontroll- und 46,7 Gy in der Versuchsgruppe ähneln die Werte den Angaben der Veröffentlichung von Chao et al.. Hier wurde bei Patienten mit postoperativer RT unter Verwendung von 3D-CRT eine mittlere Strahlenbelastung von 44,46 Gy angegeben [23].

Die Volumina der Parotis variierten in der Patientenauswahl der vorliegenden Arbeit von 9 cm^3 bis 60 cm^3 . Der Median lag bei 27 cm^3 in der RT-Gruppe und bei 31 cm^3 in der RCXT-Gruppe. Im Vergleich bestimmte eine niederländische Untersuchung bei 65 Patienten eine Spanne von $12,9 \text{ cm}^3$ bis $46,4 \text{ cm}^3$ mit einem Median von $26,4 \text{ cm}^3$ [80]. Volumina zwischen $19,3 \text{ cm}^3$ und $83,2 \text{ cm}^3$ wurden bei einer japanischen Studie an 33 Patienten ermittelt [74]. Folglich sind die Volumina in der Arbeit mit denen der Literatur deckend.

4.3.3 Speichelfließraten

In Anlehnung an Stratmann und Mokrys gilt für Erwachsene zwischen 18 und 70 Jahren ein Bereich der Normosalivation nach Stimulation der Speicheldrüsen von $1,0\text{-}3,5 \text{ ml/min}$ [90]. Burlage et al. ermittelten an gesunden Freiwilligen stimulierte Speichelfließraten von $0,66 \text{ ml/min}$ ($\pm 0,17 \text{ ml}$) für die Parotiden [19]. Die mittleren Speichelfließraten prae radiationem der Untersuchungsgruppen lagen bei $0,97 \text{ ml/min}$ ($s = 0,62$) und $1,19 \text{ ml/min}$ ($s = 0,65$). Unter Beachtung der Tatsache, dass bei fast 95% der Patienten die Glandulae submandibulares im Rahmen einer Neck dissection entfernt worden waren, verfügte die Mehrzahl der Patienten demnach über normale Speichelfließraten und funktionsfähige Parotiden. Es gab jedoch auch Patienten, die bereits vor der Radiotherapie unter einer Hyposalivation litten, wie aus der hohen Standardabweichung (s) ersichtlich ist. Hierfür ist anzumerken, dass nicht wenige Patienten bereits vor Therapiebeginn infolge der Grunderkrankung dehydriert waren. Die Werte der Untersuchungsgruppen vor der Bestrahlung liegen demzufolge auf normalem Niveau. Die Versuchsgruppe erreichte im Mittel allerdings einen um 23% höheren Wert.

In beiden Gruppen kam es bereits in der 2. Bestrahlungswoche zu einem signifikanten Abfall der Speichelfließraten um circa 40% gegenüber den Ausgangswerten. In vergleichbaren Studien werden zu diesem Zeitpunkt bereits Verminderungen zwischen 50% und 90% angegeben [68,18]. Allen diesen Studien ist gemein, dass als Abnahmezeitpunkte ein Intervall von etwa fünf Tagen, welches eine Gesamtdosisdifferenz von bis zu 10 Gy bedeuten kann, angegeben wird. Damit können also bereits unterschiedliche Dosierungen auf den Gll. parotideae liegen. Da die Abnahmezeitpunkte Herddosierungen im Wochenverlauf entsprechen, kann eine Schonung der Parotis durch moderne RT-Techniken, wie bei der vorliegenden Untersuchung, bereits messbar zu einer geringeren Abnahme des Speichelflusses

führen, im Gegensatz zu Untersuchungen mit Anwendung herkömmlicher RT-Techniken.

In der 6. Bestrahlungswoche sind die relativen Speichelfließraten weiter gesunken und die Werte der Kontrollgruppe liegen teilweise oberhalb denen der Literatur [68,18]. Hierfür muss beachtet werden, dass ein weites Spektrum bezüglich der Strahlenbelastung auf die Gll. parotidae in der Studie integriert wurde. Überdies wurde bei einem Teil der Patienten eine Parotis einseitig durch die neue 3D-CRT geschont. Im Vergleich mit der Studie von Beer et al., die die Belastung auf die Parotis bei einseitiger und beidseitiger Bestrahlungstherapie untersuchte, erscheinen die ermittelten Speichelfließraten plausibel [9]. Die Messung in der 6. Bestrahlungswoche erfolgte für die Patienten der RCXT-Gruppe nach der letzten Gabe von Cisplatin. Für diesen Zeitpunkt lagen die Speichelfließraten der Versuchsgruppe signifikant ($p < 0,05$) unterhalb der Kontrollgruppe. Zeitgleich existierten allerdings auch erhebliche Differenzen hinsichtlich der Einnahme von Medikamenten zur Schmerzreduktion, Stimmungsaufhellung und Antibiose. Diese Differenzen könnten auf die stärkeren Nebenwirkungen der simultanen Chemotherapie zurückgeführt werden, gleichwohl die akuten Strahlenreaktionen in den letzten Wochen der RT bei beiden Gruppen am stärksten ausgeprägt waren. So litten viele Patienten unter Übelkeit und starken Schmerzen beim Schlucken von Flüssigkeit und Nahrung. Die daraus resultierende Dehydratation kann auch erhebliche Auswirkungen auf die Speichelproduktion haben. Die signifikante Differenz der relativen Speichelfließraten könnte somit neben dem Einfluss des Cisplatins auch andere Ursachen haben. Grötz et al. schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen gar, dass die Messung der Speichelfließrate während der RT aufgrund der vielen Einflussfaktoren zu einer Beurteilung der frühen Strahlenfolgen nicht geeignet ist [42].

In der 4. Woche nach Abschluss der RT waren die Speichelfließraten nochmals weiter abgefallen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag leicht oberhalb des berechneten Signifikanzniveaus. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt waren die akuten Nebenwirkungen der RT bei der Mehrzahl der Patienten gerade abgeklungen, die Talsohle der therapiebedingten Gewichtsreduktion meist überschritten. Die relativen Speichelfließraten 6 Monate nach RT hatten sich im Vergleich zu den Werten 4 Wochen nach RT kaum verändert. Zwischen den Untersuchungsgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede und eine deutliche Erholung der Speichelproduktion konnte nicht festgestellt werden. Die Kontrollgruppe verfügte noch über durchschnittlich 40,3% ihrer Speichelfließraten

prae radiationem. Bei identischer Methodik zur Bestimmung der Speichelfließraten und vergleichbaren Belastungen der Parotiden ermittelten Chao et al. für eine Patientengruppe (n = 11) einen Wert von 38% [23].

Tabelle 10: Stimulierte Speichelfließrate in ml/min / relative Speichelfließraten in %

| Autor | vor RT | 2. Bestrahlungswoche | 6. Bestrahlungswoche | 4 Wochen nach RT | 6 Monate nach RT |
|----------------|------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|
| Kontrollgruppe | 0,97 /100% | 0,59 / 61,4% | 0,49 / 53,6% | 0,38 / 41,3% | 0,36 / 40,3% |
| Beer [9]* | 1,66 /100% | nicht angegeben | nicht angegeben | 0,28 / 16,9% | nicht angegeben |
| Beer [9]** | 1,7 /100% | nicht angegeben | nicht angegeben | 1,0 / 59% | nicht angegeben |
| Burlage [18] | - /100% | - / > 20% | nicht angegeben | nicht angegeben | nicht angegeben |
| Chao [23] | - /100% | nicht angegeben | nicht angegeben | nicht angegeben | - / 38% |
| Moller [68] | 1,64 /100% | - / 29% | 0,31 / 18% | - / 7% | 0,09 / 3% |

*beidseitige Bestrahlung der Parotiden

**einseitige Schonung einer Parotis

4.3.4 Speichelfließrate und EUD_{Parotis}

Der einfache Mittelwertvergleich ohne Beachtung der Dosis-Wirkungsbeziehung muss kritisch bewertet werden, da auch in der vorliegenden Untersuchung zu den Messzeitpunkten post radiationem hochsignifikante Korrelationen zwischen der EUD_{Parotis} und den relativen Speichelfließraten bestanden. Der Korrelationskoeffizient erreichte für die Kontrollgruppe $R = -0,67$ und $R = -0,65$. In den bereits mehrfach zitierten Untersuchungen von Chao et al. und Blanco et al. wurden Koeffizienten von $-0,68$ bis $-0,70$ gefunden [23,14]. Roesink et al. ermittelten in einer umfangreichen klinischen Studie an 72 Patienten einen Korrelationskoeffizienten von $R = -0,5$ für 6 Monate nach der RT. Die Speichelfließraten der Versuchsgruppe korrelierten in der 4. Woche nach RT nur im mittleren Maß ($R = -0,46$), was die Vermutung nahe legt, dass zu diesem Zeitpunkt noch andere entscheidende Einflussgrößen existierten, zumal sich nach 6 Monaten der Betrag des Korrelationskoeffizienten deutlich erhöht ($R = -0,72$). Folglich können die unterschiedlichen Speichelfließraten in der 6. Bestrahlungswoche und den beiden Messzeitpunkten post radiationem auch auf der Differenz der mittleren EUD_{Parotis} -Werte zwischen den beiden Gruppen beruhen.

4.3.5 NTCP-Kurven

Burlage et al. stellten im Januar 2008 ihre Ergebnisse über die protektive Wirkung von Pilocarpin auf die Parotis unter Beachtung der Dosis-Wirkungsbeziehung mit Hilfe von NTCP-Kurven vor [20]. In dieser randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie änderte sich vor allem der Anstieg der NTCP-Kurve der Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die in der Literatur beschriebenen TD_{50} -Werte der Parotis variieren von 22,5 Gy bis 40,8 Gy [83,79,32,64,23,70]. Den betrachteten Untersuchungen lagen verschiedene Studiendesigns zugrunde. Sie unterschieden sich insbesondere in den verwendeten Bestrahlungstechniken, den Parametern zur Bestimmung der Funktionsfähigkeit der Parotis, den Berechnungsmodellen und in den Zeitpunkten der Bestimmung des Schadensparameters. Tabelle 11 gibt hierfür einen Überblick.

Tabelle 11: TD_{50} -Werte der Parotis

| Autor | RT-Technik | Bestimmung der Funktionsfähigkeit | Modell | Zeitpunkt (TD_{50} in Gy) |
|-----------------|-----------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------------|
| Kontrollgruppe | 3D-CRT | Speichelfließrate | Lyman | 6 Monate (39,1 Gy) |
| Chao [23] | 3D-CRT und IMRT | Speichelfließrate | Exponential | 6 Monate (32 Gy) |
| Eisbruch [32] | IMRT | Speichelfließrate* | Lyman | 12 Monate (26 Gy) |
| Maes [64] | 3D-CRT | 99Tc-Szintigraphie | Logistische Regression | 7 Monate (22,5 Gy) |
| Münter [70] | IMRT | 99Tc-Szintigraphie | Lyman | 7 – 34 Monate (40,8 Gy) |
| Roesink [79] | 3D-CRT und IMRT | Speichelfließrate* | Lyman | 6 Monate (35 Gy) |
| Saarilahti [83] | IMRT | Speichelfließrate | Logistische Regression | 6 Monate (25,5 Gy) |

*Bestimmung der Speichelfließrate für rechte und linke Glandula parotidea erfolgten getrennt

Aufgrund der hohen Patientenzahlen ($n = 72$) verdient die Studie von Roesink et al. aus dem Jahr 2001 besondere Beachtung, zumal die verwendete separate Messung der Speichelfließraten für jede Parotis getrennt eine exaktere Diskriminierung der Dosis-Wirkungsbeziehung erlaubt (vgl. Kapitel 4.4.5). Der TD_{50} -Wert der Roesink-Studie lag mit 35 Gy nur unwesentlich niedriger als der Wert der Kontrollgruppe 6 Monate nach RT in der vorliegenden Studie mit $TD_{50} = 39,6$ Gy. Dieser Unterschied kann aus der Messung der Gesamtspeichelfließrate resultieren, da hier auch eventuelle Restmengen der anderen Speicheldrüsen den Parotiden zugesprochen werden und somit höhere Speichelfließraten resultieren. Die in den Studien ermittelte Erholung der Speichelproduktion, objektivierbar durch die

Erhöhung der TD_{50} zu nachfolgenden Messzeitpunkten, konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht festgestellt werden.

Der Vergleich der TD_{50} -Werte verdeutlicht, dass die Patienten der Kontrollgruppe sowohl 4 Wochen als auch 6 Monate nach Radiotherapie eine erheblich höhere Strahlenbelastung im Mittel um $\geq 7,5$ Gy auf die Parotiden gegenüber der Versuchsgruppe tolerierten. Eisbruch et al. hatten in ihrer Untersuchung ebenfalls Patienten mit simultaner Chemotherapie eingeschlossen und bestimmten einen gesamt TD_{50} -Wert von 26 Gy. In der Veröffentlichung ist angemerkt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Chemotherapie bestand [32]. Leider gibt die Untersuchung von Eisbruch et al. keine genauen Hinweise auf die verwendeten Chemotherapeutika und ihre Dosierung.

Aufgrund der erheblichen Streuung der Messwerte lag in der vorliegenden Untersuchung zwischen der RT-Gruppe und der RCXT-Gruppe die Irrtumswahrscheinlichkeit oberhalb 5%, allerdings ist ein deutlicher Trend der Verstärkung eines Schadens mit RCXT unter Verwendung von Cisplatin erkennbar.

Nicht allein der TD_{50} -Wert, sondern auch der Anstieg m_{TD50} unterschied sich in den Untersuchungsgruppen. Im Vergleich liegen die Werte von Roesink et al. mit $m_{TD50} = 0,46$ zwischen den Werten der RT-Gruppe mit $m_{TD50} = 0,33$ und der RCXT-Gruppe mit $m_{TD50} = 0,59$. Die Versuchsgruppe RCXT erreichte höhere Anstiegswerte, demzufolge besitzen Patienten mit simultaner Chemotherapie nicht nur eine höhere Schadenswahrscheinlichkeit, sondern die Schädigung nimmt mit steigender Dosis-Volumen-Belastung gegenüber Patienten ohne Chemotherapie in einem stärkeren Maße zu. Auch die 95%igen Konfidenzintervalle der m_{TD50} -Werte überschneiden sich, sodass die Beobachtung zwar nicht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$ angenommen werden darf, aber anhand der o.g. supraadditiven Schädigung zu vermuten wäre.

4.3.6 Speichel-pH-Wert

Infolge einer Strahlentherapie sinkt nicht nur die Quantität des Speichels, sondern es kommt auch zu einer qualitativen Verschlechterung. Der Gehalt an Elektrolyten und Proteinen verringert sich, so dass unter anderem die Puffer-, die enzymatische, die Benetzungs- und die Abwehrfunktion des Speichels reduziert sind. Diese Veränderungen führen zu einer höheren Azidität und einer Zunahme der

pathogenen Mundflora. Viele Parameter des Speichels unterliegen einer hohen interindividuellen Variabilität. Inwieweit der verringerte Wert eines Parameters pathologische Veränderungen hervorruft, ist vielfach nicht geklärt. Der pH-Wert der Mundhöhle ist unter diesem Aspekt ein vergleichsweise eindeutiger Parameter. Nach Stimulation der Speicheldrüsen liegt er bei einem gesunden Menschen über 7,0. Ein Abfallen des pH-Wertes unter 6,5 führt zur Demineralisation von Wurzelzement und freiliegenden Dentinarealen. Sollte folglich der stimulierte pH-Wert unter 6,5 liegen, muss von einer weitgehenden Demineralisation der Zähne durch den Speichel ausgegangen werden. Beer et al. ermittelten bei einer Untersuchung an Patienten mit einseitiger versus beidseitiger Strahlenbelastung auf die Parotis einen gemittelten pH-Wert von 7,8 und 7,3 vor RT sowie einen pH-Wert von 7,5 und 5,8 sechs Wochen nach RT. In der vorliegenden Untersuchung lag der Median vor RT in der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe bei pH 8,0 und sank 4 Wochen nach RT auf pH 7,5 in der Kontroll- und auf pH 6,75 in der Versuchsgruppe. Zwischen den Untersuchungsgruppen bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine signifikante Differenz (Mann-Whitney U-Test), aber ein Trend zur frühzeitigeren und stärker anhaltenden pH-Wert-Minderung in der RCXT-Gruppe.

Tabelle 12: pH-Wert der stimulierten Speichelfließraten

| Autor | vor RT | 2. Bestrahlungswoche | 6. Bestrahlungswoche | 4 Wochen nach RT | 6 Monate nach RT |
|----------------|--------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|
| Kontrollgruppe | 8,0 | 7,5 | 7,5 | 7,0 | 7,0 |
| Beer [9]* | 7,3 | nicht angegeben | nicht angegeben | 5,8 | nicht angegeben |
| Beer [9]** | 7,8 | nicht angegeben | nicht angegeben | 7,5 | nicht angegeben |
| Moller [68] | 7,31 | nicht angegeben | 7,05 | nicht angegeben | 6,87 |

*beidseitige Bestrahlung der Parotiden

**einseitige Schonung einer Parotis

4.3.7 pH-Wert und EUD_{Parotis}

Zwischen dem pH-Wert und der EUD_{Parotis} konnte für die RT-Gruppe eine hochsignifikante Korrelation mit zunehmender Azidität bei Dosiserhöhung zu beiden Untersuchungszeitpunkten post radiationem gefunden werden. In der RCXT-Gruppe

bestand dieser Zusammenhang nur zum Untersuchungszeitpunkt 6 Monate nach RT. Die gewonnenen Daten weisen darauf hin, dass der pH-Wert sich ebenfalls dosisabhängig verändert. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die Veränderung des pH-Wertes infolge der RT durch die eindeutige Definition der Schadensschwelle und seine Dosisabhängigkeit ebenfalls einen geeigneten Untersuchungsparameter darstellt, um NTCP-Kurven für die Speicheldrüsen zu generieren. Beer et al. bestätigen indirekt in ihrer Studie diesen Zusammenhang [9]. Bedauerlicherweise sind entsprechende Korrelationskoeffizienten in der Literatur bisher nicht veröffentlicht worden.

4.4 Interpretation der Ergebnisse

Die in der Untersuchung gefundenen Ergebnisse der RT-Gruppe bestätigen die Angaben in der Literatur bei vergleichbaren Studien über die NTCP-Parotis und die Speichelfließraten. Aus den Resultaten der RCXT-Gruppe muss die in der Einleitung dargestellte Beziehung zwischen der TCP-Kurve und NTCP-Kurve für die Parotis erweitert werden. Die acinösen Zellen der Gll. parotidae sind wesentlich strahlensensibler als Karzinomzellen, folglich liegt die organspezifische NTCP-Kurve der Parotis ($NTCP_{\text{Parotis}}$) links der TCP-Kurve eines Karzinoms (TCP_{Karzinom}). Zudem führt die simultane Gabe von Cisplatin nicht nur zu einer Sensibilisierung der Tumorzellen, sondern, so die Interpretation der eigenen Ergebnisse, hat überdies auch einen negativen Einfluss auf die $NTCP_{\text{Parotis}}$. Da der therapeutische Effekt der Chemotherapie zugunsten einer höheren Tumorkontrollrate angewendet wird, können die Parotiden nicht von einer theoretischen Dosisreduktion durch die Linksverschiebung der TCP_{Karzinom} bei simultaner Chemotherapie profitieren. Hieraus ergibt sich, dass durch identische Strahlenbelastung auf die Parotiden bei Anwendung einer simultanen Chemotherapie mit einer höheren Komplikationswahrscheinlichkeit des Organs gerechnet werden muss.

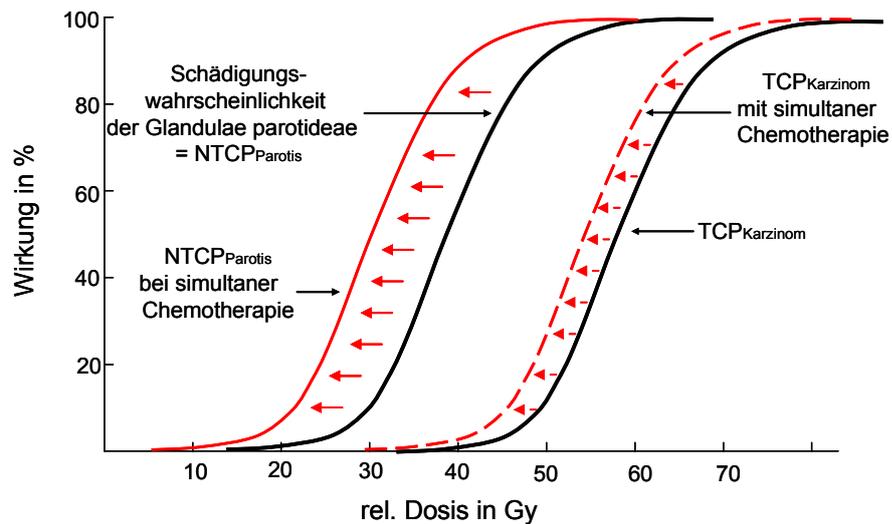


Abb.21: Verschiebung der TCP_{Karzinom} und $NTCP_{\text{Parotis}}$ durch simultane Chemotherapie

Im Gegensatz zu einer Reihe von Risikoorganen wie Rückenmark, Lunge, Herz oder auch Nieren sind die Gll. parotidaeae keine Risikoorgane erster Klasse. Dass heißt, eine Schonung ist zwar nicht lebensnotwendig, kann aber die Lebensqualität der Patienten erhalten. Im Falle einer simultanen Chemotherapie muss dabei aufgrund der gestiegenen Strahlensensibilität mit einem höheren Planungsaufwand beim Einsatz einer 3D-CRT gerechnet werden. Eine sichere Schonung der Gll. Parotidaeae gelingt allerdings nur mit dem Einsatz von IMRT. Die mit dieser Technik erreichbare Strahlenfokussierung kann die Dosisbelastung der Parotiden auf weit unter 30 Gy reduzieren.

4.5 Fehlerdiskussion

Aus dem verwendeten Studiendesign ergeben sich verschiedene Einschränkungen, welche für die Interpretation der Ergebnisse beachtet werden müssen.

4.5.1 Patientenmerkmale

Homogene Vergleichsgruppen zu erstellen, war für die vorliegende Studie aus verschiedenen Gründe nicht möglich, wobei die Unterschiede zwischen der RT- und RCXT-Gruppe relativierbar sind. So bestand zum einen eine Altersdifferenz von fast zehn Jahren. In der vorliegenden Untersuchung verfügte die im Altersdurchschnitt jüngere RCXT-Gruppe über eine höhere mittlere Speichelfließrate vor RT als die

RT-Gruppe. Innerhalb der Gruppen variierten die absoluten Speichelfließraten in einer Spannweite von über 2,5 ml/min, jedoch lagen sowohl die unteren Werte als auch die oberen Werte außerhalb eines pathologischen Bereiches, so dass dieser Fehler vernachlässigbar war. In Anlehnung an die Empfehlung der WHO über die Definition eines Schadens ließen sich die Speichelfließraten vor RT sinnvoll standardisieren und die oben genannten Abweichungen zwischen den Patienten verringern. Der Unterschied in der gemittelten Speichelfließrate prae radiationem führte eher zu einer Abschwächung der gefundenen Fließdifferenzen zwischen den Untersuchungsgruppen, da die Versuchsgruppe über eine etwas höhere Fließrate verfügte.

4.5.2 Medikamenteneinnahme

In der Kontrollgruppe waren anteilig mehr Patienten mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme aufgrund chronischer Erkrankungen. Die Medikamente wurden von den Patienten bereits seit einem Zeitraum von mindestens zwölf Monaten vor Beginn der RT eingenommen und ihre Anwendung wurde über den gesamten Untersuchungszeitraum nicht verändert. Ihr Einfluss auf die Fließraten kann damit als konstant angenommen werden und bei Anwendung der relativen Speichelfließrate vernachlässigt werden.

Infolge unterschiedlich ausgeprägter Bestrahlungsnebenwirkungen erfolgte eine individuelle medikamentöse Supportivtherapie, insbesondere bezüglich der Verordnung des Antidepressivum Mirtazepin und dem Analgetikum Fentanyl. Dadurch war ein Ungleichgewicht zwischen den Gruppen entstanden. Der zur Stimmungsaufhellung verordnete Wirkstoff Mirtazepin gehört in die Stoffklasse der selektiven Serotoninrückaufnahmehemmer. Im Gegensatz zu den klassischen trizyklischen Antidepressiva konnte für diese Stoffklasse bisher keine Reduktion der Speichelfließrate ermittelt werden [47]. Fentanyl gehört in die Stoffklasse der Opiode. Opiode, insbesondere Morphin, verursachen bekanntermaßen Mundtrockenheit [88]. In einer Veröffentlichung von Morita et al. aus dem Jahr 2005 konnte eine signifikante Reduktion der subjektiven Mundtrockenheit bei Patienten, die aufgrund eines Morphindeliriums auf eine Fentanylbehandlung umgestellt worden sind, ermittelt werden [69]. Auf einer Skala von 0 = keine Mundtrockenheit bis 4 = extreme Mundtrockenheit wurde ein durchschnittlicher Wert von 0,25 erreicht. Eine Korrelation zwischen der subjektiven Mundtrockenheit und den objektiven Speichelfließparametern existiert jedoch bekanntermaßen nicht. In der

vorliegenden Untersuchung wurde Fentanyl als transdermales Schmerzplaster eingesetzt. Bei dieser Anwendung werden nur geringe Nebenwirkungen erwartet. Falls daher ein negativer Einfluss auf die Speicheldrüsenfunktion bestand, müsste dieser moderat ausfallen. Sechs Monate nach RT nahm kein Patient der Untersuchung mehr eines der Medikamente ein, so dass dieser Messzeitpunkt im Wesentlichen von möglichen Interaktionen bereinigt war und somit die Differenzen zwischen den Gruppen am Wahrscheinlichsten dem Cisplatin zugeschrieben werden können.

4.5.3 Bestimmung der Dosis-Volumenbelastung

Die wichtigsten Einflussgrößen auf die Schädigung der Parotis sind das bestrahlte Volumen und die darauf eingetroffene Strahlendosis. Dieser Zusammenhang konnte mit hoher Signifikanz auch in der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden. In der Untersuchung konnte jedoch die exakte räumliche Verteilung der Dosis im Volumen der Drüse nicht erhoben werden. Konings et al. konnten 2005 in einer tierexperimentellen Studie aufzeigen, dass aus einer inhomogenen Belastung von oberem und unterem Pol der Gll. parotidae durchaus Unterschiede in der verbleibenden Funktionsfähigkeit resultieren können [54]. In den untersuchten Patientengruppen bestand eine annähernd äquivalente Dominanz der Karzinome im Bereich des Oropharynx und der Mundhöhle. Bestrahlungspläne dieser Karzinomlokalisationen ähneln sich bezüglich der Dosis-Volumenverteilung auf die Parotiden. Die Störgröße infolge der Modifikation der Dosis-Volumenverteilung ist somit beim Vergleich beider Untersuchungsgruppen zu vernachlässigen.

Einige Behandlungspläne wiesen größere Unterschiede in der Dosis-Volumenbelastung zwischen der jeweils linken und rechten Parotis auf. (Vgl. Abb.6 und 8). In solchen Fällen ist es möglicherweise unvorteilhaft, die Gesamtspeichelmenge als die Summe zweier gleich großer Summanden anzunehmen. Unter der Annahme einer strengen Dosis-Volumen-Beziehung wird die geringer bestrahlte Drüse einen höheren Beitrag zur Gesamtspeichelproduktion einnehmen. Die in der Arbeit gewählte Bestimmung der Speichelfließraten basierte auf der vereinfachten Betrachtung der Parotiden als singuläres Organ. Dabei wird die Gesamtbelastung beider Drüsen der Gesamtspeichelfließrate gegenübergestellt. Bei geringen Abweichungen der Dosis zwischen linker und rechter Parotis, wie dies bei der 2D-Bestrahlungsplanung der Fall war, erscheint diese Vereinfachung plausibel. Neue Bestrahlungstechniken verfolgen das Ziel, gegebenenfalls eine

Drüse einseitig zu schonen und die Belastung auf der anderen Seite in Kauf zu nehmen [23,60,31]. Dadurch können sich extreme Unterschiede der Dosisbelastung beider Drüsen ergeben. Aus ethischen Gesichtspunkten war es im Verlauf der Untersuchung nicht zu verantworten, im gesamten Patientenkollektiv die Entwicklungen der Planungstechnik zu ignorieren und beide Speicheldrüsen unverändert stark zu belasten. So lagen bei 30 (49%) Patienten der RT-Gruppe und 22 (61%) Patienten der RCXT-Gruppe Dosisdifferenzen > 9 Gy zwischen den beiden Parotiden vor. Um das Studiendesign beizubehalten, wurde entschieden, diese Störgröße in der Auswertung mit Hilfe einer Fallunterscheidung zu reduzieren und diese in die Auswertungssoftware zu integrieren.

4.5.4 Bestrahlungsparameter und Volumina

Der Median der mittleren EUD_{Parotis} sowie Parotisivolumina waren zwischen den Untersuchungsgruppen verschieden. Zudem umfasste die RT-Gruppe fast die doppelte Anzahl an Patienten. Deshalb ist ein Vergleich der Mittelwerte für die im direkten Zusammenhang stehenden Parameter, wie Speichelfließrate und Bestrahlungsdosis, kritisch zu bewerten. Jedoch sind zur Erstellung einer NTCP-Kurve die Spannweiten der im Zusammenhang stehenden Parameter EUD_{Parotis} und Schädigungswahrscheinlichkeit, ermittelt aus der relativen Speichelfließrate, von hoher Bedeutung, um entlang des gesamten Verlaufs der Kurve über Werte zu verfügen. Die Anzahl der Patienten reduziert maßgeblich die Varianz, folglich wird der Verlauf der NTCP-Kurve mit steigender Anzahl an Patienten exakter.

4.5.5 Speichelfließrate

In der Mehrzahl der Untersuchungen haben sich die Messzeitpunkte vor der Bestrahlung sowie 4 Wochen bzw. 6 Monate nach der Bestrahlung als Vergleichsgrößen etabliert. Die Messzeitpunkte post radiationem geben dabei einen Hinweis auf die chronischen Strahlenschäden der Speicheldrüsen. Sie sind zur Bewertung der Lebensqualität bzw. der langfristigen Veränderung des oralen Milieus von übergeordneter Bedeutung. Die verwendete Methode zur Bestimmung der Speichelfließrate ist ein etabliertes und häufig genutztes Verfahren [33,29,23,22,34]. Sie ist preiswert, einfach in der Anwendung und bedeutet für den Patienten eine geringe Belastung. Sie simuliert eine physiologische Situation. Zudem findet weder eine zusätzliche Medikamenteneinnahme mit einhergehenden Nebenwirkungen, noch eine unangenehme Reizung der Mundschleimhaut statt, wie

es bei Anwendung einer Stimulation durch Pilocarpin bzw. Zitronensäure der Fall ist [55]. Das mäßige Kauen auf einem Paraffinpellet mit einem Zyklus von 50 Kaubewegungen pro Minute zeigte in Versuchen die geringste Variabilität bei der Bestimmung der Gesamtspeichelfließrate [8]. Dennoch unterliegt die Bestimmung der Speichelfließrate bei gesunden Patienten einer interindividuellen Varianz, die mit gegenwärtig angewendeten Messvorschriften kaum verringert werden kann. In den meisten Studien wird diese Schwankung zwischen 20% und 27% angegeben [19,14]. Da die Fließraten nach der Bestrahlung signifikant reduziert waren, wird der Fehler bei Berechnung der relativen Speichelreduktion jedoch verringert und ist somit vernachlässigbar.

Nachteilig wirkte sich weiterhin aus, dass der Gesamtspeichel gemessen und die ermittelten Fließraten den Ohrspeicheldrüsen zugesprochen wurden. Diese Vereinfachung fundierte auf mehreren Annahmen. Die Parotiden produzieren bei einem gesunden Erwachsenen den Hauptteil der stimulierten Gesamtspeichelmenge. Der Rest entfällt auf die kleinen Speicheldrüsen der Mundschleimhaut sowie die Glandulae sublinguales und submandibulares. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass ab einer kumulativen Gesamtdosis von 50 Gy Speicheldrüsengewebe irreversibel geschädigt wird. Bei der Bestrahlung lassen sich die kleinen Speicheldrüsen in der Mund- und Pharynxschleimhaut nur schwer schonen, da sie als Teil des mukosalen Zielvolumens anzusehen sind. Von den großen Speicheldrüsen können zumeist die Glandulae submandibulares ebenfalls nicht geschont werden, da sie als Teil der Lymphknoten des Levels I anzusehen sind bzw. in mitten des Levels I liegen, der bei vielen Tumorlokalisationen mit einbezogen wird. In den meisten Fällen, in beiden Gruppen über 90%, wurden sie auch bereits während einer Neck dissektion operativ entfernt. Die Glandulae sublinguales könnten geschont werden [84]. Sie wurden aber nicht im Planungs-CT konturiert und daher nach der Bestrahlung in unserer Betrachtung ebenfalls als funktionsunfähig angesehen.

4.6 Klinische Bedeutung und Schlussfolgerungen

Die Abklärung des Einflusses eines gleichzeitig zur Radiotherapie eingesetzten Medikamentes auf die Gll. parotidae ist von hoher klinischer Relevanz. Unter der Zielsetzung einen bösartigen Tumor zu vernichten, ist es zwar von geringerer Bedeutung, ob ein Zytostatikum eine zusätzliche Schädigung auf ein nicht lebensnotwendiges Risikoorgan ausübt, jedoch hat die verbleibende Lebensqualität

einen entscheidenden Einfluss auf die primär gewählten Therapieoptionen. Deshalb versucht man seit geraumer Zeit Substanzen zu entwickeln, welche auch einen Schutz der Speicheldrüsen bewirken können. Beispielsweise konnte Amifostin (Ethyol), ein Radikalfänger auf Thiolbasis, in Experimenten seine schützende Wirkung auf verschiedene Gewebe nachweisen [16]. Der klinische Einsatz wird allerdings kontrovers diskutiert. Insbesondere die hohe Rate an temporären Nebenwirkungen und die hohen Kosten verhindert seinen routinemäßigen Einsatz. Basierend auf den Erkenntnissen der Dosis-Wirkungsbeziehung der Parotis müssen überdies die publizierten positiven klinischen Ergebnisse des Medikamentes kritisch betrachtet werden. So gibt die viel zitierte multizentrische Studie von Brizel et al. keine Hinweise auf eine exakte Diskriminierung von Dosis und Volumen auf die Speicheldrüsen [16].

Der weiter bestehende Leidensdruck der Patienten durch eine sehr quälende Mundtrockenheit sollte motivieren, weiter in klinischen Studien nach Lösungen zu suchen. Dabei sind die theoretischen Ansätze und Ideen, Gewebe vor der Bestrahlung zu schützen, längst nicht erschöpft, wie auch das in einem oberen Abschnitt von Yamamoto et al. aufgeführte Experiment zeigt [99]. Vielmehr mangelt es bisher an einheitlichen Studiendesigns, Messmethoden und Auswertungsmodellen, um die Wirkung der Stoffe klinisch zu prüfen.

Der in der Untersuchung gewählte Ansatz, NTCP-Kurven zum Vergleich der Wirksamkeit zu verwenden, bietet hierbei Vor- und Nachteile. Die Methode erlaubt durch die Integration von Dosis-Volumen-Histogrammen eine genauere Berücksichtigung strahlenphysikalischer Parameter, unterscheidet jedoch als binäres Modell per Definition nur zwischen Schaden bzw. kein Schaden. Folglich kann es nur anhand der Festlegung der Schadensschwelle Auskunft über die Höhe des Schadens geben. Zukünftig müssen in Modelle kontinuierlich erhobene Schadensparameter als Messwerte implementiert werden. Ansätze dies umzusetzen, werden an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität derzeitig unternommen.

5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu überprüfen, ob eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin den durch Strahlentherapie bereits verursachten Schaden der Parotis noch verstärkt. Dieser Aspekt sollte insbesondere unter Beachtung der Dosis–Wirkungsbeziehung geprüft werden. Hierfür war die genaue Erfassung der Strahlenbelastung auf die Gll. parotideaee aus den Daten der Dosis–Volumen–Histogramme notwendig. Zur weiteren Auswertung bot sich die Erstellung von NTCP–Kurven anhand des modifizierten Lyman–Modells an. Als Schädigungsparameter dienten dabei die Veränderungen der Speichelfließrate und des Speichel-pH-Wertes. Zur Evaluation der Fragestellung wurden die klinischen Daten von insgesamt 97 Patienten in einer prospektiven, nicht-randomisierten Studie gesammelt. Dabei umfasste die Untersuchungsgruppe mit simultaner Gabe von Cisplatin 36 und die Kontrollgruppe mit alleiniger Radiotherapie 61 Patienten. Die notwendigen Messungen erfolgten vor, während der 2. und 6. Woche der Bestrahlung sowie 4 Wochen und 6 Monate nach der Radiotherapie. Ferner wurden die Veränderungen des pH–Wertes des Speichels während des gesamten Untersuchungszeitraumes dokumentiert. Die Ergebnisse wurden deskriptiv und analytisch auf Signifikanzen untersucht.

Es konnte für die beiden Untersuchungsgruppen eine signifikante Verminderung der Speichelfließrate und des pH–Wertes durch die Strahlentherapie aufgezeigt werden. Zudem zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Funktionsverlust der Gll. parotideaee und der applizierten Strahlendosis. Jedoch wurden zusätzlich Unterschiede hinsichtlich der Schädigungswahrscheinlichkeit der Parotiden festgestellt. Es zeigte sich, dass Patienten unter einer simultanen cisplatinhaltigen Chemotherapie schon bei geringerer Strahlendosis auf die Parotiden eine höhere Schädigungswahrscheinlichkeit aufwiesen, und diese Schädigung mit zunehmender Dosis sogar verstärkt wurde. Die dafür verwendeten Speichelparameter unterlagen jedoch einer hohen interindividuellen Varianz, so dass der Untersuchungsumfang nicht für einen statistisch signifikanten Beweis genügte. Jedoch konnte im Mittel eine Verringerung der TD_{50} für eine RCXT im Vergleich zu einer alleinigen RT von circa 8 - 10 Gy belegt werden. Der zusätzlich nachgewiesene fast doppelt so steile Anstieg in der Kurve im Umkehrpunkt TD_{50} bei Anwendung einer RCXT, weist überdies auf einen überadditiven Effekt der Schädigung durch die Chemotherapie hin.

Zwischen dem pH-Wert und der EUD_{Parotis} konnte für die RT-Gruppe eine hochsignifikante Korrelation mit zunehmender Azidität bei Dosiserhöhung zu beiden Untersuchungszeitpunkten 4 Wochen und 6 Monate post radiationem gefunden werden. In der RCXT-Gruppe bestand dieser Zusammenhang nur zum Untersuchungszeitpunkt 6 Monate nach RT. Die gewonnenen Daten weisen darauf hin, dass der pH-Wert sich ebenfalls dosisabhängig verändert. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die Veränderung des pH-Wertes infolge der RT durch die eindeutige Definition einer vorhandenen Schadensschwelle und seine Dosisabhängigkeit ebenfalls einen geeigneten Untersuchungsparameter darstellt, um NTCP-Kurven für die Speicheldrüsen zu generieren. Vier Wochen und 6 Monate nach Strahlentherapie konnte für Patienten mit hoher mittlerer EUD_{Parotis} ein Absinken des pH-Wertes auf circa 6 pH ermittelt werden. Ein solch saures Mundmilieu greift das Dentin der Restbezaehlung massiv an und führt allein dadurch zu einer ausgeprägten Zahnkaries. Somit müssen Dosiswerte der Parotis im Mittel von < 30 Gy, besser < 21 Gy gefordert werden, um einen sicheren Erhalt von Zähnen auch nach einer kurativen Radiotherapie zu gewährleisten.

Der Einsatz einer Radiochemotherapie zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren verursacht somit im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie deutlich mehr Schäden an den Gll. parotidaeae. Die neuen NTCP-Kurven mit der TD_{50} von 30 Gy und einem m_{TD50} von 0,59 müssen zukünftig in der physikalischen Bestrahlungsplanung bei solchen Patienten Berücksichtigung finden. Der Einsatz moderner 3D-Techniken, wie z.B. der IMRT wird dadurch unverzichtbar, da nur diese deutliche Dosisverminderungen an den Parotiden erreichen können.

6 Literaturverzeichnis

1. International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU 50: Prescribing and Reporting Photon Beam Therapy. 1 (1993) 1-72
2. International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). 1 (1999) 1-8
3. <http://www.iarc.fr>: Zugriff 10.3.2008
4. Altundag O, Altundag K, Morandi P, Hanrahan E: Cisplatin as a radiosensitizer in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 41 (2005) 435
5. Amerongen A V, Veerman E C: Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral Dis* 8 (2002) 12-22
6. Amosson C M, Teh B S, Van T J, Uy N, Huang E, Mai W Y, Frolov A, Woo S Y, Chiu J K, Carpenter L S, Lu H H, Grant W H, III, Butler E B: Dosimetric predictors of xerostomia for head-and-neck cancer patients treated with the smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 (2003) 136-144
7. Attin T, Buchalla W, Siewert C, Hellwig E: Fluoride release/uptake of polyacid-modified resin composites (compomers) in neutral and acidic buffer solutions. *J Oral Rehabil* 26 (1999) 388-393
8. Bardow A, Moe D, Nyvad B, Nauntofte B: The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO₂. *Arch Oral Biol* 45 (2000) 1-12
9. Beer K T, Zehnder D, Lussi A, Greiner R H: Sparing of contralateral major salivary glands has a significant effect on oral health in patients treated with radical radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 178 (2002) 722-726
10. Bensadoun R J, Magne N, Marcy P Y, Demard F: Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258 (2001) 481-487
11. Bergmann O J: Alterations in oral microflora and pathogenesis of acute oral infections during remission-induction therapy in patients with acute myeloid leukaemia. *Scand J Infect Dis* 23 (1991) 355-366
12. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre J L, Greiner R H, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350 (2004) 1945-1952
13. Bernier J, Vermorken J B, Koch W M: Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol* 24 (2006) 2629-2635
14. Blanco A I, Chao K S, El N, I, Franklin G E, Zakarian K, Vicic M, Deasy J O: Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (2005) 1055-1069
15. Braaksma M M, Wijers O B, van Sornsens de Koste J R, van der E H, Schmitz P I, Nowak P J, Levendag P C: Optimisation of conformal radiation therapy by intensity modulation: cancer of the larynx and salivary gland function. *Radiother Oncol* 66 (2003) 291-302

16. Brizel D M, Wasserman T H, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, Eschwege F, Zhang J, Russell L, Oster W, Sauer R: Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 3339-3345
17. Brouha X, Tromp D, Hordijk G J, Winnubst J, De Leeuw R: Role of alcohol and smoking in diagnostic delay of head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 125 (2005) 552-556
18. Burlage F R, Coppes R P, Meertens H, Stokman M A, Vissink A: Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. *Radiother Oncol* 61 (2001) 271-274
19. Burlage F R, Pijpe J, Coppes R P, Hemels M E, Meertens H, Canrinus A, Vissink A: Variability of flow rate when collecting stimulated human parotid saliva. *Eur J Oral Sci* 113 (2005) 386-390
20. Burlage F R, Roesink J M, Kampinga H H, Coppes R P, Terhaard C, Langendijk J A, van Luijk P, Stokman M A, Vissink A: Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 (2008) 14-22
21. Chambers M S, Rosenthal D I, Weber R S: Radiation-induced xerostomia. *Head Neck* 29 (2007) 58-63
22. Chao K S: Protection of salivary function by intensity-modulated radiation therapy in patients with head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 12 (2002) 20-25
23. Chao K S, Deasy J O, Markman J, Haynie J, Perez C A, Purdy J A, Low D A: A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 (2001) 907-916
24. Cooper J S, Fu K, Marks J, Silverman S: Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (1995) 1141-1164
25. Cooper J S, Pajak T F, Forastiere A A, Jacobs J, Campbell B H, Saxman S B, Kish J A, Kim H E, Cmelak A J, Rotman M, Machtay M, Ensley J F, Chao K S, Schultz C J, Lee N, Fu K K: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350 (2004) 1937-1944
26. Delporte C, O'Connell B C, He X, Lancaster H E, O'Connell A C, Agre P, Baum B J: Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA to irradiated rat salivary glands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (1997) 3268-3273
27. Delporte C, Steinfeld S: Distribution and roles of aquaporins in salivary glands. *Biochim Biophys Acta* 1758 (2006) 1061-1070
28. Dobrossy L: Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev* 24 (2005) 9-17
29. Dumbrigue H B, Sandow P L, Nguyen K H, Humphreys-Beher M G: Salivary epidermal growth factor levels decrease in patients receiving radiation therapy to the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89 (2000) 710-716
30. Dunst J: [Postoperative simultaneous radiochemotherapy improves survival in patients with cervical carcinoma]. *Strahlenther Onkol* 176 (2000) 486-487
31. Eisbruch A, Ship J A, Martel M K, Ten Haken R K, Marsh L H, Wolf G T, Esclamado R M, Bradford C R, Terrell J E, Gebarski S S, Lichter A S: Parotid gland sparing in

- patients undergoing bilateral head and neck irradiation: techniques and early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 (1996) 469-480
32. Eisbruch A, Ten Haken R K, Kim H M, Marsh L H, Ship J A: 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* 45 (1999) 577-587
 33. Epstein J B, Emerton S, Guglietta A, Le N: Assessment of epidermal growth factor in oral secretions of patients receiving radiation therapy for cancer. *Oral Oncol* 33 (1997) 359-363
 34. Epstein J B, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis S T: The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer* 89 (2000) 2258-2265
 35. Epstein J B, Tsang A H, Warkentin D, Ship J A: The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94 (2002) 39-44
 36. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D: Head and neck cancer. *N Engl J Med* 345 (27-12-2001) 1890-1900
 37. Fox P C: Acquired salivary dysfunction. *Drugs and radiation. Ann N Y Acad Sci* 842 (1998) 132-137
 38. Frank R M, Herdly J, Philippe E: Acquired dental defects and salivary gland lesion after irradiation for carcinoma. *J Am Dent Assoc* 70 (1965) 868-883
 39. Glicksman A S, Wanebo H J, Slotman G, Liu L, Landmann C, Clark J, Zhu T C, Lohri A, Probst R: Concurrent platinum-based chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with late intensification in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 (1997) 721-729
 40. Gresz V, Kwon T H, Hurley P T, Varga G, Zelles T, Nielsen S, Case R M, Steward M C: Identification and localization of aquaporin water channels in human salivary glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281 (2001) G247-G254
 41. Grotz K A, Duschner H, Kutzner J, Thelen M, Wagner W: [New evidence for the etiology of so-called radiation caries. Proof for directed radiogenic damage of the enamel-dentin junction]. *Strahlenther Onkol* 173 (1997) 668-676
 42. Grotz K A, Henneicke-von Zepelin H H, Kohnen R, al Nawas B, Bockisch A, Kutzner J, Wustenberg P, Naser-Hijazi B, Belz G G, Wagner W: [Prospective double-blind study of prophylaxis of radioxerostomia with Coumarin/Troxerutine in patients with head and neck cancer]. *Strahlenther Onkol* 175 (1999) 397-403
 43. Harrison T, Bigler L, Tucci M, Pratt L, Malamud F, Thigpen J T, Streckfus C, Younger H: Salivary sIgA concentrations and stimulated whole saliva flow rates among women undergoing chemotherapy for breast cancer: an exploratory study. *Spec Care Dentist* 18 (1998) 109-112
 44. Herrmann T, Baumann M, Dörr W: *Klinische Strahlenbiologie : kurz und bündig.* 4.Aufl. Elsevier, München, Jena, 2006, S.33-36
 45. Holthusen H: Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden. *Strahlentherapie* 57 (1936) 254-269
 46. Huguenin P U, Taussky D, Moe K, Meister A, Baumert B, Lutolf U M, Glanzmann C: Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by

- radiotherapy: the importance of the target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (1999) 47-52
47. Hunter K D, Wilson W S: The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva. *Arch Oral Biol* 40 (1995) 983-989
 48. Jensen S B, Pedersen A M, Reibel J, Nauntofte B: Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 11 (2003) 207-225
 49. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Vaskovic Z, Tadic L: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 18 (2000) 1458-1464
 50. Jham B C, Franca E C, Oliveira R R, Santos V R, Kowalski L P, Silva Freire A R: Candida oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103 (2007) 355-358
 51. Karmiol M, Walsh R F: Dental caries after radiotherapy of the oral regions. *J Am Dent Assoc* 91 (1975) 838-845
 52. Kim S W, Lee J U, Nah M Y, Kang D G, Ahn K Y, Lee H S, Choi K C: Cisplatin decreases the abundance of aquaporin water channels in rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 12 (2001) 875-882
 53. Konings A W, Coppes R P, Vissink A: On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (2005) 1187-1194
 54. Konings A W, Cotteleer F, Faber H, van Luijk P, Meertens H, Coppes R P: Volume effects and region-dependent radiosensitivity of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (2005) 1090-1095
 55. Kosuda S, Satoh M, Yamamoto F, Uematsu M, Kusano S: Assessment of salivary gland dysfunction following chemoradiotherapy using quantitative salivary gland scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (1999) 379-384
 56. Kuhnt T, Becker A, Pigorsch S, Pelz T, Bloching M, Passmann M, Lotterer E, Hansgen G, Dunst J: Aggressive simultaneous radiochemotherapy with cisplatin and paclitaxel in combination with accelerated hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck tumors. Results of a phase I-II trial. *Strahlenther Onkol* 179 (2003) 673-681
 57. Kuhnt T, Jirsak N, Muller A C, Pelz T, Gernhardt C, Schaller H G, Janich M, Gerlach R, Dunst J: [Quantitative and qualitative investigations of salivary gland function in dependence on irradiation dose and volume for reduction of xerostomia in patients with head-and-neck cancer]. *Strahlenther Onkol* 181 (2005) 520-528
 58. Laine P, Meurman J H, Tenovu J, Murtomaa H, Lindqvist C, Pyrhonen S, Teerenhovi L: Salivary flow and composition in lymphoma patients before, during and after treatment with cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 28B (1992) 125-128
 59. Lajer H, Kristensen M, Hansen H H, Nielsen S, Frokiaer J, Ostergaard L F, Christensen S, Daugaard G, Jonassen T E: Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 56 (2005) 535-542
 60. Lin A, Kim H M, Terrell J E, Dawson L A, Ship J A, Eisbruch A: Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2003) 61-70

61. Lockhart P B, Sonis S T: Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol* 7 (1981) 1019-1025
62. Lyman J T: Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 8 (1985) S13-S19
63. Lyman J T, Wolbarst A B: Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1989) 433-436
64. Maes A, Weltens C, Flamen P, Lambin P, Bogaerts R, Liu X, Baetens J, Hermans R, Van den B W: Preservation of parotid function with uncomplicated conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 63 (2002) 203-211
65. Marcu L, van Doorn T, Olver I: Cisplatin and radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer--a review of their cooperation. *Acta Oncol* 42 (2003) 315-325
66. Marmioli L, Salvi G, Caiazza A, Di Rienzo L, Massaccesi M, Murino P, Macchia G: Dose and volume impact on radiation-induced xerostomia. *Rays* 30 (2005) 145-148
67. Maxymiw W G, Wood R E: The role of dentistry in head and neck radiation therapy. *J Can Dent Assoc* 55 (1989) 193-198
68. Moller P, Perrier M, Ozsahin M, Monnier P: A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 97 (2004) 173-189
69. Morita T, Takigawa C, Onishi H, Tajima T, Tani K, Matsubara T, Miyoshi I, Ikenaga M, Akechi T, Uchitomi Y: Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J Pain Symptom Manage* 30 (2005) 96-103
70. Munter M W, Karger C P, Hoffner S G, Hof H, Thilmann C, Rudat V, Nill S, Wannemacher M, Debus J: 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* 58 (2004) 175-184
71. Nagler R M: The enigmatic mechanism of irradiation-induced damage to the major salivary glands. *Oral Dis* 8 (2002) 141-146
72. Nasman M, Bjork O, Soderhall S, Ringden O, Dahllof G: Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy. *Pediatr Dent* 16 (1994) 217-223
73. Niemierko A: Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 24 (1997) 103-110
74. Nishimura Y, Nakamatsu K, Shibata T, Kanamori S, Koike R, Okumura M, Suzuki M: Importance of the initial volume of parotid glands in xerostomia for patients with head and neck cancers treated with IMRT. *Jpn J Clin Oncol* 35 (2005) 375-379
75. Ohrn K E, Wahlin Y B, Sjoden P O: Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Support Care Cancer* 9 (2001) 247-257
76. Ott I, Gust R: Medizinische Chemie der Platinkomplexe. *Pharm Unserer Zeit* 35 (2006) 124-133
77. Pajari U, Poikonen K, Larmas M, Lanning M: Salivary immunoglobulins, lysozyme, pH, and microbial counts in children receiving anti-neoplastic therapy. *Scand J Dent Res* 97 (1989) 171-177

78. Ramirez-Amador V, Silverman S Jr, Mayer P, Tyler M, Quivey J: Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84 (1997) 149-153
79. Roesink J M, Moerland M A, Battermann J J, Hordijk G J, Terhaard C H: 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* 51 (2001) 938-946
80. Roesink J M, Terhaard C H, Moerland M A, van Iersel F, Battermann J J: CT-based parotid gland location: implications for preservation of parotid function. *Radiother Oncol* 55 (2000) 131-133
81. Romaniuk K, Gavin J B, Adkins K F: The effect of methotrexate on salivary glands in the rat. *J Dent Res* 62 (1983) 678
82. Rybak L P, Whitworth C, Somani S: Application of antioxidants and other agents to prevent cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope* 109 (1999) 1740-1744
83. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Hamalainen T, Atula T, Joensuu H, Tenhunen M: Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function. *Radiother Oncol* 74 (2005) 251-258
84. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Kangasmaki A, Atula T, Joensuu H, Tenhunen M: Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 78 (2006) 270-275
85. Schlesinger-Raab A, Lang S, Steuer-Vogt M K, Hötzel D: Zur Epidemiologie der Kopf-Hals-Malignome. *Manual Kopf-Hals-Malignome* (2003) 3-14
86. Schum C A, Izutsu K T, Molbo D M, Truelove E L, Gallucci B: Changes in salivary buffer capacity in patients undergoing cancer chemotherapy. *J Oral Med* 34 (1979) 76-80
87. Schwachofer J H, Crooijmans R P, Hoogenhout J, Kal H B, Theeuwes A G: Effectiveness of cis-platin and carboplatin in the chemotherapy of squamous cell carcinoma grown as multicellular spheroids. *Anticancer Res* 10 (1990) 805-811
88. Scully C: Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 9 (2003) 165-176
89. Shan Z, Li J, Zheng C, Liu X, Fan Z, Zhang C, Goldsmith C M, Wellner R B, Baum B J, Wang S: Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the human aquaporin-1 cDNA to irradiated miniature pig parotid glands. *Mol Ther* 11 (2005) 444-451
90. Stratmann U, Mokrys K: Mundtrockenheit 2. Teil. *Zahnärztl Mitt* 22 (2000) 62-65
91. Sullivan C A, Haddad R I, Tishler R B, Mahadevan A, Krane J F: Chemoradiation-induced cell loss in human submandibular glands. *Laryngoscope* 115 (2005) 958-964
92. Suwalsky M, Hernandez P, Villena F, Sotomayor C P: The anticancer drug cisplatin interacts with the human erythrocyte membrane. *Z Naturforsch [C]* 55 (2000) 461-466
93. Takagi K, Yamaguchi K, Sakurai T, Asari T, Hashimoto K, Terakawa S: Secretion of saliva in X-irradiated rat submandibular glands. *Radiat Res* 159 (2003) 351-360
94. Tomita Y, Osaki T: Gustatory impairment and salivary gland pathophysiology in relation to oral cancer treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 19 (1990) 299-304

95. Vissink A, Jansma J, Spijkervet F K, Burlage F R, Coppes R P: Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 14 (2003) 199-212
96. Voigt W, Dietrich A, Schmoll H J: [Overview of development status and clinical action. Cisplatin and its analogues]. *Pharm Unserer Zeit* 35 (2006) 134-143
97. Wahlin Y B: Salivary secretion rate, yeast cells, and oral candidiasis in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71 (1991) 689-695
98. Wenz F, Tiefenbacher U, Willeke F, Weber K J: [The search for therapeutic gain in radiation oncology]. *Onkologie* 24 Suppl 5 (2001) 51-55
99. Yamamoto T, Staples J, Wataha J, Lewis J, Lockwood P, Schoenlein P, Rao S, Osaki T, Dickinson D, Kamatani T, Schuster G, Hsu S: Protective effects of EGCG on salivary gland cells treated with gamma-radiation or cis-platinum(II)diammine dichloride. *Anticancer Res* 24 (2004) 3065-3073

7 Thesen

1. In den kommenden Jahren ist weltweit mit einem Anstieg der Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Tumoren zu rechnen. Die Radiotherapie als Behandlungsoption wird daher in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen.
2. Der Erhalt der oralen Mundgesundheit während und nach einer Radiotherapie ist für die Lebensqualität von hoher Bedeutung.
3. Die Parotiden reagieren vergleichsweise sensibel auf ionisierende Strahlung. Ihr Funktionsverlust korreliert streng mit der auf sie einwirkenden Bestrahlungsdosis.
4. In den vergangenen Jahren wurden erhebliche Fortschritte in der Bestrahlungstechnik erzielt, so dass durch strahlentechnische Schonung die Gll. parotidaeae wirkungsvoll geschützt werden können. Mögliche zusätzliche negative Einflüsse von simultan verabreichten Medikamenten gewinnen nun an Bedeutung. Die Abklärung des Einflusses eines simultan zur Radiotherapie eingesetzten Medikamentes auf die Parotiden ist somit von hoher klinischer Relevanz. Dieser Aspekt sollte in der vorliegenden Untersuchung insbesondere unter Beachtung der Dosis-Wirkungsbeziehung geprüft werden.
5. Mit Hilfe von NTCP-Kurven aus geeigneten Modellen können die Wirkungen ionisierender Strahlung auf die Gll. Parotidaeae auch unter dem zusätzlichem Einfluss eines Medikamentes beschrieben werden.
6. Eine simultan zur Bestrahlung applizierte Chemotherapie erhöht die Überlebenschancen von Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Chemotherapie verursacht verstärkte Akutnebenwirkungen. Unter Beachtung der steigenden Anzahl insbesondere jüngerer Patienten wird die simultane Chemotherapie in Zukunft noch häufiger verordnet werden. Die Wirkung von Chemotherapeutika und ihre Dosierungen weiter zu verbessern ist dabei von besonderem Interesse. Hierbei ist es vor allem wichtig das Nebenwirkungsprofil zu senken.

7. Die Messung der Speichelfließrate ist ein geeignetes Instrument zur Bestimmung des radiogenen Schadens der Parotis.
8. Chemoradiotherapie führt zu einer höheren Schädigungswahrscheinlichkeit an den Ohrspeicheldrüsen als alleinige Radiotherapie. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten unter einer simultanen cisplatinhaltigen Chemotherapie schon bei geringerer Strahlendosis auf die Parotiden eine höhere Schädigungswahrscheinlichkeit aufwiesen, und diese Schädigung mit zunehmender Dosis sogar verstärkt wurde. Die hohe Variabilität des biologischen Parameters Speichelfließrate limitiert die Güte der Ergebnisse nur leicht.
9. Der pH-Wert der Mundhöhle ist unter dem Aspekt der Mundgesundheit ein vergleichsweise eindeutiger Parameter. Nach Stimulation der Speicheldrüsen liegt er bei einem gesunden Menschen über 7,0. Ein Abfallen des pH-Wertes unter 6,5 führt zur Demineralisation von Wurzelzement und freiliegenden Dentinarealen. Sollte folglich der stimulierte pH-Wert unter 6,5 liegen, muss von einer weitgehenden Demineralisation der Zähne durch den Speichel ausgegangen werden. Vier Wochen und 6 Monate nach Strahlentherapie konnte für Patienten mit hoher mittlerer EUD_{Parotis} ein Absinken des pH-Wertes auf circa 6 pH ermittelt werden. Somit müssen Dosiswerte der Parotis im Mittel von < 30 Gy, besser < 21 Gy gefordert werden, um einen sicheren Erhalt der Zähne nach einer kurativen Radiotherapie zu gewährleisten.
10. Die neuen NTCP-Kurven mit der TD_{50} von 30 Gy und einem m_{TD50} von 0,59 müssen zukünftig in der physikalischen Bestrahlungsplanung bei Patienten mit einer simultanen cisplatinhaltigen Radiochemotherapie Berücksichtigung finden. Der Einsatz moderner 3D-Techniken, wie z.B. der IMRT wird dadurch unverzichtbar, da nur diese deutliche Dosisverminderungen an den Parotiden erreichen können.

Lebenslauf

Zur Person

| | |
|------------|---------------------------------------|
| Name | Jeremias Hey |
| geboren am | 19. Juli 1979 |
| in | Halle/ Saale |
| Eltern | Wolfram Hey Uta Hey, geb. Brambora |

| | | |
|--------------|------------|-------------------------|
| Schulbildung | 1986- 1990 | Grundschule Radewell |
| | 1990- 1991 | Realschule Radewell |
| | 1991- 1993 | Sportgymnasium Halle |
| | 1993- 1998 | Friedensgymnasium Halle |

| | | |
|------------------|------------|---|
| Berufsausbildung | 1998- 1999 | Zivildienst an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg |
| | 2000- 2005 | Studium der Zahnmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg |

| | | |
|-----------------|-----------|--|
| Berufstätigkeit | seit 2006 | wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universitätspoliklinik für Zahnärztliche Prothetik |
|-----------------|-----------|--|

Halle, den 02.04.2008

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich wahrheitsgemäß, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine anderen, als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und die den benutzten Werken und Websites wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Jeremias Hey

Halle, den 02.04.2008

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich wahrheitsgemäß, dass ich noch keine andere Arbeit als Promotion an dieser oder einer anderen Medizinischen Fakultät eingereicht habe.

Jeremias Hey

Halle, den 02.04.2008

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. D. Vordermark möchte ich für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung und sein Interesse für meine Arbeit danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Th. Kuhnt und OA Dr. med. dent. Ch. Gernhardt, für die jederzeit hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Gleichzeitig danke ich Herrn Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. R. Gerlach und Herrn Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. M. Janich für die Hilfe bei der Arbeit mit dem Bestrahlungsprogramm und den anschließenden Auswertungen.

Bei all denen, die hier nicht namentlich genannt sind und mir geholfen haben, möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Förderung

Die Erhebung der klinischen Daten wurde im Rahmen des Forschungsprojekts ‚Quantitative und qualitative Speicheldrüsenfunktionsuntersuchungen in Abhängigkeit von Dosis und Volumen einer Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren zur Verringerung der Xerostomie‘ durch die Deutsche Krebshilfe e.V.

(Projektnummer 106386) gefördert und von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg genehmigt.