

**Schonung der Ohrspeicheldrüse  
zur Vermeidung der Xerostomie  
durch Intensitätsmodulierte Strahlentherapie  
(IMRT)  
bei malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Nasrin Abbasi-Senger  
geboren am 8. März 1970 in Teheran

Gutachter: 1.

2.

3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

## Abkürzungsverzeichnis

3-D	drei dimensional
5-FU	5-Flurouracil
ChT	Chemotherapie
CMC	Carboxymethylcellulose
CTV	Clinical Target Volume, klinisches Zielvolumen
CUP	Cancer unkown Primary, Tumor unbekanntem Ursprungs
D95	95% der verschriebenen Dosis
DICOM	<b>D</b> igital <b>I</b> maging and <b>C</b> ommunications in <b>M</b> edicine
dSEF	Die difrenziale Szintigraphische Excretion Fraktion( präRT zur postRT)
dMLC	Dynamischer Multi-Leaf-Collimator, dynamischer Lamellenkollimator
ECS	Extra Capsular Spread, extranodale Tumorausbreitung
EF	Extraktion Fraktion
Gl.	Glandula
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IMAT	<b>I</b> ntensitäts <b>m</b> odulierte <b>A</b> rc <b>T</b> herapie
IMRT	<b>I</b> ntensitäts <b>m</b> odulierte <b>R</b> adio <b>t</b> herapie
KOF	Körperoberfläche
MIMiC	Multivane Intensity Modulating Collimator
MLC	Multi-Leaf-Collimator, Lamellenkollimator
PTV	Planning Target Volume, Planungszielvolumen
QOL	Quality of Life
R1/R2	Mikroskopisch /Makroskopisch tumorbefallener Resektionsrand

RChT	Radiochemotherapie
ROI	Region of Interest
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEF	Szintigrafische Extraktion Fraktion
SMLM	Statische Multi Leaf Modulation
TNM	Tumor Node Metastasis
VBM	Vinblastin Bleomycin Methotroxate

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Inhaltsverzeichnis	5
Zusammenfassung	7
1 Einleitung	10
1.1 Kopf-Hals-Tumoren	10
1.2 Die Speicheldrüsen und Xerostomie	13
1.3 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)	14
2 Zielsetzung	20
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	20
3 Patienten und Methodik	21
3.1 Strahlentherapie und Physikalische Planung	21
3.2 Definition des Zielvolumens	23
3.3 Zytostatische Chemotherapie	25
3.4 Sialozintigraphie	25
3.4.1 Sialozintigraphieablauf	26
3.5 Sialometrie	27
3.5.1 Ablauf der Sialometrie	28
3.6 QOL-Xerostomie Fragebogen	29
3.7 Toxizitätsevaluierung nach RTOG	30
3.8 Nachsorgeuntersuchungen	30
3.9 Statistische Analyse	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Patientenkollektiv	31

4.2	Toxizitätsanalyse mittel Sialometrie	33
4.3	Toxizitätsanalyse mittel Sialoszintigraphie	36
4.4	Toxizitätsanalyse mittels Fragebogen	38
4.5	Toxizitätsanalyse nach RTOG	42
4.6	Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme	44
4.7	Klinische Ergebnisse (Rezidiv und Überlebensanalyse)	46
5	Diskussion	52
5.1	Daten der Toxizität nach RTOG	52
5.2	Daten der Lebensqualität nach Fragebogen	54
5.3	Sialoszintigraphische Daten	55
5.4	Sialometrische Daten	56
5.5	Rezidivanalyse und Überlebenskurven	59
	Abbildungen und Tabellen	61
	Literaturverzeichnis	64
	Anhang	70
	Lebenslauf	78
	Danksagung	79
	Ehrenwörtliche Erklärung	80

## Zusammenfassung

Ziel: Schonung der Glandula parotis zur Vermeidung der Xerostomie mittels Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) von HNO-Tumoren

Methodik: Zwischen Januar 2002 und Januar 2004 wurde 42 Patienten mit einem histologisch gesicherten Kopf-Hals-Tumor (n=41) oder einem CUP (n=1) mittels IMRT an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der FSU Jena (bis 2/2006: Klinik für Radiologie, Abt. Strahlentherapie) behandelt. Dabei war es das Ziel, eine der beiden glandulae parotis zu schonen um damit die chronische Xerostomie als bekannte und kaum reversible Spätstrahlenfolge zu vermeiden. Die 37 Männer und 5 Frauen waren bei Diagnosestellung zwischen 37 und 76 (median 54) Jahre alt. Elf (15%) Patienten hatten Tumoren im UICC- Stadium I-II und 31(85%) im UICC- Stadium III-IV. Sieben (17%) Patienten erhielten eine definitive (alleinige) Behandlung und 35 (83%) eine postoperative Radiotherapie. In 21(50%) Fällen wurde eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt. Mit Ausnahme zweier Patienten wurden alle mittels integriertem Boost bestrahlt. Ein Patient erhielt keinen integrierten Boost und ein Patient erhielt (aus logistischen Gründen) die ersten 5 Bestrahlungen (9 Gy) in konventioneller Technik. Die verschriebene Gesamtdosis für die Hoch-Dosis-PTV und Niedrig-Dosis-PTV betrug 60-72 Gy bzw. 48-54 Gy. Zur objektiven Messung der Funktion der gl. parotis wurde die Gesamtspeichelmenge in Ruhe und nach Stimulation bestimmt (Sialometrie) sowie in Einzelfällen eine Sialoszintigraphie zur Bestimmung der Extraktion-Fraktion der großen Mundspeicheldrüsen bis zu einem Jahr nach Bestrahlung durchgeführt. Gleichzeitig wurde die subjektive Einschätzung des Patienten hinsichtlich des Ausmasses der Xerostomie anhand eines strukturierten Fragebogens mit vier Fragen semiquantitativ erfasst. Die Akut- und Spätstrahlenfolgen an den durch ionisierende Strahlung exponierten Normalgewebe wurden nach der Klassifikation der RTOG semiquantitativ dokumentiert. Zur Evaluierung der lokalen Kontrolle von Primärtumor und ggf. Lymphknotenmetastasen sowie Fernmetastasierung wurde alle drei Monate in Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohrklinik und dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der FSU Jena die Sonographie von Hals und Abdomen sowie alle 6 Monate eine Computertomographie der Primärtumorregion einschließlich Hals sowie des Thorax ausgewertet. Die rezi-

divfreie Überlebensrate und die Gesamtüberlebensrate wurde nach Kaplan und Meier berechnet.

Ergebnisse: Die mittlere ipsilateral und kontralaterale Dosis der gl. parotis betrug 47,8 bzw. 25,1 Gy. Nach sechs Monaten reduzierte sich die Gesamtspeichelflußrate in Ruhe und nach einer medianen Gesamtdosis an jeder gl. parotis von 36,4 Gy nach Stimulation auf 2/3 der Werte prä radiationem. Nach einem Jahr erholte sich die Rate auf >85% der Ausgangswertes (Globalsekretion). Die stimulierte Speichelflussrate erholte sich schneller als die Speichelflussrate in Ruhe. Sechs Monate nach Bestrahlung reduzierte sich die szintigraphische Extraktionsfraktion (SEF) der ipsilateralen, hochdosierten gl. parotis auf 65% des Wertes vor Strahlentherapie. Dabei blieb der SEF der niedrigdosierten kontralateralen gl. parotis unverändert. Hinsichtlich aller 4 mittels Xerostomiefragebogen erfassten Symptome (Probleme beim Sprechen, Schlucken, Schlafen und „oral komfort“) wurde von Patienten eine deutliche Besserung zwischen Bestrahlungsende und der letzten Nachbeobachtung bis ein Jahr später berichtet. Die maximal aufgetretene akute Mukositis der Mund- und Rachenschleimhaut unter oder bis 6 Wochen nach Ende der Radiotherapie erreichte bei 14 (32%) Patienten die RTOG-Grade 0-1, in 24 (56%) den Grad 2 und in 4 (12%) den Grad 3. Die maximal aufgetretene akute Xerostomie erreichte bei 27(64%) Patienten die RTOG-Grade 0-1, in 12(27%),den Grad 2 und in 3(13%), den Grad 3. Die maximal aufgetretene akute Dermatitis erreichte bei 17(40%) Patienten die RTOG-Grade 0-1, in 24(58%), den Grad 2 und in 1 (2%) den Grad 3. Die maximal aufgetretene akute Dysphagie erreichte bei 22(52%) Patienten die RTOG-Grade 0-1, in 12(27%),den Grad 2 und in 9 (22%),den Grad 3. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 21(5-51) Monate.

Fazit: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie ermöglicht die ausreichende Schonung zumindest einer gl. parotis und damit die weitgehende Vermeidung der akuten und der chronischen Xerostomie. Mit dieser neuen Bestrahlungsmethode können auch die übrigen Akutnebenwirkungen besonders an der mitbestrahlten Schleimhaut vermindert werden. Langzeitergebnisse hinsichtlich der Tumorkontrolle müssen abgewartet werden und waren nicht primäres Ziel dieser Arbeit. Bisher wurde kein Tumorrezidiv im unmittelbar der geschonten gl. parotis gelegenen Bereich beobachtet.

Schlagwörter:

Kopf-Hals-Tumoren, Intensitätsmodulierte Strahlentherapie, Xerostomie, Glandula parotis

# 1 Einleitung

## 1.1 Kopf-Hals-Tumoren

Unter Kopf-Hals-Tumoren versteht man Malignome im Bereich des Pharynx, der Lippe und Mundhöhle, des Larynx, der Kieferhöhle, der Nasennebenhöhlen, der großen Speicheldrüsen und der Schilddrüse. Für Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx (unter Einschluß von Karzinomen der Lippe und der Speicheldrüsen, C00-C14) wurde im Jahr 2002 eine standardisierte Inzidenzrate von 17,0 für Männer und von 4,7 für Frauen in 100000 Einwohner angegeben, entsprechend ca. 7800 Neuerkrankungen bei Männern und 2600 Neuerkrankungen bei Frauen. Für Larynxkarzinome wurden Inzidenzraten von 5,9 für Männer und 0,9 für Frauen angegeben entsprechend 2800 bzw. 450 Neuerkrankungen [Epidemiologisches Krebsregister in Deutschland 2006]. Grob geschätzt erkranken jährlich in Deutschland rund 15000 Menschen an einem malignen Tumor im Kopf-Hals-Bereich [Wendt et al.2007].

Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen dem 55. und 64. Lebensjahr. [Epidemiologisches Krebsregister in Deutschland 2006] Die wichtigsten auslösenden Faktoren sind Tabak und Alkohol und insbesondere eine Kombination aus beidem. Daneben kommen chronische Traumen sowie schlechte Mundhygiene als Kofaktoren und vermutlich virale Infektionen z.B. mit humanem Papilloma-Virus oder Epstein-Barr-Virus sowie kanzerogene Chemikalien insbesondere bei Karzinomen des Nasen-Rachenraums als Ursache in Frage [Übersicht bei Wendt et al. 2007]. Etwa 90% dieser Malignome sind Plattenepithelkarzinome, seltener Adenokarzinome oder Sarkome sowie bei Speicheldrüsentumoren eine Reihe differenter Histologien. Die kurative Therapie der Kopf-Hals-Tumoren besteht überwiegend aus Operation von Primärtumor und Lymphabfluss (obligat bei Plattenepithelkarzinomen), radikaler (hochdosierter) Radiotherapie oder Radiochemotherapie oder einer Kombination daraus. Das zu wählende Therapiekonzept wird individuell durch Tumorfaktoren wie die Tumorlokalisation, TNM-Stadium, histologischem Grading, Vorhandensein oder Fehlen von Kapseldurchbruch bei Lymphknotenmetastasen [ECS] (Tabelle 1) und dem Resektionsstatus sowie der Breite des Resektionssaumes bei Operation bestimmt. Darüber hinaus beeinflussen Wirtsfaktoren wie Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Ernährungszustand und persönliche Vorstellungen des Patienten die Therapieentscheidung. Bei den loko-regionär fortgeschrittenen Tumoren kommt trotz

Fortschritten in der onkologischen Chirurgie häufig eine alleinige hochdosierte (sog. „radikale“) kurativ intendierte Bestrahlung in Frage. Aber auch in der Rezidivtherapie und in der Palliativtherapie bei eingetretener Fernmetastasierung spielt die Strahlentherapie eine bedeutsame Rolle.

Lokalisation des Primärtumor	LK ipsilateral (%)	LK kontralateral (%)	Erste Station
Unterlippe	5 -15	<5	Submandibulär, submental
Oberlippe	40- 50	<5	Submandibulär, bukkal, parotis
Wangenmukosa	25- 47	<5	Submandibulär, submenta, Subdigastrisch
Unterkiefer-Gingiva	35- 46	<5	Submandibulär, submenta, Subdigastrisch
Oberkiefer-Gingiva- harter Gaumen	12- 68	<5	Submandibulär, retropharyngeal, bukkal, parotis
Trigonum retromolare	11- 54	<5	Submandibulär, subdigastrisch
Mundboden	14- 54	10-47	Submandibulär, subdigastrisch,
Anterior 2/3 der Zug	14- 76	5- 27	Submandibulär, subdigastrisch, jugulär, omohyoidal
Zungengrund	70- 84	30	Subdigastrisch, jugulär
Weicher Gaumen	8- 67	16	Subdigastrisch, jugulär
Tonsille	70-90	5	Subdigastrisch, jugulär, nuchal
Nasopharynx	83-97	50	Prävertebral, jugulär
Oropharynx	25-76	30	Subdigastrisch, jugulär
Hypopharynx	63-79	10-19	Subdigastrisch, jugulär, nuchal, retropharyngeal

Tabelle 1: Bevorzugte Lymphknoten-Metastasen (LK-Lokalisation) in Abhängigkeit vom Primärtumor (Shah 1990)

Die Radiotherapie kann akute und chronische Nebenwirkungen an einer Vielzahl von Normalgewebe verursachen. Die wichtigsten Organe sind Mukosa, Speicheldrüsen und Knochen, aber auch Innenohr, Hirnnerven, Augafel, Gehirn, Temporomandibulargelenk, Zähne und Zahnhalteapparat sowie Larynx [Balogh et al.1989]. Der Grad der gewebespezifischen Akut- und Spätreaktionen (später als 90 Tage nach Therapieende) kann stark variieren und hängt wesentlich von der Gesamtdosis, Fraktionierung, Bestrahlungstechnik und Gesamtbehandlungsdauer ab [McDonald et al.1994], im Einzelfall aber auch von der unbekanntenen individuellen genetischen Disposition (z.B. Nijmegen breakage Syndrom, Ataxia-telangiectacia.)

Mit den herkömmlichen Bestrahlungstechniken [Fletcher et al. 1980] werden je nach Tumorlokalisation große Abschnitte der pharyngealen Schleimhaut und große Teile oder alle großen Kopfspeicheldrüsen zwangsläufig mit hohen Dosen mitbestrahlt.

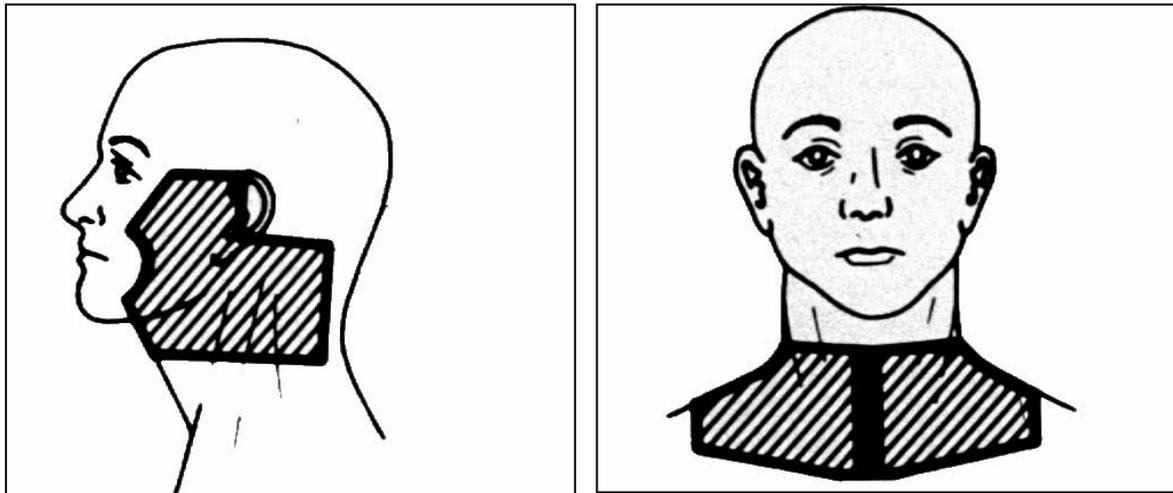


Abbildung 1: Herkömmliche Bestrahlungstechnik mit lateralen und ventralen Hals-Felder [Fletcher et al. 1980]

Klinische Zeichen der Mukositis offenbaren sich bereits am Ende der ersten Woche [Sijkerevet et al. 1991]. Bei fortgeschrittener Therapie können die obersten Zelllagen nicht mehr ersetzt werden, weil aufgrund der Bestrahlung der Zellverlust der Basalmembran die Proliferation neuer Zellen übersteigt. Die Mukosa wird dünn und brüchig und nimmt eine rötliche Farbe an. Meist persistiert eine Mukositis über den Zeitraum der Bestrahlung hinaus und klingt im Verlauf von 2-6 Wochen nach Bestrahlungsende ab [Maciejewski et al. 1996, Maxymiw et al. 1989]. Ihr Maximum wird gegen Ende der Bestrahlung erreicht. Die radiogene Mukositis kann durch simultane Gabe von Zytostatika verstärkt ausgeprägt sein. Wesentliche weitere akute Strahlenreaktionen betreffen die Speichelsekretion mit akuter Mundtrockenheit (Xerostomie), Geschmacksveränderungen (Ageusie), Hauterythem, das subakut in eine Hyperpigmentation oder Epitheliolyse übergehen kann, sowie Dysphagie.

Nach Bestrahlungsende klingen die Mukositis und die Dermatitis relativ rasch ab, die verminderte Speichelproduktion und der Geschmacksverlust bleiben entweder dauerhaft bestehen oder bilden sich nur partiell zurück.

Infiltriert ein Tumor des vorderen Drittels der Zunge oder des Mundbodens die Glandulae submandibulares oder Glandulae sublinguale, wird die betroffene Drüse häufig mitreseziert. Eine dadurch operativ bedingte Xerostomie kann durch eine nachfolgende Strahlentherapie und Mitbestrahlung der verbliebenen Speicheldrüsen verstärkt werden. Die radiogene Xerostomie geht von einer Akutreaktion direkt in eine chronische Phase über (consequential late effect), ohne dass es zu einer passageren Rückbildung nach der akuten Phase kommt. Sie ist die häufigste und gravierendste chronische Nebenwirkung nach Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren [Harrison et al. 1997].

Im nächsten Kapitel wird erstens auf großen Kopfspeicheldrüsen, Xerostomie, ihre Wirkung auf die Lebensqualität und die wenig erfolgreich und begrenzte therapeutischen Optionen und zweitens auf die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und ihr Potenzial zur Vermeidung der Entstehung einer radiogenen Xerostomie eingegangen.

## **1.2 Die Speicheldrüsen und Xerostomie**

Die großen Kopfspeicheldrüsen bestehen aus zwei Glandulae parotides (Masse: je 20- 30 g), die jeweils vor dem Ohr über dem Kiefergelenk lokalisiert sind; die beiden etwa mandelgroßen Glandulae submandibulare (Masse: je 10-15 g), die am Unterkieferwinkel im Mundboden sitzen sowie zwei Glandulae sublinguale (Masse: je ca. 5 g); die insgesamt 90% der Speicheldrüsenproduktion übernehmen und mehrere kleine Drüsen im Gaumen, Rachen und in den Wangen.

Die Parotiden tragen zu 60%, nach Stimulationsreiz jedoch zu 90% zumeist serösen Speichelfluss bei [Eisbruch et al 2001]. Unter Ruhebedingungen kann die Glandula submandibularis bis zu 90% des mukoserösen Speichels produzieren [Cooper et al. 1995]. Der Speichel besteht zu 99,4 Prozent aus Wasser, in dem lösliche organische Stoffe (Glykoproteine, Enzyme, Wachstumsfaktoren, Immunoglobuline), lösliche anorganische Stoffe (u. a. Natrium, Kalium, Phosphate) und unlöslich geformte Teilchen (u. a. Mikroorganismen, Epithelreste) enthalten sind [Götze et al 2002].

Kurz nach Bestrahlungsbeginn ändert sich nicht nur Speichelquantität sondern auch Speichelqualität [Leslie et al. 2004, Valdez et al.1992]. Es ist unklar, ob zuerst die sekretorischen und duktafen Zellen auf Bestrahlung reagieren oder ob die Hyposali-

vation sekundär durch eine Schädigung der vaskulären Strukturen mit interstitiellem Ödem verursacht wird. [Dreizen et al.1976, Eichhorn et al.1993]. Fest steht, dass es in weiterem Bestrahlungsverlauf nach ca. 7,25-11,85 Gy zur rapiden Abnahme des Speichelflusses kommt [Franzen et al.1992]. Der Ablauf der qualitativen Veränderung des Speichels ist folgender: Zu Beginn bildet sich ein sehr dickflüssiger, später weißlich, gelblich oder bräunlicher Speichel. Der pH-Wert sinkt von 6,8 auf unter 5,0 und eine Verringerung der Bikarbonatskonzentration wird beobachtet [Jones et al.1992].

Eine starke Mundtrockenheit (Xerostomie) zwingt den Patienten ständig schluckweise Wasser zu sich zu nehmen um den Mund feucht zu halten. Dieser Speichelmangel beeinflusst eine Reihe von oralen Grundfunktionen wie z. B. Sprechen, Schlucken und Kauen. Sogar der Schlaf wird wegen häufigen Aufwachens beeinträchtigt und deshalb muss Tag und Nacht mit erheblichen Einbußen an Lebensqualität gerechnet werden. Bestehen die die verminderte Speichelproduktion und die damit einhergehende Veränderung der oralen Flora (Anstieg der azidogenen und kariogenen Mikroorganismen) über einen längeren Zeitraum, führt sie zu Plaqueswachstum und Strahlenkaries [Bernhoft et al. 1985].

Bis jetzt fehlt eine kausale Therapie der Xerostomie. Die Therapieoption ist nur begrenzt auf kurzfristige Erleichterung der Symptomatik. Die Methoden wie mechanische Speichelstimulation mit Kaugummi oder chemische Anregung des Speichelflusses mit Pilocarpin und neuerdings mit Speichelersatzmittel, z.B. synthetischer Speichel auf Muzin- oder CMC- (Carboxymethylcellulose) Basis, führen lediglich zu geringfügiger und passagerer Linderung der Mundtrockenheit. Zur Prävention besteht die Möglichkeit der Zielvoluminamodifikation durch unilaterale Bestrahlung des Primärtumorbettes und Halslymphabflusses, die nur bei den wenigen Tumorlokalisationen bzw. Tumorstadien indiziert ist [O`Sullivan et al.2001, Jackson et al.1999]. Die neueste Möglichkeit ist die Anwendung der präzisen und komplizierten dreidimensionalen Technik in Form einer Intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT).

### **1.3 Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)**

In der konventionellen 3-D Strahlentherapie hat jeder Teil eines Bestrahlungsfeldes die gleiche Photonendichte (Photonenfluss). Mit anderen Worten, die Bestrahlungsintensität ist an allen Punkten in einem Feld gleich hoch. Bei konkaven Zielvolumina

und wenn ein Risikoorgan (ein gesundes strahlensensibles Organ) in unmittelbarer Nähe der Zielvolumina liegt, benötigt man unterschiedliche Bestrahlungsintensität in mehreren Feldern. Hier stößt die konventionelle Technik an ihre Grenzen. Durch die intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) und die Dosisescalation in den Zielvolumina erhofft man sich die bessere Heilungschancen sowie die Vermeidung der Komplikationen an den Risikoorganen (Abbildungen 2 und 3).

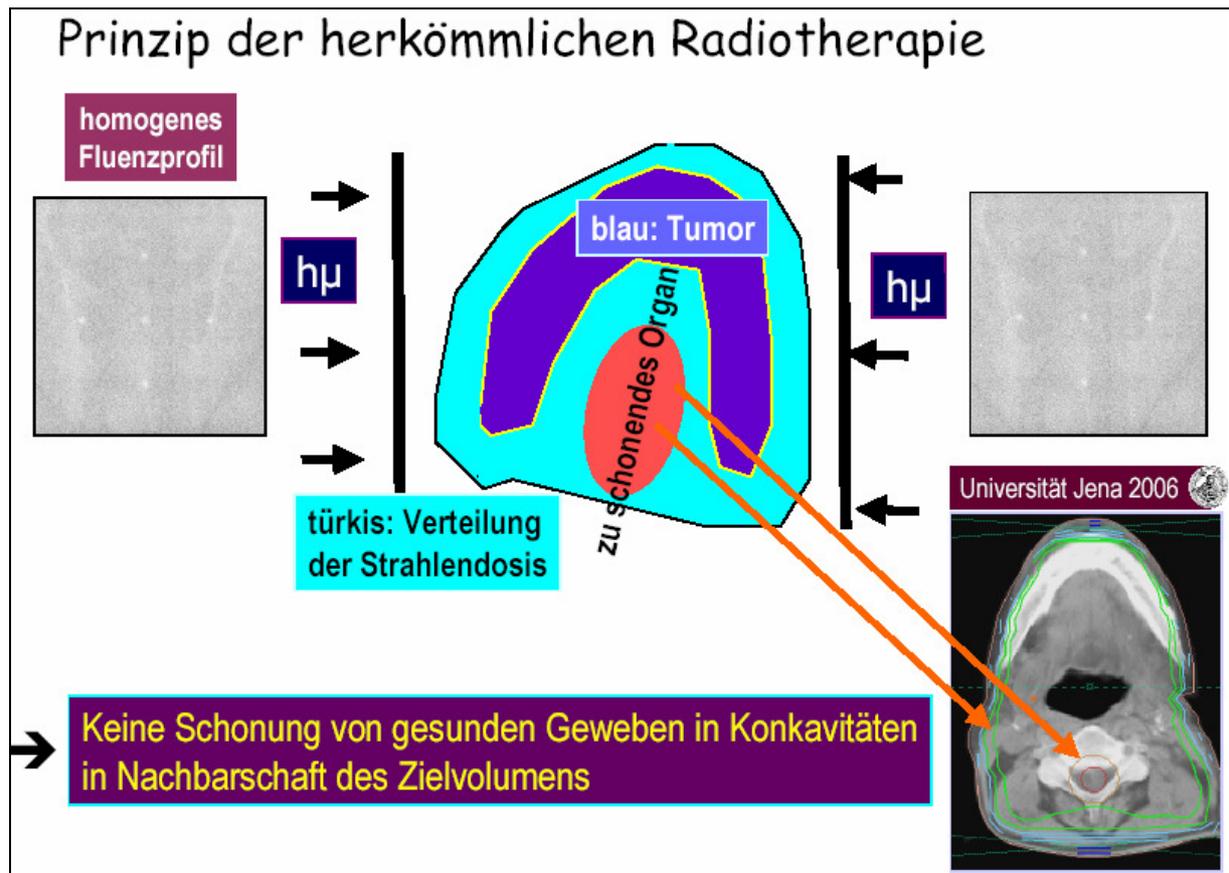


Abbildung 2: Prinzip der herkömmlichen Bestahlung von Kopf-Hals-Tumoren. Mitexposition von sog. kritischen Organen wie Rückenmark, Speicheldrüsen, Innenohr u. a. , an denen sich bei Überschreiten von Dosisgrenzen akute oder chronische Strahlenfolgen manifestieren. Die herkömmliche Technik mit homogener Dosisverteilung innerhalb eines jeden der 2 – 4 Bestrahlungsfelder erlaubt keine Anpassung von hohen Strahlendosen an konkave Oberflächen/Konturen von zu bestrahlenden Volumina (PTV).

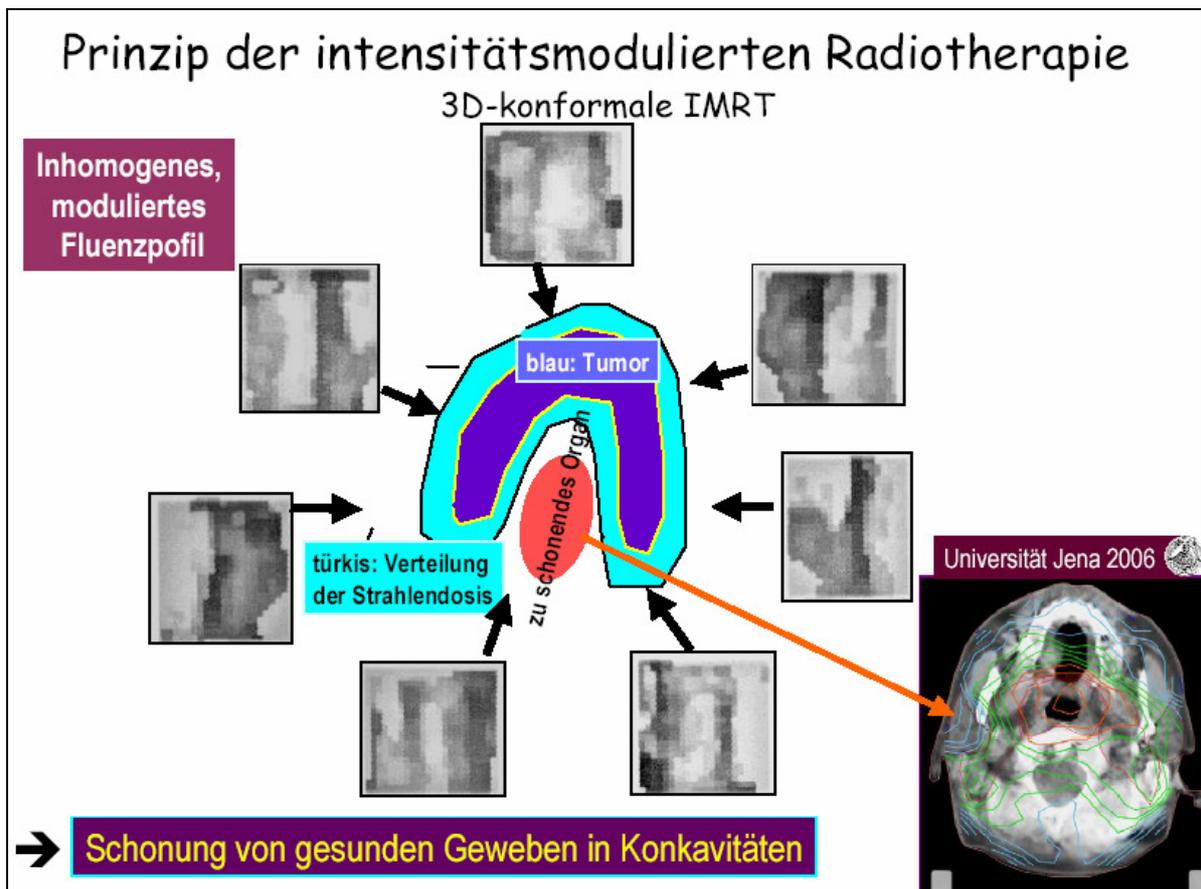


Abbildung 3: Prinzip der intensitätsmodulierten Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren. Mitexposition von sog. kritischen Organen wie Rückenmark, Speicheldrüsen, Innenohr u. a. kann weitgehend vermieden werden, da durch die inhomogene Verteilung der Photonen innerhalb eines jeden der 7 bis 11 Bestrahlungsfelder eine konkave Kontur der hohen Isodosen erreicht werden kann, die sich an die Form/Oberfläche des zu bestrahlenden Volumens anpasst und in Konkavitäten gelegene kritische Normalgewebe wie Rückenmark, Speicheldrüsen oder Innenohr ausspart.

Wie der Begriff es beinhaltet, kann man die Bestrahlungsintensität (physikalisch korrekter gesagt Photonenfluenz) modulieren bzw. verändern. Dreidimensional gesehen, kann man sich hier Berge und Täler der Dosis erzeugen. Dadurch ist es möglich, mit hoher Dosis den Tumor zu bestrahlen und mit niedriger Dosis das den Tumor unmittelbar umgebende Risikoorgan zu belasten (Abbildung 4). Um dieses Ziel zu erreichen, werden mehrere Felder von verschiedenen Bestrahlungsrichtungen, die selbst in viele Subfelder („beamlets“) zerlegt sind, benötigt.

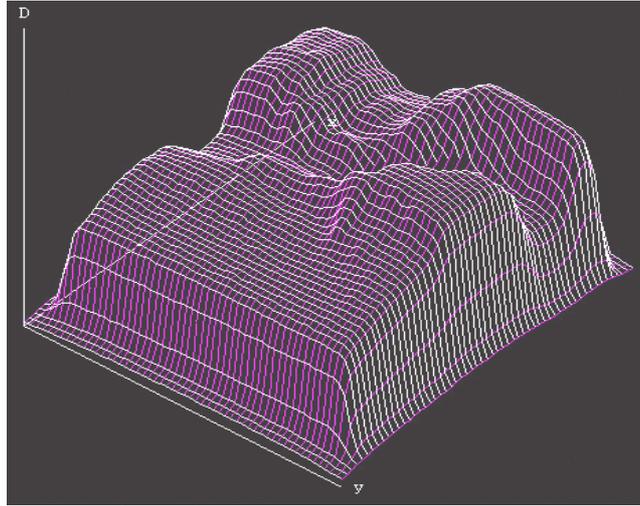


Abbildung 4: Dreidimensionale Darstellung der Dosisverteilung mittels Kompensator, Klinik für Strahlentherapie, Abteilung Medizinische Physik, Universität Halle

Überwiegend sind drei Methoden für IMRT im Gebrauch:

- 1) Die Kompensatortechnik
- 2) Die statisch MLC-basierte Technik, sogenannte step & shoot (SMLM)
- 3) Die dynamisch MLC-basierte Technik, sogenannte sliding-window

Bei der Kompensatortechnik wird ein Kompensator (Modulator) in den Strahlengang eingebracht. Durch unterschiedlichen Dicken an verschiedene Stellen wird ein inhomogenes Feld erzeugt. (Abbildung 5).

Bei der statischen Technik (step-and-shoot) bleiben die MLCs bzw. die Form von Bestrahlungsfeldern während der Bestrahlung (shoot) unverändert und als Summe von vielen kleinen homogenen Feldern resultiert eine inhomogene Photonenfluenz.



Abbildung 5: Kompensatorbeispiel mit Wachs-Zinn-Granulat Salz H., Arbeitsbereich Medizinische Physik der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, FSU Jena

Bei der dynamischen Technik (sliding-window) verändern sich die MLCs kontinuierlich, so dass die Form der Felder während der Bestrahlung ändert. Diese Technik führt zu kürzeren Bestrahlungszeiten (Abbildung 6). Sie ist jedoch aufwendiger in der Planung und Verifikation als die Step-and-Shoot-Technik und verursacht eine höhere Streustrahlungsbelastung.

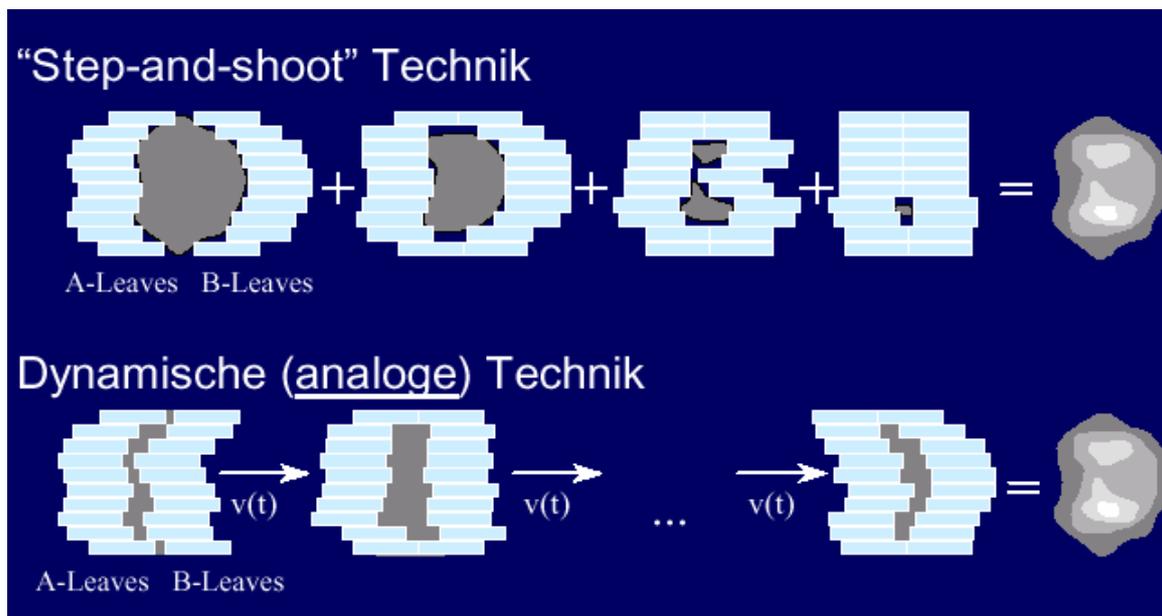


Abbildung 6: Die Funktionsweise der statisch und dynamisch MLC-basierten IMRT.

Aufgrund der komplizierten Dosisverteilung braucht man eine leistungsfähige Bestrahlungsplanung. Dabei werden inverse Berechnungsalgorithmen eingesetzt. Bei der konventionellen Technik, probiert der Physiker verschiedene Einstrahlrichtungen mit unterschiedlichen Gewichtungen und Keilfiltern aus, um die optimale Dosisverteilung

lung zu erreichen. Bei der inversen IMRT-Planung ist das wegen der hohen Anzahl der möglichen Kombinationen unmöglich. Nach der Konturierung der Zielvolumina und der Risikoorgane sowie der Vorgabe der Toleranzdosis der Risikoorgane und Solldosis in den Zielvolumina vom Mediziner, wird mittels eines Computerprogramms für inverse Planung die Dosisverteilung berechnet. Mit kleinen Veränderungen der Parameter, wird so lange gerechnet, bis die erwartete Dosisverteilung erreicht wird.

Die Idee der IMRT reicht in die 40er Jahre des letzten Jahrhunderts zurück. Aufgrund der fehlenden technischen Möglichkeiten, wurde am Anfang nur theoretisch darüber diskutiert. Den ersten theoretischen Ansatz für IMRT legte Brahme 1982. Er erwähnte die Rotationstechnik und Fluenzmodulation, und sechs Jahre später publizierte er über inverse Planung am Karolinska Institut Stockholm. Er zeigte, dass im Falle des irregulär geformten Zielvolumens eine befriedigende Dosisinhomogenität nur dann erreichbar ist, wenn die Bestrahlungsfelder eine spezifische modulierte Intensität aufweisen. 1989 berichteten Webb im Royal Marsden Hospital in London sowie Mageras und Mohan im Memorial Sloan Kettering Cancer Institute über die Anwendung der „simulated annealing“ („simulierte Abkühlung“) für Einstrahlrichtungsoptimierung in der konformalen Strahlentherapie [Tsogtbaatar 2006].

1990 publizierten Bortfeld und Schlegel vom DKFZ Heidelberg über die analytische gradient- deszent Technik zur inversen Computer Tomographie. Die weiteren Fortschritte geschahen relativ schnell. 1994 wurde MLC (statisches Feld), 1995 MLC (dynamisches Feld), 1996 IMAT und 2001 Robotik IMRT entwickelt. Erste klinische Anwendung der IMRT mittel MIMiC war im März 1994 in Baylor College, Houston Texas und im April 1996 mittels dMLC, im Memorial Sloan Kettering Cancer Institute (zuerst nur für Boostbestrahlung bei Prostatakarzinom) [Webb et al.2003].

## **2 Zielsetzung**

Ziel dieser prospektiven Untersuchung ist es zu analysieren, ob durch IMRT von Kopf-Hals-Tumoren die Funktion mindestens einer der gll. parotidae erhalten bleibt.

Laut klinischen Studien liegt die mediane Schwellendosis für die unstimulierte Funktion der gl. parotis ca. 24 Gy und für die stimulierte Funktion bei ca. 26 Gy [Mira et al. 1981, Eisbruch et al. 2001]. Die Frage ist, ob die Speichelproduktion in Normbereich bleibt und beim eventuellen Auftreten eine Funktionsreduktion sich wieder erholen kann, wenn die Mediandosis mindestens einer von beiden gll. parotidae unter 26 Gy eingehalten wird. Dies wird durch Sialometrie und Sialoszintigraphie evaluiert.

Zusätzlich wird die Beeinträchtigung der Lebensqualität, die aufgetretene Nebenwirkungen und das Rezidivmuster dokumentiert und Überlebensraten berechnet.

### **2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, die einen relativ guten Allgemeinzustand hatten (Karnofsky-Status  $\geq$  70%) und bei denen eine bilaterale Halslymphabflussbestrahlung indiziert war, wurden mittels eines kommerziell erhältlichen IMRT-Systems behandelt.

Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, bei denen eine Fernmetastasierung, ein Zweitumor oder Vorbestrahlung in Kopf-Hals-Bereich sowie ein Therapie mit Amifostin oder Pilocarpin vorlag, erhielten keine Intensitätsmodulierte Strahlentherapie.

### **3 Patienten und Methodik**

Zwischen Januar 2002 und Januar 2006 wurden 42 Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich mittels IMRT behandelt. Ihre Daten über Tumorstadium, Therapiekonzepte, (postoperative RChT, definitive Therapie) sowie die Dosierung, die erreichte Dosishomogenität, die DVH-Analysen (maximal und mittlere Dosis an den Risikoorganen) wurden im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben dokumentiert. Alle Patienten erhielten eine intensitätsmodulierte Bestrahlung mit konventioneller Fraktionierung, d.h fünf Fraktionen pro Woche. Zusätzlich wurden sialometrische und in Einzelfällen sialoszintigraphische Daten sowie akute und chronische Nebenwirkungen und Beeinträchtigung der Lebensqualität prospektiv erfasst. Vor der Behandlung wurden alle Patienten routinemäßig von der Hals-Nasen-Ohren-Klinik oder der Klinik für Mund-Kiefer-Gesicht-Chirurgie untersucht. Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Therapievorbereitungen ein großes Blutbild, Elektrolyte, Leberenzyme (sofern eine Radiochemotherapie geplant war) und ein Ultraschall des Halses zur Bestimmung des Lymphknotenstatus durchgeführt. Bei allen Patienten mit definitiver Behandlung wurde eine Computer Tomographie (CT) mit i.v. Kontrastmittel oder Magnet Resonanz Tomographie (MRT) prätherapeutisch zur Bestimmung des Zielvolumens durchgeführt. Bei allen postoperativ bestrahlten Patienten wurden die präoperative Bildgebung sowie der ausführliche OP-Bericht und in allen Fällen der komplette histologische Bericht (Grading und Staging sowie Resektionsart [R0, R1, R2]) studiert. Danach wurde das Therapiekonzept entsprechend den in der Klinik für Strahlentherapie gültigen Richtlinien festgelegt, der Patient aufgeklärt und mit der physikalischen Planung begonnen.

#### **3.1 Strahlentherapie und Physikalische Planung**

Zur Immobilisierung während der Bestrahlung erhielten alle Patienten eine Gesichtsmaske (in 40 Fällen eine konventionelle Maske aus Scotchcast (Abbildung 7) und in 2 Fällen eine stereotaktische Maske aus Thermoplast (Abbildung 8) in Rückenlage mit einer Lagevariabilität unter +/- 5 mm im distalen Pharynxbereich und von unter 2 mm in Höhe des Atlantooccipitalgelenks (Abbildung 7). Bei allen Patienten wurde zur Erfassung der 3D- Datensätze in der zur bestrahlenden Region ein Planungs-Computertomogramm (multi slice, Light Speed ® Fa. General Electric) in DICOM-Format mit 5 mm Schichtdicke durchgeführt.

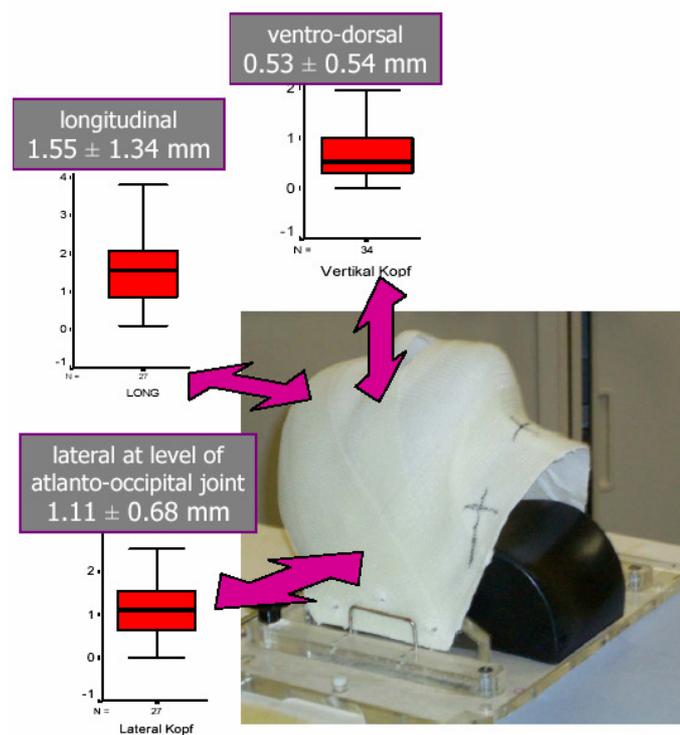


Abbildung 7: Konventionelle Gesichtsmaske aus Scotschcast. Lagerungsgenauigkeit als Mittelwert von drei Messungen an verschiedenen Punkten angegeben. Uneröffentliche Ergebnisse [Lopatta et al. 2003].

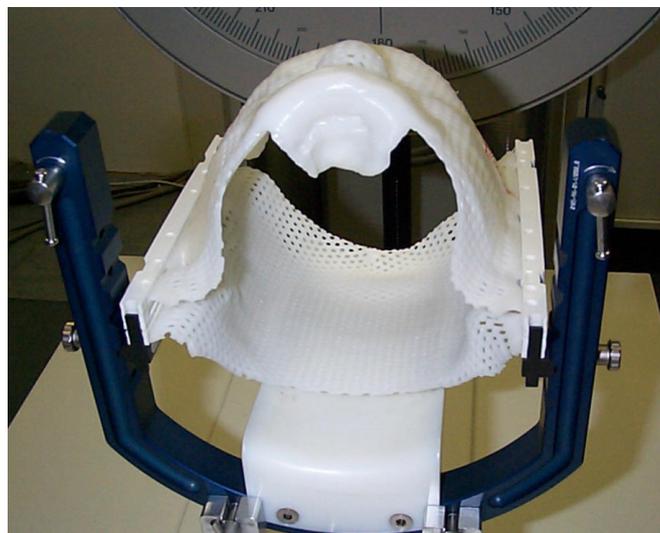


Abbildung 8: Stereotaktische Präzisionsmaske aus Thermoplast. Reproduzierbare Lagerung hoher Genauigkeit. Standardabweichungen bei digitalen Messungen an 6 Patienten: lateral:  $\pm 0,36$  mm, longitudinal:  $\pm 0,47$  mm, vertikal:  $\pm 0,5$  mm [Bank et al. 2000]

Die IMRT wurde bei allen Patienten mittels Kompensatorentechnik durchgeführt. Für die ersten 23 Patienten wurde die invers berechnete Dosisverteilung am Planungs-

system Helax TMS ®, Version 6.1 bestimmt. Deren Kompensatoren (Modulatoren) wurden aus einer definierten Mischung aus Zinn-Granulat und Wachs (Dichte 4,8 g/cm<sup>3</sup>) hergestellt. Bei den folgenden 19 Patienten wurde zur Berechnung der Photonenfluenz und der Dosisverteilung das inverse Rechenprogramm Konrad ® (Siemens Medical Solutions, Erlangen) eingesetzt. Deren Kompensatoren wurden aus MCP96 (Dichte 9,7 g/cm<sup>3</sup>) hergestellt. Die Negative aller Modulatoren wurden mit Hilfe der Fräsmaschine Autimo 3D (Fa. Bebig) angefertigt (Abbildung 5, oberer Teil). Die in den Therapiestrahle einzubringenden Positive (Abbildung 5, unterer Teil) wurde durch Ausfüllen mit dem Füllmaterial (s. oben) hergestellt.

Bei allen Patienten wurde der manifeste Primärtumor oder das Tumorbett postoperativ mit einer isozentrischen Fünf- oder Sieben- Felder- Technik bestrahlt. Die distalen Halslymphknoten (meist caudal des Os hyoideum) wurden in allen Fällen mit einem ventralen Stehfeld bestrahlt. Alle Bestrahlungen wurden an einem Linearbeschleuniger (KD 2, Fa. Siemens Medical Solutions, Erlangen) mit 6 und 15 MV bestrahlt.

Ein Patient erhielt eine lokale Dosiserhöhung (Boost) in konventioneller Technik, alle übrigen erhielten einen integrierten Boost.

In jeder CT-Schicht mit relevanter Information wurde das PTV {planning target volume, Planungszielvolumen} (= CTV {clinical target volume, klinisches Zielvolumen} + 5 mm Sicherheitsabstand nach allen Seiten) vom Autor unter Anleitung konturiert.

Um Lagerungsungenauigkeiten auszugleichen, wurde um das Risikoorgan Rückenmark (Serielles Organ) ein 7 mm breiter Sicherheitssaum in jeder Schicht generiert. Das so erzeugte Volumen wurde höchstens mit 42 Gy im Verlauf der Gesamtbehandlung bestrahlt. Für die kontralaterale gl. parotis (Paralles Organ) wurde kein Sicherheitsabstand eingezeichnet. Die Zieldosis wurde im median mit 26 Gy definiert.

### **3.2 Definition des Zielvolumens**

Das PTV1 (high dose PTV, Planungszielvolumen mit hoher Dosis) wurde als planning target volume für Tumorbett bzw. Primärtumorbett bei der postoperativen Bestrahlung bestimmt. Das PTV2 (low dose PTV, Planungszielvolumen mit niedriger Dosis) wurde als planning target volume für bilaterale prophylaktisch zu bestrahlende zervikale Lymphabflusswege (in der Regel alle Lymphknotenstationen nach Robbins Level I-V bilateral) definiert. Alle Bestrahlungsvolumina wurden entsprechend der

klassischen Zielvolumenkonzepte ohne individuelle Änderungen definiert [Fletcher 1980].

In Übereinstimmung mit den klassischen Zielvolumenkonzepten und den darauf fassenden Empfehlungen (internationale Consensus-Richtlinien) [Gregoire et al. 2003] wurde in folgenden Fällen von der kompletten Bestrahlung des regionären Lymphabflussgebietes abgewichen.

- 1) Pharynxkarzinome: keine Bestrahlung des Level I, wenn kein Befall und keine N3-Status
- 2) Mundhöhlenkarzinome: keine Bestrahlung der Level V bilateral, wenn nur Level I-III befallen und kein N3-Status vorliegt
- 3) Hypopharynxkarzinome: immer zusätzliche Bestrahlung des Levels VI

Retropharyngeale LK: obligate Bestrahlung bei allen Pharynxkarzinomen

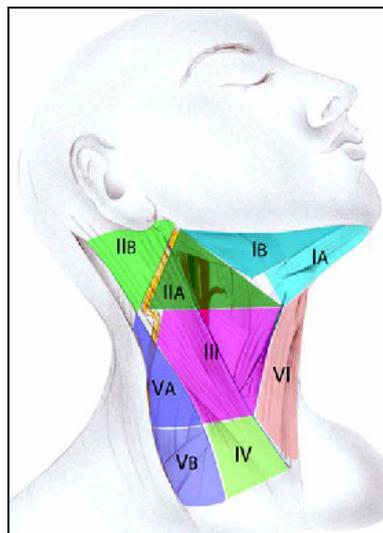


Abbildung 9: LK-Stationen nach Robbins 2002

Die verschriebene Gesamtdosis betrug je nach Tumorentität und Resektionssituation für das high dose PTV (PTV1) 60-72 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 –2,2 Gy. Die verschriebene Gesamtdosis für low dose PTV (PTV2) betrug 48-54 Gy mit Einzeldosis von 1,6-2,1 Gy. Beide Volumina wurden 5x wöchentlich bestrahlt und mit einer gleichen Gesamtzahl der Bestrahlungen. Unterschiedliche Gesamtdosen wurden durch verschieden hohe Einzeldosen in den verschiedenen Teilvolumina erzielt.

### **3.3 Zytostatische Chemotherapie**

Bei vorhandenen Risikofaktoren z.B.: Extracapsularbefall, R1/R2/-Status, Sicherheitssäume um den Tumor von weniger als 5 mm („close margin“), Perineuralbefall, mehr als 2 befallene Lymphknoten, Lymphknoten über 3 cm maximalem Durchmesser wurde zusätzlich eine Platin-haltige Chemotherapie (Cisplatin alleine oder in Kombination mit 5-FU) parallel zur Bestrahlung angewendet. Als Alternativ-Chemotherapie bei vorhandenen Kontraindikationen (z.B. Niereninsuffizienz oder fehlende Compliance des Patienten zum stationären Aufenthalt) wurde Mitomycin-C eingesetzt.

Insgesamt wurden 23 Patienten (55%) zytostatisch therapiert. Dabei erhielten drei Patienten Cisplatin 20 mg/qm + 5FU 400 mg/qm KOF (Tag 1-4 & Tag 21-25 der Behandlung), vier Patienten ausschließlich Mitomycin-C, 10mg/qm KOF (Tag 1 & 29 der Behandlung), sieben Patienten nur Cisplatin 100mg/qm (Tag 1, 22, 43 der Behandlung), ein Patient nur Cisplatin 40 mg/qm KOF (1x wöchentlich). Ein Patient wurde mit Cisplatin 100 mg/qm KOF (1x wöchentlich) parallel zur Bestrahlung und 3 Zyklen als Erhaltungskemotherapie mit Cisplatin 80 mg/qm KOF (Tag 1) + 5FU 100 mg/qm (Tag 1-4) alle vier Wochen nach der simultanen Radiochemotherapie behandelt. Sechs Patienten erhielten präoperativ eine neoadjuvante Chemotherapie (VBM-Protokoll) durch die Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie-Chirurgie. Ein Patient bekam eine neoadjuvante ChT und 3x Cisplatin 100 mg/qm (1x wöchentlich) parallel zur Bestrahlung.

### **3.4 Sialozintigraphie**

Durch die Sialozintigraphie wird die Darstellung der vier großen Mundspeicheldrüsen und die Bestimmung ihrer exkretorischen Funktion nach Reiz ermöglicht. Die Radioaktivitätsaufnahme ist ca. 0,5% der applizierten Aktivität je Speicheldrüse, wobei der Gipfel nach etwa 15 bis 20 Minuten erreicht wird. Mit Hilfe der ROI (region of interest) –Technik werden integrale Funktionskurven über die große Mundspeicheldrüsen z.B. gl. parotidea und gl. submandibularea erstellt. Die Exkretion kann durch Ascorvitgabe auf die Zunge oder über eine Reizung des Parasympathikus induziert werden. Prätherapeutisch ist die seitengetrennte Information über die Leistung der einzelnen Ohrspeicheldrüsen eine Hilfe bei der Auswahl der zu schonenden Speicheldrüse. In

der Nachsorge hilft die Sialoszintigraphie zur Objektivierung der subjektiven Beschwerden und bei der Entscheidung zur Substitution durch synthetischen Speichel bzw. durch Speichelersatzmittel.

#### 3.4.1 Sialoszintigraphieablauf

Vorbereitung: Aufklärung und gesondertes Einholen des schriftlichen Einverständnisses durch den Nuklearmediziner. Eine Vorbehandlung mit Irenat gtt. ist nicht notwendig, allerdings sollte der TSH-Spiegel im Serum im Normbereich liegen. Der Patient muss 2 Stunden vor der Untersuchung nüchtern bleiben, darf nicht rauchen und keine Zahnpflege betreiben. Die Untersuchung wird in Rückenlage und mit dem Kopf ruhig unter der Gamma Kamera platziert durchgeführt. Gleichzeitig zur Injektion vom  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechetat 70-90 MBq (+/- 5%) wird die digitale Gammakamera gestartet, die die über ca. 30 Minuten akquirierten Impulse in frontaler Ebene darstellt. Nach etwa 15 Minuten wird Ascorvitgabe (als Pulver) auf die Zunge gegeben und somit ein exkretorischer Reiz ausgelöst.

Zur Auswertung werden möglichst einheitliche und irreguläre ROIs über die Aktivitätsregionen, die den gll. parotidae und gll. submandibulares entsprechen, gelegt. Als Untergrundregion wird bei allen Patienten eine rechteckige ROI über dem Schädel definiert. Bei follow-up- Sialoszintigraphien des gleichen Patienten wurde darauf geachtet, möglichst die gleiche Konturierung (Größe und Form) der ROIs einzuhalten.

Die szintigraphische Exkretionsfraktion (EF) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{SEF} = \left[ \frac{U_{12-14} - U_{16-19}}{U_{12-14}} \right] \times 100$$

Die differenziale Exkretionsfraktion wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{dSEF} = \left[ \frac{\text{SEF}_{\text{präRT}} - \text{SEF}_{\text{post RT}}}{\text{SEF}_{\text{präRT}}} \right] \times 100$$

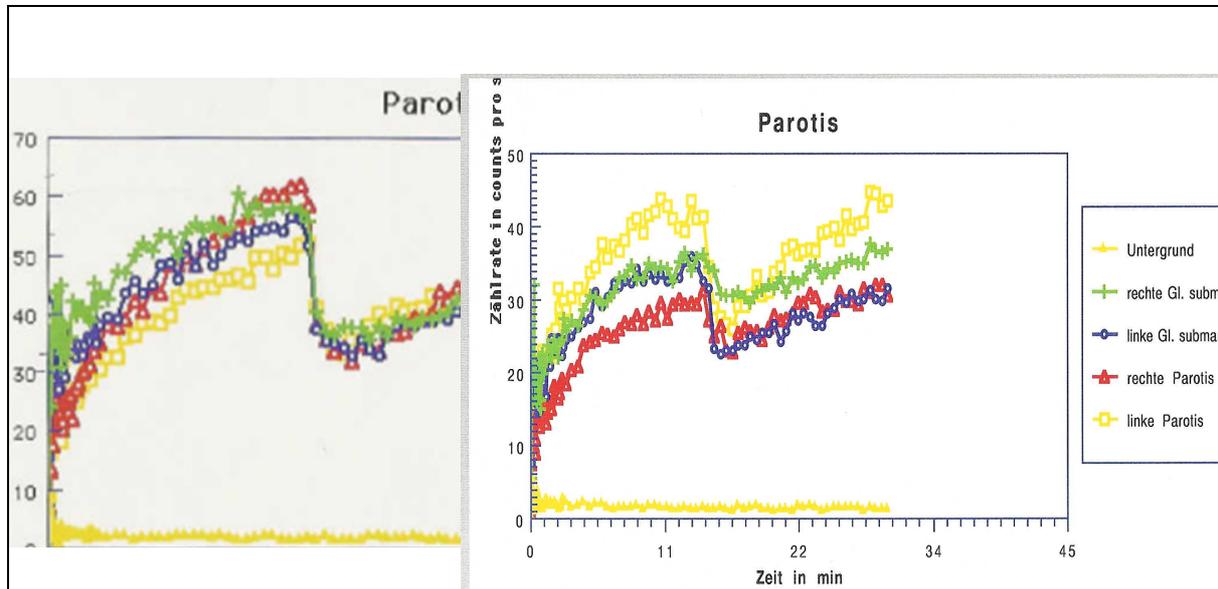


Abbildung 10: Szintigraphische Darstellung der vier großen Mundspeicheldrüsen. Aktivitätsabfall nach Stimulation mit Ascorvit in der 14. Minute. links: vor der Bestrahlung. rechts: nach der Bestrahlung, alle Speicheldrüsen mit Ausnahme der li. gl. parotis (ca. 25 Gy Mediandosis) zeigen alle Speicheldrüsen (50-60 Gy Mediandosis) eine deutliche Funktionsminderung, sowohl beim Nukliduptake als auch bei der Exkretion. Darunter leidet die gl.parotis stärker in Vergleich zu den beiden gll. submandibulares [Kashima et al.1965].

### 3.5 Sialometrie

Die Sialometrie ist ein wichtiges objektives Verfahren zur Bestimmung der Speichelflussrate. Sie liefert Volumenwerte pro Zeiteinheit (ml/min als Einheit) und fordert eine Einteilung in Referenzbereiche, um die verminderten Flussraten von normalen Flussraten abzugrenzen.

In der Literatur werden unterschiedliche Werte für Normosalivation, Hyposalivation und Hypersalivation beschrieben. Die Schwankungen sind von biologischen Faktoren wie u. a. Alter, Geschlecht, psychischer Zustand, Hydratationsgrad, Raumtemperatur,

Lichtexposition und Drüsengröße abhängig. Nur unter standardisierten Bedingungen können reproduzierbare Daten erhoben werden.

Generell sollte die Sialometrie vormittags (zwischen neun und elf Uhr) durchgeführt werden. Dieser Zeitraum ist der in der Literatur am häufigsten angegebene.

Ruhespeichel	
Hypersalivation	> 1 ml/min
Normalsalivation:	0.25 - 1 ml/min
Hyposalivation:	0.1 - 0.25 ml/min
Xerostomie	< 0.1 ml/min
Stimulierter Speichel	
Hypersalivation	> 3.5 ml/min
Normalsalivation:	1.0 - 3.5 ml/min
Hyposalivation.	0.5 - 1 ml/min
Xerostomie:	< 0.5 ml/min

Tabelle 2: Referenzwerte der Sialometrie [Stratmann et al.2000]

### 3.5.1 Ablauf der Sialometrie

Für den Tag der Untersuchung wurden die Patienten gebeten, ausreichende Flüssigkeit aufzunehmen und auf säurehaltige Getränke verzichten, intensive Reinigung von Zähnen und Zahnersatz circa zwei Stunden vor dem Termin vorzunehmen und keine weitere Nahrung aufzunehmen.

Die Sialometrie wurden unter standardisierten Bedingungen in einem Raum mit konstanter Temperatur von etwa 20 °C, in einer ruhigen Atmosphäre und im Sitzen durchgeführt, weil Stress, Angst und Geruch die Speichelsekretion beeinflussen können.

#### 3.5.1.1 Messung des Ruhespeichels

Der Ruhespeichel wurde zehn Minuten lang gesammelt. Um eine Stimulation des Speichelflusses zu vermeiden, wurden die Patienten gebeten, während der Sammelphase Bewegungen der Lippen, der Zunge, der Wangen und des Mundbodens zu vermeiden. Nach der Sammlung wurden die Speichelproben so lange gelagert, bis

sich der schaumige Überstand aufgelöst hat. Verfärbte und verunreinigte Proben mit einem Bodensatz/ Nahrungsreste wurden verworfen, da hierbei eine Verfälschung des Volumens und der Zusammensetzung durch nicht-saliväre Bestandteile angenommen werden muss. Für die Sialometrie wurde kleine durchsichtige Bechergläser mit einer Skalierung von 0,1 ml verwendet wurden. Aus den Speichelvolumina wurden die Ruhespeichelfließraten (in ml/min) berechnet.

#### *3.5.1.2 Messung des stimulierten Speichels*

Die stimulierte Speichelfließrate ist im Gegensatz zur Ruhespeichelfließrate zeitabhängig. Deshalb müssen alle sialometrische Untersuchungen zur stimulierten Speichelsekretion eine Sammeldauer von zwei bis vier Minuten für die Berechnung der Flussrate haben.

Der stimulierte Speichel kann durch mechanische (zuckerfreier Kaugummi / Paraffinkaugörper) oder chemische (Zitronensäure) Reiz gemessen werden. Bei Prothesenträgern kann der Kaugummi Wrigley's Freident® verwendet werden, da dieses Produkt den Vorteil hat, dass es nicht am Zahnersatz haftet und daher die Mastikation nicht behindert [Stratmann et al.2000]. Um die Latenzzeit des Überganges zwischen Ruhespeichelsekretion und stimulierter Speichelsekretion zu berücksichtigen, wurden die Patienten gebeten, 1 ml einer auf die Zunge geträufelten fünfprozentigen Lösung von Zitronensäure, zunächst 30 Sekunden in Mund wirken zu lassen und den gebildeten Speichel zu schlucken. Unmittelbar danach wird der stimulierte Speichel für vier Minuten gesammelt. Aus den Speichelvolumina wurden die stimulierten Speichelfließraten (in ml/min) berechnet.

### **3.6 QOL-Xerostomie Fragebogen**

Einen wichtigen Abschnitt der Toxizitätsanalyse stellen die Fragen nach den subjektiven Beschwerden der Xerostomie dar. Die Patienten wurden um eine Selbsteinschätzung ihrer Beschwerden mit einer Abstufung ihres Beschwerdegrades gebeten. Die Fragebögen wurden vor Beginn der Therapie und dann alle 6 Monate ausgefüllt. Vier grundsätzliche Fragen wurden über Zusammenhang zwischen Xerostomie und Sprechen, Schluckbeschwerden, Schlafstörung und oral comfort (Fehlen von Mundtrockenheit in Ruhe) gestellt. (Siehe Anhang :QOL-Xerostomie-Fragebogen)

### **3.7 Toxizitätsevaluierung nach RTOG**

Die Evaluierung der Toxizität nach RTOG-Tabelle (radiation therapy oncology group) ist eine von etablierten Dokumentationsmethoden in Strahlentherapie (siehe Tabelle 11). In dieser Untersuchung wurden auch die Nebenwirkungen (z.B. Mukositis, Xerostomie, Dermatitis und Dysphagie) am letzten Bestrahlungstag und 6 Monate nach Ende der Bestrahlung dokumentiert. (siehe Tabelle 12)

### **3.8 Nachsorgeuntersuchungen**

Die sialometrischen Toxizitätsuntersuchungen wurden noch ein Jahr nach Ende der Strahlentherapie und die sialoszintigraphischen Toxizitätsuntersuchungen wurde bei einer kleinen Teilgruppe ebenfalls noch ein Jahr nach Ende der Strahlentherapie fortgeführt. Die übrigen Nachsorgeuntersuchungen im Hinblick auf die allgemeine subakute und chronische Toxizität sowie die Rezidivdiagnose erfolgten mit den in der Tumornachsorge üblichen diagnostischen Methoden und Intervallen für fünf Jahre. (Siehe Tabelle 13)

### **3.9 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von SPSS-Windows version 13.1 oder Excel-Microsoft Version 2000 durchgeführt. Als Randrezidiv wurde ein Wiederauftreten des Tumors außerhalb, aber in Nachbarschaft von PTV1 oder PTV2 definiert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika des Patientenkollektives. Insgesamt wurden 37 (88%) Männer und fünf (12%) Frauen mit einem mittleren Alter von 54 Jahren an einem malignen Kopf-Hals-Tumor mit IMRT bestrahlt. 35 (83%) Patienten wurden postoperativ und sieben (17%) Patienten definitiv behandelt. Von den postoperativen Patienten erhielten 14 wegen Risikofaktoren eine simultane Radiochemotherapie, 16 wegen Fehlen von Risikofaktoren eine alleinige Bestrahlung und sechs Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie im Rahmen des Therapiekonzeptes der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Der Primärtumor lag vier mal (9%) im Nasopharynx, 16 (39%) mal im Oropharynx, 15 (36%) mal in der Mundhöhle, in vier (9%) Fällen im Hypopharynx. Je ein Patient litten an einem Primärtumor in der Ohrspeicheldrüse, im supraglottischen Larynx und mit unbekanntem Ort (CUP-Syndrom). Mit Ausnahme von zwei (5%) Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom hatten alle ein Plattenepithelkarzinom. 20 (48%) Patienten hatten ein T1 bis T2-Tumor und 22 (52%) Patienten T3 bis T4-Tumor (UICC-Klassifikation 2002). Neun (21%) Patienten wiesen einen N0-, 9 (21%) einen N1-, 19 (45%) einen N2- und vier (10%) einen N3-Befall auf. Bei zwei (5%) Patienten blieb die N-Situation unklar. Die extrakapsuläre Ausdehnung von Tumorgewebe über die Lymphknotengrenze hinaus war nur in zwei (5%) Patienten im histologischen Präparat nachweisbar. 19 Patienten hatten ein mäßig differenziertes Karzinom, 19 ein schlecht differenziertes Karzinom und vier (10%) ein undifferenziertes Karzinom. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 21 Monate.

Gesamtzahl	42
männlich	37(88)
weiblich	5(12)
Mediane Beobachtungszeit (range)	21 (5-51) Monate
Medianes Alter bei Therapiebeginn (range)	54 (37-76) Jahre
<b>Lokalisation des Primärtumors</b>	<b>n (%)</b>

Nasopharynx	4 (9)
Oropharynx	16 (39)
Mundhöhle+ Zunge	15 (36)
Hypopharynx	4 (9)
gl. parotis	1 (2)
CUP-Syndrom	1 (2)
Supraglotischer Larynx	1 (2)
<b>Histologie</b>	<b>n (%)</b>
Plattenepithelkarzinom	40 (95)
Karzinom vom Nasopharynxtyp	2 (5)
<b>Klassifikation nach UICC/Tumorcharakteristika</b>	<b>n (%)</b>
T1-T2	20 (48)
T3-T4	22 (52)
Nx	2 (5)
N0	9 (21)
N1	9 (21)
N2	19 (45)
N3	4 (10)
ECS positiv	2 (5)
G1-G2	19 (45)
G3-G4	23 (55)

Tabelle 3: Demographische und tumorspezifische Charakteristika der untersuchten Patienten. T- und N-Klassifikation entsprechend der UICC [UICC]

<b>Therapieart</b>	
Postoperative Therapie	35 (83)
Postoperative RChT	14*(33)
Postoperative RT	16 (38)
Neoadjuvante ChT	6*(14)
Definitive Therapie	7 (17)
Definitive RChT	3 (7)
Definitive RT	4 (10)

\*: Ein Fall mit neoadjuvanter ChT und postoperativer RChT

Tabelle 4: Therapieart

#### **4.2 Toxizitätsanalyse mittel Sialometrie**

Insgesamt wurden 23 (57%) Patienten sialometrisch untersucht. Vor der Bestrahlung wurden bei 19 (45%) Patienten eine Sialometrie nach Stimultion und bei 22 (52%) Patienten Ruhe-Sialometrie durchgeführt. Sechs Monate nach Bestrahlung wurden bei 11 (26%) Patienten stimulierte Sialometrie und bei 14 (33%) Patienten Ruhe-Sialometrie durchgeführt. Ein Jahr nach der Bestrahlung wurde bei sechs (14%) Patienten stimulierte Sialometrie und bei neun (21%) Patienten Ruhe-Sialometrie durchgeführt. Der Mittelwert aller Ruhe-Sialometrieuntersuchungen betrug vor der Bestrahlung 0,56 +/-0,29 ml/min, 6 Monate nach der Bestrahlung reduziert auf 0,40 +/-0,41 ml/min und zeigte ein Jahr nach Bestrahlung eine Erholung auf 0,50 +/-0,27ml/min (Abbildung 11).

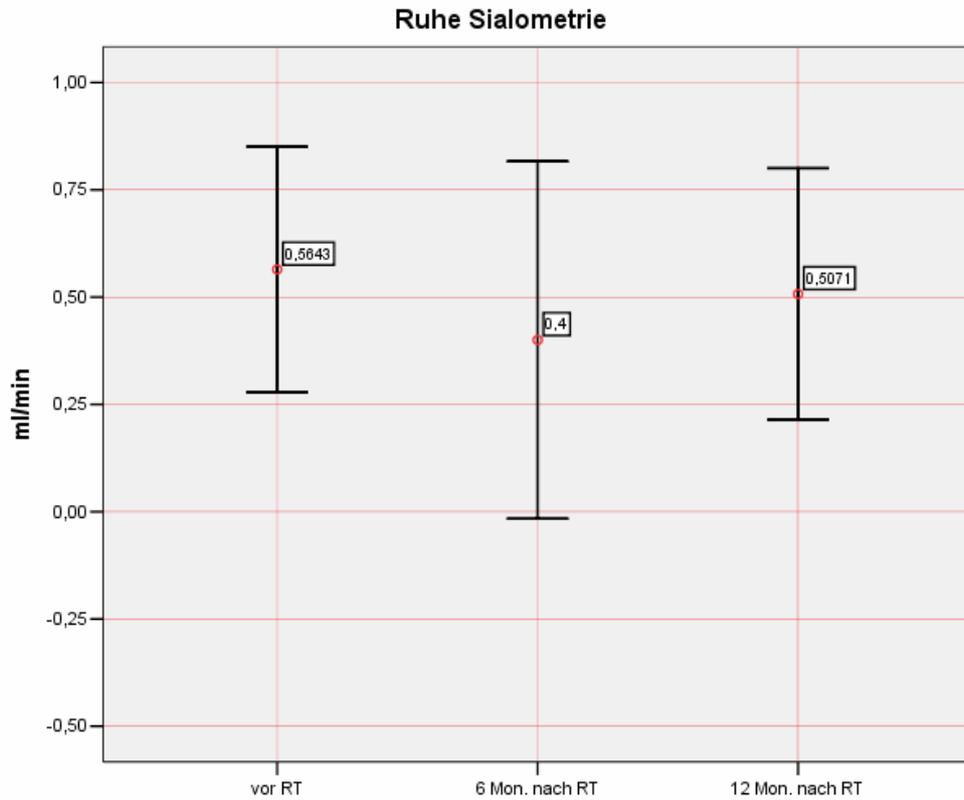


Abbildung 11: Ruhe Sialometrie vor und nach der Bestrahlung. Mittelwerte und Standardabweichung

Der Mittelwert der Sialometrie nach Stimulation betrug vor Bestrahlung  $1,01 \pm 0,71$  ml/min, 6 Monate nach der Bestrahlung reduziert auf  $0,74 \pm 0,70$  ml/min zeigte ein Jahr nach Bestrahlung eine Erholung auf  $0,98 \pm 0,78$  ml/min (Abbildung 12).

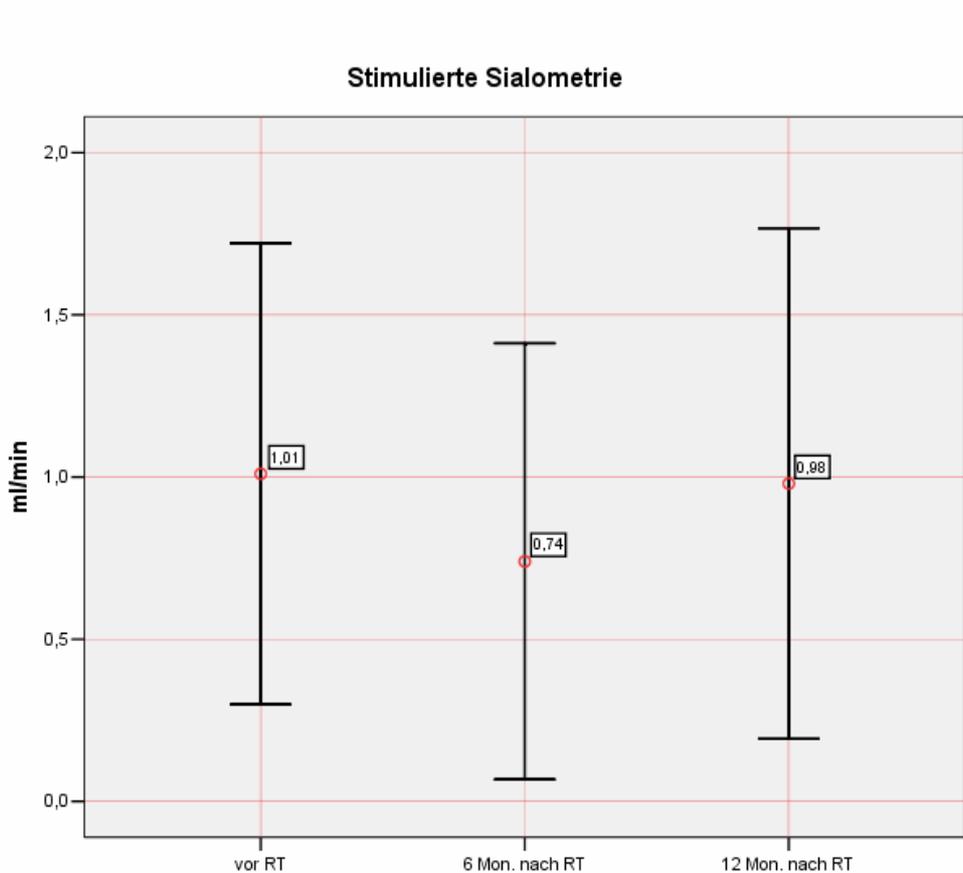


Abbildung 12: Stimulierte Sialometrie vor und nach der Bestrahlung. Mittelwerte und Standardabweichung

Der gepaarte t-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Sialometriewerte vor und nach sechs Monate nach Bestrahlung sowohl als bei der Ruhe Sialometrie als auch bei der stimulierte Sialometrie festgestellt ( $p = 0,02$  und  $0,001$ ) (Tabelle 5).

	Mittelwert $\pm$ 95% CI	p
Ruhe Sialometrie vor Beginn d. Bestrahlung	0,65 $\pm$ 0,52	<u>0,023</u>
Ruhe Sialometrie 6 Mon. nach d. Bestrahlung	0,4 $\pm$ 0,39	
Stimulierte Sialometrie vor Beginn der Bestrahlung	0,96 $\pm$ 0,45	<u>0,001</u>
Stimulierte Sialometrie 6 Mon. nach d. Bestrahlung	0,6 $\pm$ 0,41	
t-Test nach Pearson. $p < 0,05$ : statistisch signifikant		

Tabelle 5: Sialometrie vor und nach Bestrahlung.

Es wurde keine Korrelation zwischen mittlerer Mediandosis an beiden Ohrspeicheldrüsen und der sialometrischen Ergebnisse gefunden.

### 4.3 Toxizitätsanalyse mittel Sialoszintigraphie

Insgesamt wurden 22 (52%) Patienten sialoszintigraphisch untersucht. Bei 22 (52%) Patienten wurde die Untersuchung vor der Bestrahlung, bei 18 (40%) Patienten nach 6 Monaten und bei 13 (31%) Patienten ein Jahr nach der Bestrahlung durchgeführt. Die Exkretionsfraktion (EF) wurde sowohl für die ipsilaterale (hoch belastete) als auch für die kontralaterale (geschonte) gl.parotis berechnet. Der Mittelwert der Exkretionsfraktion der ipsilateralen (höher dosierten) gl. parotis [Mittelwert der medianen Strahlendosen an den Ohrspeicheldrüsen: 46,8 (32,3- 61,3) Gy] war vor der Bestrahlung 0,40 (0,25-0,50) %, 6 Monaten nach der Bestrahlung reduziert auf 0,26 (0,11-0,52)% (p=0,04) und ein Jahr nach Bestrahlung sehr leicht auf 0,32% erholt ( Tabelle 6 und Abbildung 13).

□	Ipsilaterale gl. parotis	Kontralaterale gl. parotis	P
SEF vor RT	0,40 (0,25-0,50) %	0,37 (0,27-0,53) %	0,2
SEF 6 Mon. nach RT	0,26 (0,11-0,52) %	0,38 (0,26-0,51) %	<u>0,03</u>
P	<u>0,04</u>	0,79	
mittlere Mediandosis	46,8 (32,3- 61,3) Gy	25,3 (20-30,3) Gy	<u>0,0001</u>
dSEF(6 Mon. nach RT in Vergleich zur vor RT)	33,3 ( _4- 71) %	-10,6 ( _63 - 43,6) %	<u>0,03</u>
t-Test nach Pearson . p< 0,05: statistisch signifikant			

Tabelle 6: Sialoszintigraphisch ermittelte Exkretionsfraktion vor und nach Bestrahlung.

Der Mittelwert der Exkretionsfraktion der kontralateralen gl. parotis (Mittlere Bestrahlungsbelastung 25,3 (20-30,3) Gy) war vor der Bestrahlung 0,37 (0,27-0,53) %, 6 Monaten nach der Bestrahlung fast unverändert auf 0,38 (0,26-0,51) % (p=0,79) und ein Jahr nach auf ca. 0,40% verbessert ( Tabelle 6 und Abbildung 14).

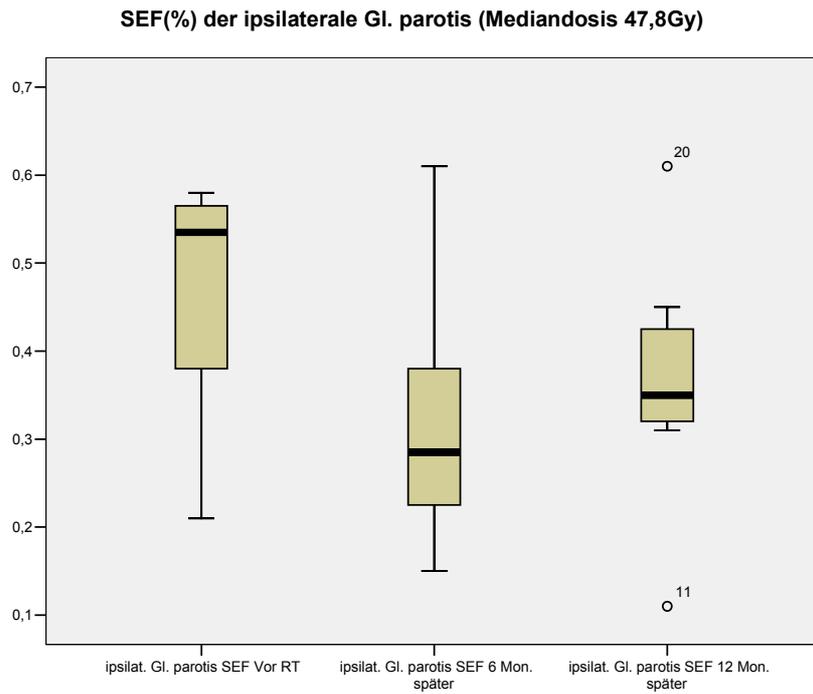


Abbildung 13: Exkretionsfraktion der ipsilateralen gl. parotis (BOX-Plot)

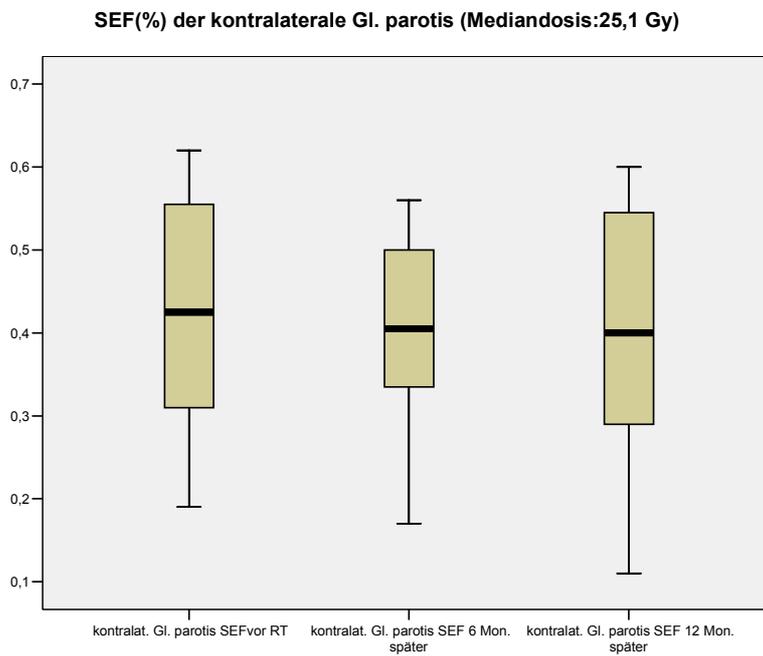


Abbildung 14: Exkretionsfraktion der kontralateralen gl. parotis (Box-Plot)

Die mittlere Mediandosis bd. gll. parotis korrelierte mit Reduktion der Sintigraphiewerte dSEF (Tabelle 7).

Korrelation			
	ipsilat. Gl. parotis* vs. dSEF**	Kontralat. Gl. parotis* vs. dSEF**	Alle Gl. parotiden* vs. dSEF**
p	0,81	0,36	<u>0,002</u>

\*: mittlere Mediandosis

\*\*6 Mon. nach RT zur vor RT

. p < 0,05: statistisch signifikant

Tabelle 7: Korrelation zwischen Gl. Parotis und dSEF

#### 4.4 Toxizitätsanalyse mittels Fragebogen

37 Patienten wurden nach ihrer subjektiven Einschätzung der Ausprägung der Xerostomie anhand eines strukturierten Fragebogens zu vier Zeitpunkten befragt: 1. vor Bestrahlung, 2. am letztem Bestrahlungstag, 3. 6 Monate später und 4. ein Jahr nach Therapieende.

##### Zu Frage A (Mundtrockenheit während des Sprechens):

Vor Bestrahlung berichteten 87,5% über keine und 12,5 % der Patienten über wenig Probleme.

Am letzten Bestrahlungstag berichteten 54,5 % der Patienten über keine Probleme, 36,3 % schilderten die Problematik als wenig, 6% als mäßig und 3% als viel.

Sechs Monate nach der Bestrahlung berichteten 40,7% der Patienten keine Probleme, 40,7% schilderten die Problematik als wenig, 11% als mäßig und 7,5% als viel.

Ein Jahr nach Bestrahlung berichteten 30% der Patienten keine Probleme, 50% schilderten die Problematik als wenig, 10% als mäßig und 10% als viel.

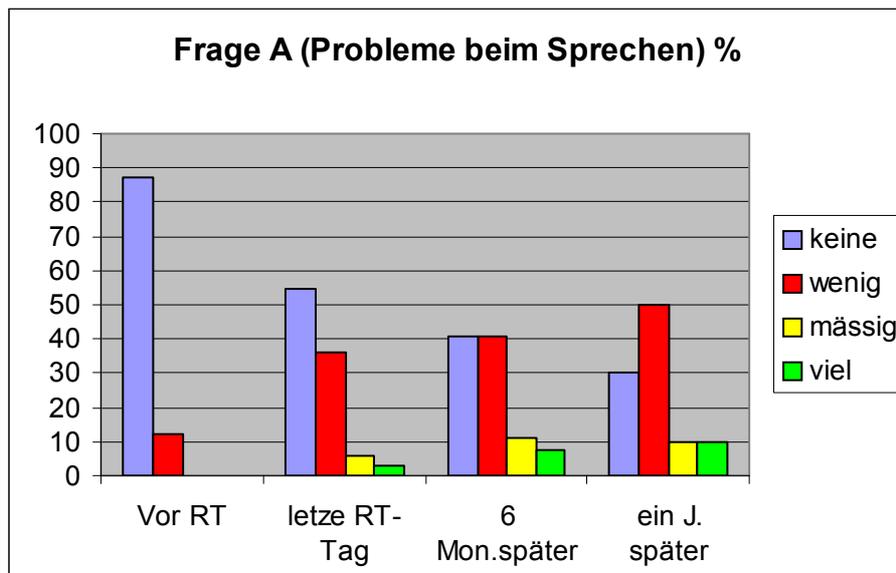


Abbildung 15: Verteilung der Antworten auf Frage A in Abhängigkeit vom Zeitpunkt

**Zur Frage B (Mundtrockenheit während des Schluckens):**

Vor Bestrahlung berichteten 87,5% der Patienten keine Probleme und 12,5 % schilderten die Problematik als wenig.

Am letzten Bestrahlungstag berichteten 47% der Patienten keine Probleme, 35% schilderten die Problematik als wenig, 3% als mässig und 15% als viel.

Sechs Monate nach Bestrahlung berichteten 30% der Patienten keine Probleme, 33% schilderten die Problematik als wenig, 26% als mässig und 11% als viel.

Ein Jahr nach Bestrahlung berichteten 50% der Patienten keine Probleme, 14% schilderten die Problematik als wenig, 27% als mässig und 9% als viel.

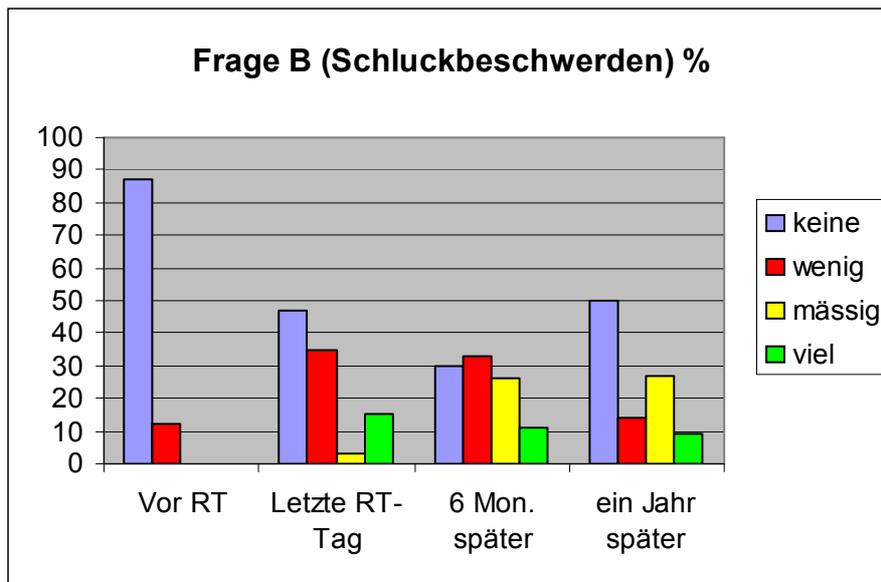


Abbildung 16: Verteilung der Antworten auf Frage B in Abhängigkeit vom Zeitpunkt

**Zur Frage C (Mundtrockenheit während des Schlafens):**

Vor Bestrahlung berichteten 94% der Patienten keine Probleme und 6 % schilderten die Problematik als wenig.

Am letzten Bestrahlungstag berichteten 48% der Patienten keine Probleme, 33 % schilderten die Problematik als wenig, 12% als mässig und 6% als viel.

Sechs Monate nach Bestrahlung: berichteten 48% der Patienten keine Probleme, 30% schilderten die Problematik als wenig, 15% als mässig und 7% als viel.

Ein Jahr nach Bestrahlung berichteten 55% der Patienten keine Probleme, 20% schilderten die Problematik als wenig, 15% als mässig und 10% als viel.

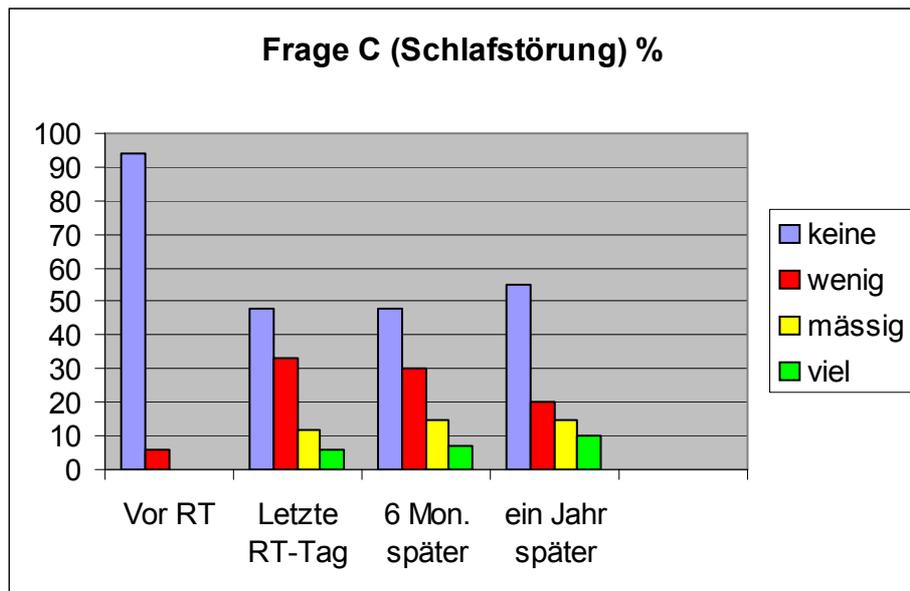


Abbildung 17: Verteilung der Antworten auf Frage C in Abhängigkeit vom Zeitpunkt

**Zur Frage D (Mundtrockenheit während der Ruhe):**

Vor Bestrahlung berichteten 88% der Patienten keine Probleme und 12% schilderten die Problematik als wenig.

Am letzten Bestrahlungstag berichteten 43% der Patienten keine Probleme, 45% schilderten die Problematik als wenig, 6% als mässig und 6% als viel.

Sechs Monate nach der Bestrahlung berichteten 37% der Patienten keine Probleme, 44% schilderten die Problematik als wenig, 15% als mässig und 4% als viel.

Ein Jahr nach Bestrahlung berichteten 50% der Patienten keine Probleme, 32% schilderten die Problematik als wenig, 14% als mässig und 4% als viel.

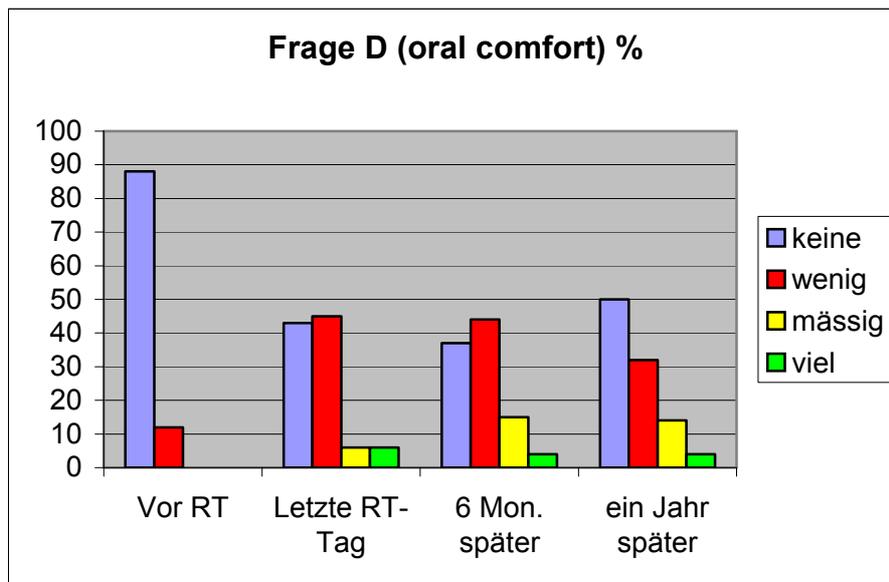


Abbildung 18: Verteilung der Antworten auf Frage D in Abhängigkeit vom Zeitpunkt

#### 4.5 Toxizitätsanalyse nach RTOG

Bei allen Patienten wurden am letzten Bestrahlungstag und bei 28 Patienten 6 Monaten später die subjektiven Nebenwirkungen nach RTOG semiquantitativ dokumentiert.

Am letzten Bestrahlungstag wurden folgende Befunde erhoben (Akutnebenwirkung):

Mukositis Grad 0, 1, 2, 3 : 0%, 32%, 56%, 12%.

Dermatitis Grad 0,1, 2 ,3 : 2%, 38%, 59%, 2%.

Xerostomie Grad 0,1 ,2 ,3: 17%, 41%, 27%, 15%.

Dysphagie Grad 0,1,2,3: 15%, 37%, 29%, 20%.

Grad 4- Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

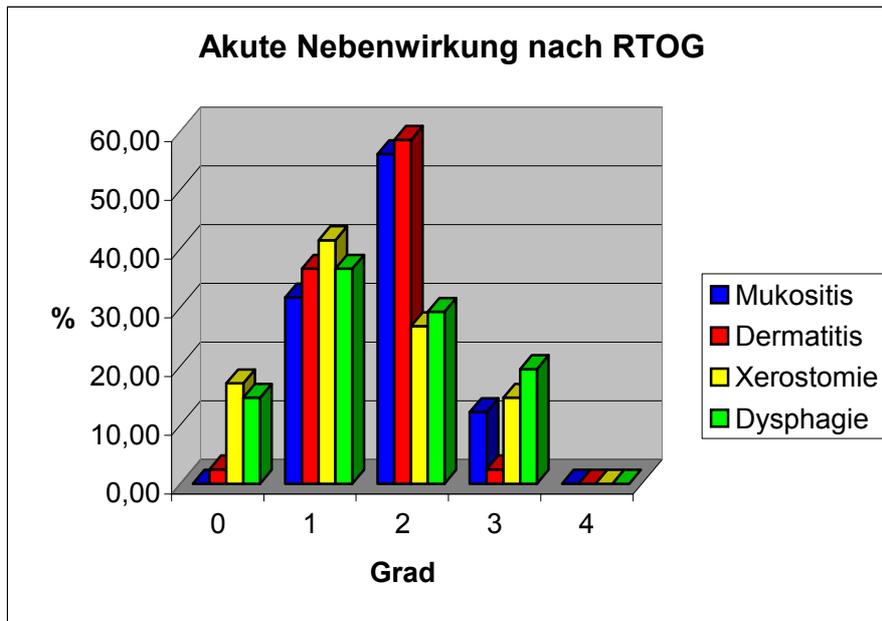


Abbildung 19: Akute Nebenwirkung nach RTOG

Sechs Monate nach Ende der Bestrahlung (Spätnebenwirkung):

Mit Ausnahme eines Patienten (4%) mit Mukositis Grad 1 wurde keine Mukositis beobachtet.

Dermatitis wurde nicht beobachtet.

Xerostomie Grad 0,1, 2, 3: 22%, 41%,30%,7%.

Dysphagie Grad 0,1, 2, 3: 69%, 19%, 8%, 4%.

Grad 4- Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

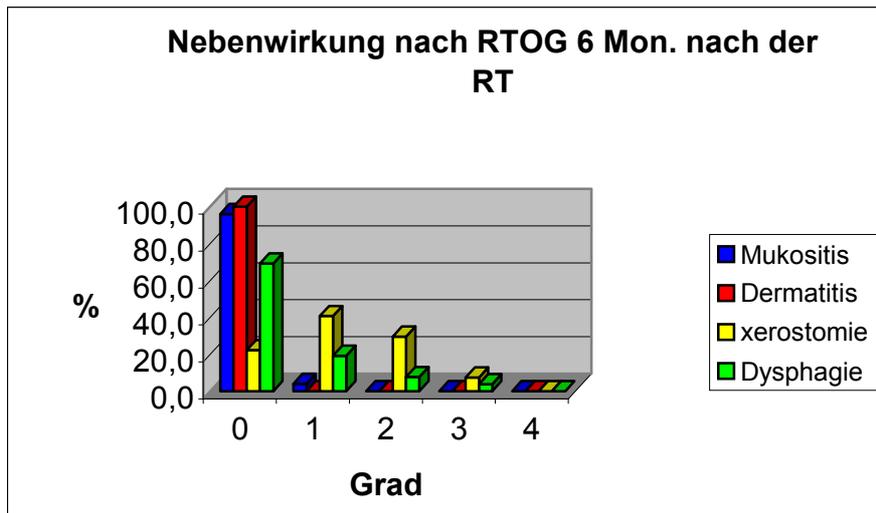


Abbildung 20: Nebenwirkungen nach RTOG 6 Monate nach Ende der Radiotherapie

#### 4.6 Analyse der Dosis-Volumen-Histogramme

Zielvolumina (PTV 1 und 2) und mehrere Normalgewebe wurden in den dreidimensionalen Computertomographie-Datensätzen konturiert. Die Dosisverteilung in diesen Volumina wurde mit dem Werkzeug Dosis-Volumen-Histogramm quantitativ analysiert. Bei keinem Patienten wurde das Rückenmark mit mehr als 42 Gy belastet. Die Mediandosis der gl. parotis betrug für die kontralaterale Seite 25,1 Gy und für die ipsilaterale Seite 47,8 Gy. (Siehe Abbildung 20)

### Durchschnittliche Mediandosis der Gl. parotis

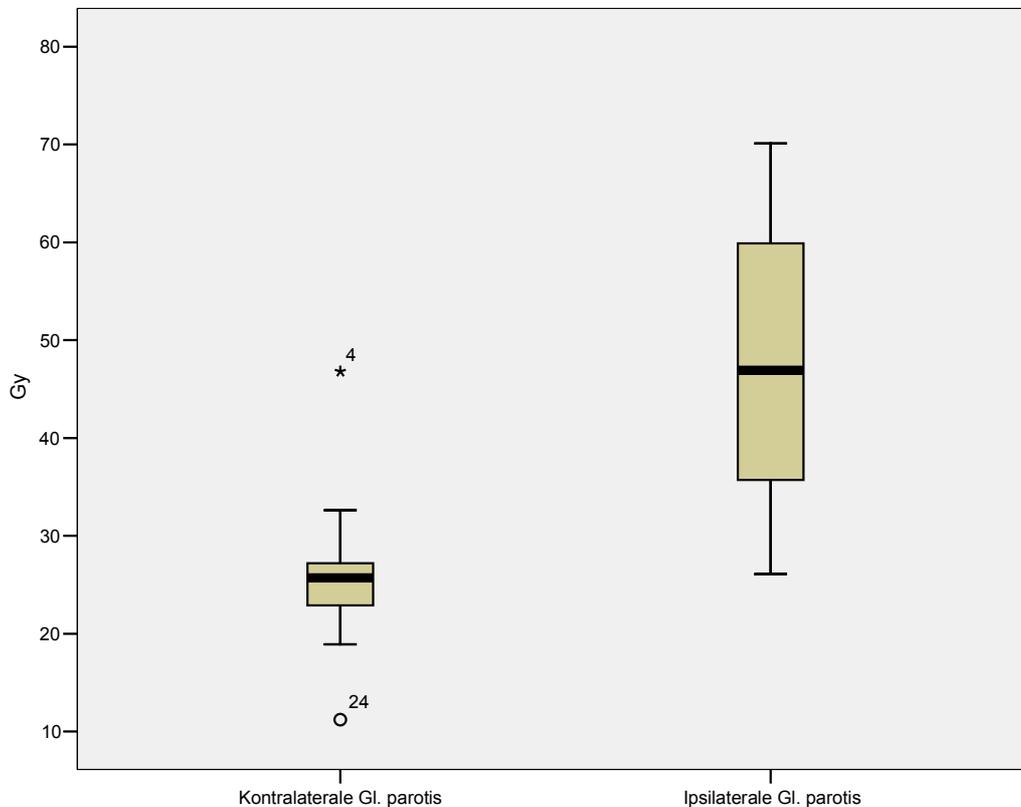


Abbildung 21: Durchschnittliche Mediandosis der kontralat. (zu schonenden) gl. parotis: 25,1 Gy und ipsilat. (nicht zu schonenden) gl. parotis 47,8 Gy (Box plot)

In der Hochdosis-PTV (PTV1) erhielt durchschnittlich 96,8% des Volumens 90% der verschriebenen Dosis (median 97%). Durchschnittlich 91% des Volumens erhielten der 95% der verschriebenen Dosis (median 91%).

In der Niedrigdosis-PTV(PTV2) erhielt durchschnittlich 97,3% des Volumens 90% der verschriebenen Dosis. Der Medianwert war 98%. Durchschnittlich 95,2% des Volumens erhielten der 95% der verschriebenen Dosis (median 98%).

Durchschnittl. PTV1 <sub>Hochdosis</sub> /Einzeldosis	64,4(60-72)/ 2,0(2-2,2) Gy
Durchschnittl PTV2 <sub>lowdosis</sub> /Einzeldosis	52,4(48-56)/1,6(1,5-1,8) Gy
Med. Dosis RM (range)	40.3 Gy(21-42)
Med. Dosis Kontralat. Gl. parotis (range)	25.1 Gy (11.2-46.8)
Med.Dosis Ipsilat. Gl. parotis (range)	47.8 Gy(26-70.1)
Median PTV1 D90 (range)	97%(87-100)
Mean PTV1 D90	96.8%
Median PTV1 D95 (range)	91%(77-99)
Mean PTV1 D95	91%
Median PTV2 D90 (range)	98%(81-100)
Mean PTV2 D90	97,3%
Median PTV2 D95 (range)	98%(73-99)
Mean PTV2 D95	95,2%

Tabelle 8: Dose-Volumen-Analyse: Dosisüberdeckung der Planungszielvolumina

#### 4.7 Klinische Ergebnisse (Rezidiv und Überlebensanalyse)

Die mediane Beobachtungszeit betrug 21 Monate (Spanne: 5- 51 Monate). Die Patienten-Compliance war bezüglich der Bestrahlung sehr gut. Nur ein Patient brach die Bestrahlung, aufgrund psychischer Probleme nach ca. 20 Gy vorzeitig ab. Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer betrug 6,5 Wochen. Die Nachsorge nahmen etwa 3/4 der Patienten unregelmäßig und 1/4 regelmäßig wahr. Dieses lag meistens an psychosozialen Schwierigkeiten (Alkoholabusus, Arbeitslosigkeit usw.).

Insgesamt gab es 14 (33%) Rezidivfälle. Zwei **Randrezidive** (direkt außerhalb der PTV1 oder PTV2) wurden registriert. Ein 64 Jahre alter Patient mit Nasopharynxkarzinom in Stadium T2N2bG3 mit definitiver Radiotherapie bekam ein Randrezidiv im Schädelbasisbereich nach 12 Monaten. Dieser Patient entwickelte später zusätzlich

ein Lymphknotenrezidiv und erhielt eine Salvage-Chemotherapie mit Caboplatin/Taxol. Er überlebte 35 Monate. Das zweite Rezidiv trat bei einem 67 Jahre alten Patienten mit Tonsillenkarzinom im Stadium pT4pN2G2 mit einer postoperativen Radiochemotherapie nach drei Monaten auf (am Rand von PTV2 sowie in Schädelbasisbereich). Während der Salvage-Radiotherapie wuchs der Tumor weiter, so dass die Bestrahlung nach 28 Gy unterbrochen wurde und der Patient nach 10 Monaten an seinem Tumorleiden verstarb.

Sieben Patienten wurden mit einem **Rezidiv in Bereich der PTV1** (Hochdosis) registriert. Der erste Fall war ein 64 Jahre alter Patient mit Nasopharynxkarzinom im Stadium T1N2cG4 mit einer Radiochemotherapie. Nach neun Monaten entwickelte er ein Rezidiv in der Nasopharynxregion und erhielt erneut eine Bestrahlung (40Gy) in der Rezidivregion. Später bildeten sich Knochenmetastasen (palliative Bestrahlung 30Gy) sowie pulmonale Metastasen (palliative Chemotherapie), die nach 32 Monate zum Tode führten. Der zweite Fall war ein 60 Jahre alter Patient mit Oropharynxkarzinom in Stadium T1N3G3 mit Radiochemotherapie. Nach 10 Monate entwickelte er ein Rezidiv in PTV1 und danach sehr schnell hepatische Meastasen. Der Patient überlebte nur 13 Monate. Der dritte Fall war ein 66 Jahre alter Patient mit Alveolar-kammtumor im Stadium T2N1G2 mit definitiver Radiotherapie, der nach sieben Monaten ein Lokalreziv entwickelte und drei Monate später an Pulmonalinsuffizienz starb. Der vierte Fall war ein 49 Jahre alter Patient mit Hypopharynxkarzinom im Stadium pT3pN2G3. Er entwickelte ein Rezidiv in der Primärtumorregion und wird zurzeit chemotherapiert.

Der fünfte Fall war ein 57 Jahre alter Patient mit Zunge/Mundbodenkarzinom im Stadium T4N1G2 mit definitiver Radiochemotherapie, der nach 14 Monaten ein Rezidiv entwickelte und Zurzeit eine palliative Chemotherapie bekommt.

Der sechste Fall war ein 49 Jahre alter Patient mit Zungenkarzinom im Stadium PT4pN0G2 mit neoadjuvanter Chemotherapie und postoperativer Radiochemotherapie, der nach sieben Monate ein Rezidiv in PTV1 entwickelte und eine Salvage-Bestrahlung mit 46 Gy erhielt . Der Patient ist Zurzeit. im Nachsorgeprogramm.

Der siebente Fall war eine 64 Jahre alte Patientin mit Mundbodenkarzinom im Stadium pT4pN2R1G3 mit postoperativer Radiochemotherapie, bei der nach 17 Monaten

ein Rezidiv in PTV1 diagnostiziert wurde. Der kleine Rezidivtumor wurde R0 reseziert. Die Patienten lehnte eine weitere Behandlung (RT/ ChT) ab. Zurzeit befindet sie sich im Nachsorgeprogramm.

Fünf Patienten wurden mit **Rezidiv in Bereich der PTV2** (Niedrigdosis) registriert.

Der erste Fall war ein 50 Jahre alter Patient mit Oropharynxkarzinom rechts im Stadium PT1pN2G3 mit postoperativer Bestrahlung, der nach sieben Monate ein Rezidiv in Regio 2 rechts entwickelte. 5 Monate nach der Salvage-Operation verstarb an einer Blutung (Tumorstadium in a. carotis). Der zweite Fall war ein 44 Jahre alter Patient mit Gaumenbogen/Tonsillenkarzinom links in Stadium ypT2ypN1G3 mit neoadjuvanter Chemotherapie und postoperativer Bestrahlung. Er entwickelte nach 11 Monaten ein Rezidiv in Regio 3 links und erhielt eine Salvage-Bestrahlung (40 Gy). Er verstarb 18 Monate später, (nach Angaben vom Hausarzt), an Lebermetastasen. Der dritte Fall war ein 63 Jahre alter Patient mit einem supraglottischen Larynxkarzinom rechts in Stadium PT3pN2G3 mit postoperativer Bestrahlung. Nach 22 Monaten entwickelte er ein Rezidiv in Regio 2 links und erhielt eine kombinierte Radiochemotherapie (kleinräumig 46 Gy mit 2x Chemotherapie). 3 Monate später entwickelte sich ein Ösophaguskarzinom. Zurzeit erhält er eine palliative Chemotherapie. Der vierte Fall war ein 48 Jahre alter Patient mit Zungenkarzinom rechts in Stadium PT1pN2G2 mit postoperativer Bestrahlung. Nach 19 Monate entwickelte er ein Rezidiv in Regio 2 rechts. Er erhielt eine Salvage-Radiotherapie (40 Gy). Ein Jahr später traten hepatische und ossäre Metastasen auf. Der Patient bekommt zurzeit eine palliative Chemotherapie. Der fünfte Fall war ein 50 Jahre alter Patient mit Mundbodenkarzinom rechts in Stadium yPT4pN2G3 mit neoadjuvanter Chemotherapie und einer postoperativen Bestrahlung. Nach einem Monat entwickelte er ein Rezidiv in der Mastoidspitze rechts. Diese wurde chirurgisch entfernt. Der Patient befindet sich zurzeit im Nachsorgeprogramm.

Tumorlokalisation	Stadium	Rezidivlokalisation
Nasopharynx Ca. re	T2bN2aM0G3	Randrezidiv (direkt außerhalb PTV1),
Oropharynx ca, li	T1N3cM0G3	Ipsilat.LK III(PTV1)
Nasopharynx Ca. re	T1N2cM0	Lokalrezidiv(PTV1)
Mundboden Ca. re.	pT1pN2M0	Ipsilat.LK II(PTV2)
Li. Retromolar& vordere Gaumenbogen li. sowie li Tonsillen Ca	ypT2ypN1(1/2)M0	Ipsilat. LK III(PTV2)
Alveolarfortsatz ca. re+ Uvula ca.	T2N1M0	Lokalrezidiv(PTV1)
Tonsillenkarzinom li.	pT4pN2M0	Randrezidiv , Ipsilat.LK III(PTV2), Schädelbasis
Zungenkarzinom re.	pT1pN2bM0	Ipsilat. LK III(PTV2)
Hypopharynxkarzinom li.	pT3pN2M0	Lokalrezidiv(PTV1)
Zungenkarzinom re.	pT4pN0M0	Lokalrezidiv(PTV1)
Mundbodenkarzinom re.	ypT4ypN2M0	Ipsilat. PTV2
Supraglotisches Larynxkarzinom	pT3pN2M0	Ipsilat.LK II (PTV2)
Zungenkarzinom	T4N1M0	Lokalrezidiv(PTV1)
Mundbodenkarzinom	T4N2M0	Lokalrezidiv (PTV1)

Tabelle 9: Rezidiv-Fälle

Die Todesursache war in 4% der Fälle ein Lokalrezidiv, in 16% der Fälle Fernmetastasen und hatte in 7% der Fälle sonstige Ursachen (1x Herzinfarkt, 2x Pulmonalinsuffizienz).

<b>Rezidive</b>	<b>14(33)</b>
Randrezidiv	2(4)
Rezidiv in PTV Hochdosis	7(16)
Rezidiv in PTV lowdosis	5(12)
<b>Todesursachen</b>	
Lokalrezidiv	2(4)
Fern Metastasen	7(16)
Andere	3(7)

Tabelle 10: Rezidive und Todesursachen

Im Verlauf der Nachsorge traten drei Zweitkarzinome auf. Der Erste Fall war ein nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom bei einem 48 Jahre alten Patient mit Tonsillenkarzinom. Der Lungentumor wurde erfolgreich radiochemotherapiert. Zurzeit ist kein Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung (von Seite des Tonsillenkarzinoms) vorhanden. Der zweite Fall war ein Zervixkarzinom bei einer 70 Jahre alten Patientin mit Zungengrundkarzinom. Nach Wertheim-OP. erhielt sie eine postoperative Radiochemotherapie. Zurzeit ist kein Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung (von Seite des Zungengrundtumor) vorhanden. Der dritte Fall war ein Ösophaguskarzinom bei einem 63 Jahre alten Patienten mit supraglotischem Larynxkarzinom. Wie schon erwähnt, bekommt er zurzeit eine palliative Chemotherapie. Das 2-Jahre Rezidiv-Freies-Überleben betrug 58% und Gesamtüberleben betrug 76%. (Abbildung 22 und Abbildung 23).

### Überlebensfunktion

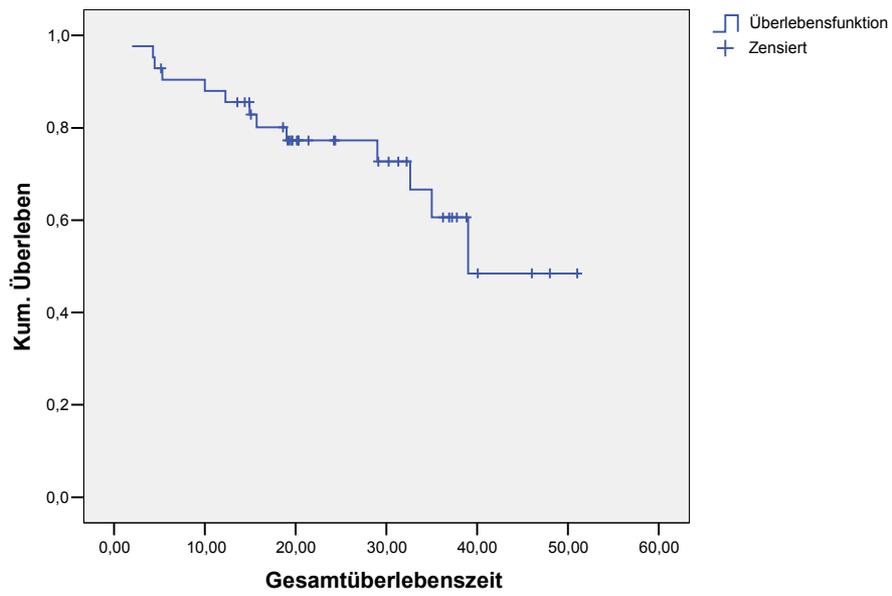


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve - Monate Gesamtüberleben ab Therapiebeginn.

### Überleben ohne loko-regionäres Rezidiv

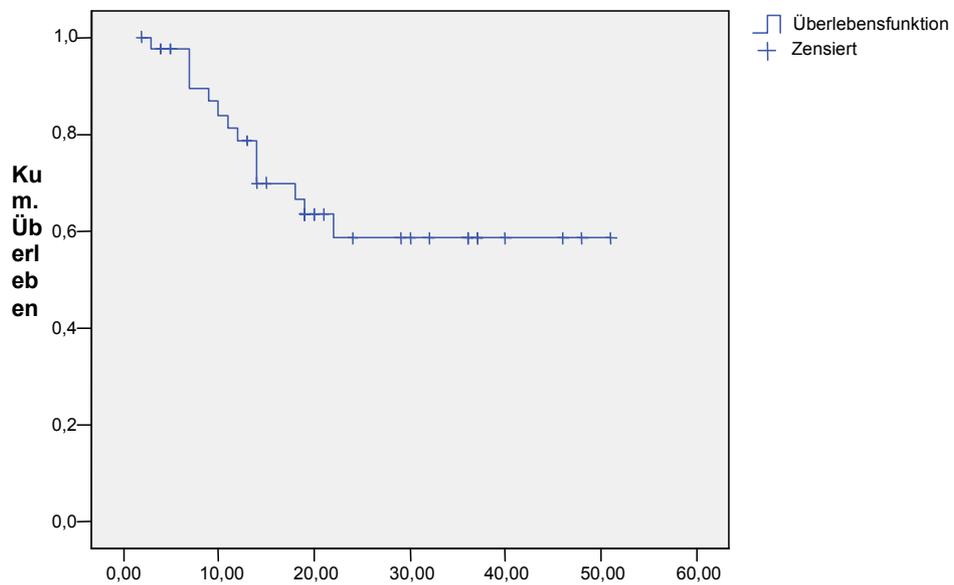


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve – Monate rezidivfreies Überleben ab Therapiebeginn

## 5 Diskussion

Die Vermeidung der radiogene Xerostomie durch Schonung der Mundspeicheldrüsen während der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich und somit die Besserung der Lebensqualität ist eines der wichtigsten aktuellen Forschungsgebiete in der klinischen Radioonkologie [Jabbari et al. 2005, Kuhnt et al. 2005]. In den letzten Jahren sind mehr als 200 Publikationen mit diesem Schwerpunkt erschienen [Lee et al. 2005]. Trotzdem gibt es noch Forschungsbedarf in diesem Gebiet. Daher analysierten wir im Rahmen einer prospektiven Untersuchung 42 Patienten, die wegen Kopf-Hals-Tumoren behandelt wurden. Da die gl. submandibularis inmitten der Lymphknoten Region I liegt und oft nicht geschont werden kann und die gl. sublingualis nur zu einem kleinen Teil zur Gesamtspeichelmenge beiträgt; konzentrierten wir uns wie alle Forschergruppen auf die gl. parotis. In unserem Patientenkollektiv waren alle Tumorlokalisationen sowohl präoperativ als auch definitiv vertreten. Dabei war das Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinom mit 75% der Fälle am häufigsten. Speziell bei diesen beiden Primärtumorlokalisationen gelingt es mit herkömmlichen Techniken einschließlich konformierender Bestrahlungsmethoden nicht, die Ohrspeicheldrüsen ausreichend zu schonen [Kuhnt et al. 2005].

### 5.1 Daten der Toxizität nach RTOG

In unserer Untersuchung betragen die akute Xerostomie sowie akute Mukositis=> Grad II 42% bzw. 68%. Brizel et al. 2000 zeigten in einer Phase III randomisierte Studie (konventionelle RT +/-Amifostin), dass in dem alleinigen RT-Arm mit 150 Patienten die akute Xerostomie sowie akute Mukositis =>Grad II 51% bzw. 85% betragen. Die deutlich niedrigere Nebenwirkungsrate in unsere Untersuchung ist eine Bestätigung für das Parotisschonungskonzept, welches mittels IMRT realisiert wurde.

In unserer Untersuchung lagen die akute Mukositis, Dermatitis, Xerostomie Grad II in bei 68%, 52%, bzw. 42%. De Arruda et al. 2006 berichteten über die Erfahrungen mit IMRT in Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York (MSKCC). 50 Oropharynx-Tumoren wurden definitiv oder postoperativ mit alleiniger Bestrahlung oder kombinierter RCT behandelt. Die Häufigkeit der maximal mit Grad II auftretenden akute Mukositis, Dermatitis, Xerostomie betrug in diesem Bericht 92%,48% bzw. 52%. Die

52%. Die Unterschiede in der Rate an Mukositis Grad II sind auf zwei Faktoren zurückzuführen: im MSKCC wurden ausschließlich Oropharynxtumoren bestrahlt [eigene Serie: 39%], und zweitens wurde ein höherer Anteil der Patienten mit einer definitiven (anstatt postoperativen) Bestrahlung behandelt, was höhere Gesamtdosen als in unserer Serie bedeutet. Die akute Xerostomierate in seiner Untersuchung war höher (ca. 10%). Er berichtete über keine Xerostomie Grad III. Das kann durch die im Durchschnitt niedrigere Mediandosis bedingt sein. Sie betrug für die rechte und linke gl. parotis in deren Untersuchungen 26,8 Gy bzw. 26,0 Gy in Vergleich zu unserer Daten von 38,5Gy bzw. 33,5Gy. Allerdings muss angemerkt werden, dass in der zweiten zeitlichen Periode, in der Kompensatoren aus MCP 96 eingesetzt wurden und der Rechenalgorithmus vollständig automatisiert invers ablief und keine manuellen Korrekturen mehr gemacht werden mussten, die mediane Dosis an der zu schonenden Ohrspeicheldrüse weiter gesenkt werden konnte [Wendt et al. 2006].

In unserer Untersuchung betrugen die akute Mukositis Grad I, II, III; 32%, 56% bzw. 12% und die akute Xerostomie Grad I, II, III; 41%, 27% bzw. 15%. Münter et al. 2004 berichteten über ihre prospektiv gewonnenen Ergebnisse bei 18 HNO-Tumoren, die mit IMRT bestrahlt wurden. Akute Mukositis Grad I, II, III betrug 17%, 11% und 61%. Im Vergleich zu unserer Untersuchung war die Grad II-Rate deutlich größer als die Grad III-Rate trotz fast gleicher durchschnittlicher PTV1-Dosis (64,4 Gy in unserem Kollektiv vs. 61,6 Gy). Die akute Xerostomie Grad I, II, III betrug 33%, 45%, 22%. In unserer Untersuchung waren wieder etwas niedrigere Grad II und III Xerostomie in Vergleich zur seiner Studie.

De Arruda et al. 2005 berichtete über chronische Xerostomie bei Oropharynxkarzinomen nach der IMRT. Nach 9 Monaten beobachtete er 33% Xerostomie Grad 2 und keine Xerostomie Grad 3.

In unserer Untersuchung beobachteten wir nach 6 Monaten 30% Xerostomie Grad 2 und 7% (zwei Fälle) Xerostomie Grad III. Der erste Fall war ein Patient mit Nasopharynxkarzinom und dem ungünstigen bilateralen Lymphknotenbefall. Bei diesem Patient gelangte uns keine Schonung der kontralaterale gl. parotis (Mediandosis von 46,8 Gy) trotz voller Belastung der ipsilateralen gl. parotis (Mediandosis von 52,8 Gy). Somit ist die Grad III Xerostomie nicht unerwartet aufgetreten. Der zweite Fall war ein Patient mit Hypopharynxkarzinom der eine postoperative Bestrahlung erhielt.

Trotz guter Schonung der ipsilateralen gl. parotis (Mediandosis von 22,9 Gy) und keiner aussergewöhnlichen Belastung der ipsilateralen gl. parotis( Mediandosis von 51 Gy) war eine subjektive und objektive Xerostomie Grad 3 vorhanden. Er berichtete über keine Mundtrockenheit nach der Operation bzw. vor der Bestrahlung. Die einzige mögliche Ursache könnte darin bestehen, dass in der Sialoszintigraphie die gll. submadibulares vor der Bestrahlung beidseits keine Funktion zeigten. Leider erschien der Patient zur Verlaufszintigraphie nicht, so dass wir keine Aussage über Funktion der Speicheldrüsen nach der Bestrahlung treffen können.

Wasserman et al.2005 berichtete über chronische Xerostomie nach konventioneller Bestrahlung ohne Schonung der gl. parotidae. Nach 12 Monaten beobachtete er über 57% Xerostomie => II°. Fast doppelt so hoch nach IMRT im Vergleich zur Unsere Daten( nach 6 Monaten) sind die Daten von de Arruda (nach 9 Monaten). Allerdings zeigte er, dass in Verlaufskontrollen sich die Häufigkeit von chronischer Xerostomie nach 24 Monaten sich auf 36% reduzierte. In unserer Untersuchung sind keine Daten über Xerostomie nach RTOG-Klassifikation nach 12 Monate erhoben worden.

## **5.2 Daten der Lebensqualität nach Fragebogen**

Seit der Anwendung von IMRT bei der Behandlung von HNO-Tumoren versuchen die klinischen Forscher die Lebensqualität zu dokumentieren und einzustufen. Da noch keine internationale Richtlinie vorhanden ist, wird dies individuell und nach institutionalem Standard durchgeführt. Ein Vergleich der Ergebnisse ist schwierig und fehlerbehaftet, wie das folgende Beispiel zeigt:

Eisbruch et al.2001 publizierte eine Studie mit 132 HNO-Patienten, die mit Intensitätsmodulierter Technik bestrahlt wurde. Er berichtete über subjektive Xerostomie durch einen QOL-Fragebogen (0-10 Score). In unserer Untersuchung hatten wir ein anderen Einstufungssystem (keine bis starke Beschwerden). Das heißt eine Scor von ca. 3; 4-7; ca. 8-10 in seiner Studie entspricht für wenig; mäßig; bzw. starke Beschwerden in unserer Untersuchung.

80% von unseren Patienten berichteten ein Jahr nach der Bestrahlung über keine bis wenige Beschwerden beim Sprechen durch Mundtrockenheit (Frage A). In seiner Studie war der mediane Score bezüglich dieser Frage 3. Das bedeutet, 50% von sei-

ner Patienten hatten keine bis wenig Beschwerden. Zum Vergleich betrug dieser Wert in unserer Untersuchung 80%.

Bezüglich Schluckbeschwerden (Frage B) beobachtete er, dass 50% der Patienten nach einem Jahr keine bis wenige Beschwerden hatten. Dies belief sich in unserer Untersuchung auf 64%.

Über Schlafstörungen (Frage C) berichtete er, dass 50% von Patienten keine Beschwerden hatten. Dies war in unserem Kollektiv fast identisch und betrug 55%.

Bezüglich „oral comfort“ (Beschwerdefreiheit in Ruhe)(Frage D) berichtete er, dass 50% der Patienten mäßige Beschwerden hatten. In Vergleich waren unsere Ergebnisse mit 20% deutlich günstiger.

Insgesamt zeigen unsere Daten, dass der Schweregrad der aufgetretenen Beschwerden mit zunehmender Nachbeobachtungszeit langsam zurückgeht. Ein Jahr nach Radiotherapie bleiben lediglich die durch Xerostomie bedingten Schluckbeschwerden als größtes Problem bestehen (36%).

### **5.3 Sialoszintigraphische Daten**

In unserer Untersuchung wurde bei allen Patienten die Schonung der kontralateralen gl. parotis angestrebt und wurde bei allen Patienten außer bei einem Patient mit beiderseitigen Lymphknoten-Befall in der Praxis umgesetzt. Die Sialoszintigraphieuntersuchung 6 und 12 Monate nach der Bestrahlung ergab eine deutliche Funktionsreduktion der ipsilateralen bzw. der nicht geschonten gl, parotis (durchschnittliche Median-Dosis von 47,8 Gy) in Vergleich zu der geschonten kontralat. gl. parotis (durchschnittliche Median-Dosis von 25,1 Gy).

Liem et al.1996 präsentierte eine prospektive Studie mit 25 Patienten, die in HNO-Bereich bestrahlt wurden. 72% der Patienten erhielten eine konventionelle Bestrahlung mit der Schonung einer gl. parotis und bei 28% der Patienten wurde keine Schonung durchgeführt. Zur Objektivierung der Speicheldrüsenfunktion erfolgte bei allen Patienten die Sialoszintigraphie vor Bestrahlung und 1, 6 und 12 Monaten danach und ergab eine deutliche Reduktion der SEF sehr früh sogar nach einem Monat in der Gruppe mit hoher Bestrahlungsdosis (30-70 Gy) der Speicheldrüsen in Vergleich

gleich zur Gruppe mit niedrigerer Bestrahlungsdosis (<24 Gy). Dies wurde in unserer Untersuchung bestätigt.

Maes et al.2002 berichtete über sialoszintigraphische Ergebnisse in 39 Kopf-Hals-Tumoren die eine bilaterale Hals-Bestrahlung bekamen. In dieser Studie wurde mit einer simplen konformalen Bestrahlungstechnik (drei-Felder + ventrale SCG-Feld + zwei opponierten schräg Boost-felder), die kontralaterale gl. parotis geschont. Die mittlere Dosis der kontralateralen und ipsilateralen gl. parotis betrug 21 bzw. 49 Gy. Alle Patienten erhielten eine Sialoszintigraphie vor und ein und sechs Monaten nach der Bestrahlung .Dies ergab eine bessere EF sowie niedrigeren dSEF nach Bestrahlung der kontralateralen gl. parotis als der ipsilateralen gl. parotis sowohl nach einem Monat als auch 6 Monaten später. Der Unterschied war hoch signifikant ( $p<0.001$ ). Wir sind auch zu ähnlichen Ergebnissen mit signifikantem Unterschied ( $p=0.03$ ) 6 Monate später gekommen. Zusätzlich konnte Maes eine signifikante Korrelation zwischen durchschnittlicher Bestrahlungsdosis der gl. parotis und SEF ( ein und sechs Monate später) in ipsilateraler und kontralateraler gl. parotis feststellen. Diese Korrelation war in unsrer Untersuchung zwischen dSEF und Mediandosis der kontralat. gl parotis aber nicht in ipsilat. gl parotis Gruppe signifikant. Dies kann von großer Spannenweite der Mediandosis in beiden Gruppen kommen (Siehe Abbildung 21). Unabhängig von kontralateraler oder ipsilateraler gl. parotis (d.h. wenn wir beide gll. parotidae zusammen betrachten) ist die Korrelation zwischen dSEF und Mediandosis der beiden gl. parotidae hoch signifikant ( $p=0,002$ ) (siehe Tabelle 7 und Tabelle 6).

#### **5.4 Sialometrische Daten**

In unserer Untersuchung wurde eine Gesamtspeichel-Sialometrie durchgeführt. Da die ipsilaterale gl. parotis hoch belastet ist (47,8 Gy)und nach dieser Dosis nahezu keine Funktion mehr erwartet werden kann, (Eisbruch et al.2001, Franzen et al.1992), gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse der Gesamtspeichelmessung durch Sialometrie 6 und 12 Monate nach der Bestrahlung aus der Funktion der kontralateralen gl. parotis (mittlere Dosis von 25.1 Gy) herrühren. In unserer Untersuchung war 6 und 12 Monate nach der Bestrahlung >70% bzw. >85% des Aus-

gangswertes der Ruhe-Sialometrie vorhanden. Bei der stimulierten Sialometrie war sechs Monaten nach Bestrahlung >75% des Speichelflusses vorhanden und ein Jahr später erholte sich der Wert auf fast 100% des Ausgangsniveaus.

In der von Eisbruch et al. 2001 publizierte Studie über Schonung der gl. parotis mittels IMRT erhielten 84 von 132 Patienten eine bilaterale LAG Bestrahlung. Er führte eine seitengetrennte Sialometrie von großen Mundspeicheldrüsen durch. Die ipsilaterale gl. parotis (mittlere Dosis von 55 Gy), die ipsilaterale gl. submandibularis (mittlere Dosis von 66,9 Gy) und die kontralaterale gl. submandibularis (mittlere Dosis von 57,8 Gy) zeigten keine Funktion nach der Bestrahlung sowohl bei der Ruhe Sialometrie als auch bei der stimulierten Sialometrie. Erst zwei Jahren später tauchte eine allerdings geringfügige Speichelflußerholung nach Stimulation auf. Parallel dazu erholte sich die 6 Monate nach Bestrahlungsende auf 50% der Ausgangswertes verminderte Funktion der gegenseitigen (zu schonenden) Ohrspeicheldrüse (mittlere Dosis: 21,9 Gy) nach zwei Jahren auf den Ausgangswert. Die Erholung der Drüsenfunktion war bei der stimulierten Sialometrie deutlicher und schneller als bei der Ruhe-Sialometrie. Nach 18 Monaten war der stimulierte Speichelfluss sogar höher als vor der Bestrahlung.

Franzen et al. 1992 publizierte eine prospektive Studie mit 25 Patienten über die Funktion der gl. parotis bei der Bestrahlung ( bilaterale/unilaterale Hals-Bestrahlung) der Kopf-Hals-Tumoren. Bezüglich der Parotis-Dosis teile er die Patienten in drei Gruppen: Erste Gruppe mit 40-45 Gy, zweite Gruppe mit 47-52 Gy und dritte Gruppe mit 65-74 Gy. Alle Patienten zeigten 6 Monate nach Radiotherapie eine eingeschränkte stimulierte Sekretionsrate. In der ersten Gruppe fiel die Sekretionsrate auf ca. 42% des Ausgangswerts, mit steigender Strahlendosis fiel der Wert in der letzten Gruppe auf nur 8 %. Nach 18 Monaten erholte sich die Funktion nach niedriger Dosis (erste Gruppe) auf 70%, nach hoher Dosis nur auf 20% (letzte Gruppe). In der eigenen Analyse erholte sich die stimulierte Sekretionsrate nach 12 Monaten auf fast Ausgangswert (98%). Dies kann man mit niedrigerer Bestrahlungsbelastung erklären. Da in unserer Untersuchung bei allen Patienten eine der beiden gll. parotidae geschont wurde, beträgt die mittlere Mediandosis (in dieser Subgruppe) ca. 32 Gy. Der Gesamtspeichel in Ruhe 6 Monaten nach der Bestrahlung war zwischen 0,2 bis 0,6 ml/min (Abbildung 23). Es gab aber zwei Ausnahmen mit Hypersalivation (als

Vergleich zur Normalwerte, siehe Tabelle 2). Der erste Fall war ein Patient mit supraglotischem Larynxkarzinom, der bereits vor Bestrahlung ungewöhnlich hohe Sialometriewert von 2,0 ml/min aufwies. Obwohl die beiden Ohrspeicheldrüsen mit in der Serie üblichen medianen Dosen von 40 und 26 Gy bestrahlt wurden, fand sich nach Abschluß der Radiotherapie noch eine Salivation im Bereich der Hypersalivation (1,1 ml/min). Dementsprechend klagte dieser Patient nie über Mundtrockenheit. In diesem Fall ist die Ursache der fehlenden Xerostomie ein hoher Ausgangswert gewesen. Der zweite Fall war ein Patient mit Tonsillenkarzinom, der prätherapeutisch eine hohe Salivation aufwies (1,2 ml/min). Bei diesem Patient war die ipsilaterale- und kontralaterale gl. parotis-Dosis 21Gy bzw. 11Gy bestrahlt worden, also unterdurchschnittlich hohe Dosisbelastung. Die Salivation verstärkte sich 6 Monate nach Bestrahlungsende auf 1,4 ml/min. Da die Sialometrie unter standardisierten Bedingungen durchgeführt worden ist, könnten die erhöhten Werte auf Stress, Geruchsreize oder Hyperhydratation zurückgeführt werden. Im Verlauf ist die Gesamtspeichelsekretion innerhalb von 6 Monaten unverändert geblieben. Klinisch bestand keine Mundtrockenheit.

Werden mediane Dosen unterhalb von 26 Gy an einer Ohrspeicheldrüse appliziert, kann dadurch die Speichelproduktion noch besser erhalten werden [Amosson et al. 2003]. In einer Analyse der subjektiven Beschwerden anhand eines standardisierten Fragebogens konnte an 30 Patienten gezeigt werden, dass weiter fallenden medianen Dosiswerte an einer Speicheldrüse auf Werte um 15 Gy zu einer Abnahme der Xerostomie führt. Das korrelierte mit den sialometrisch gemessenen Werten [Deasy et al. 2005 ].

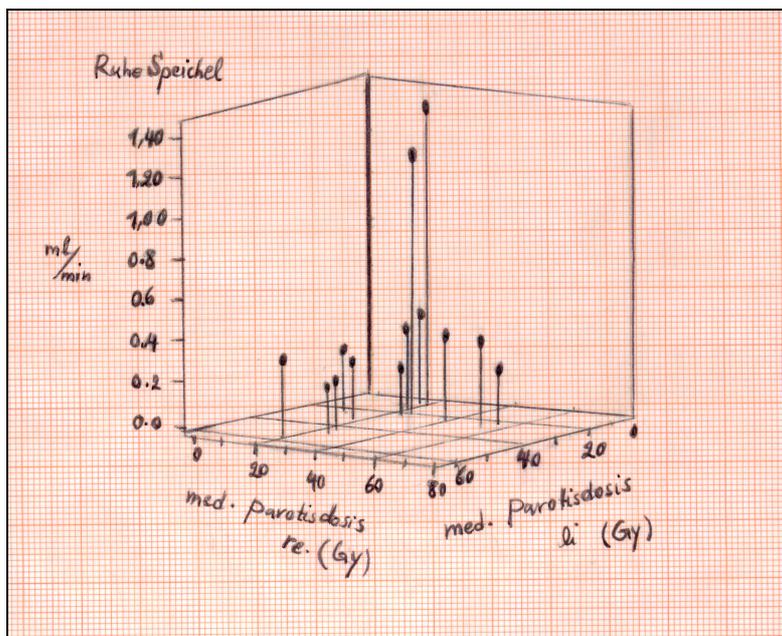


Abbildung 24: Ergebnisse der Gesamtspeichel in Ruhe 6 Monaten nach der Bestrahlung

## 5.5 Rezidivanalyse und Überlebenskurven

In der eigenen Analyse konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten kein Tumorrezidiv im unmittelbar an der geschonten Ohrspeicheldrüse gelegenen Gewebe beobachtet werden. Aufgrund des steilen Dosisgradienten besteht jedoch hier ein nicht näher bekanntes Risiko eines Rezidivs. In einer Serie von 117 Patienten wird nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten von nur einem Rezidiv in unmittelbarer Nachbarschaft der geschonten Ohrspeicheldrüse berichtet [Chao et al. 2003].

In diesem Bericht wird über eine Rate an 2-Jahres- rezidivfreiem Überleben von 85% berichtet. Bei vergleichbarer Zusammensetzung des Krankengutes erreichten wir nur eine Rate von 58%. Als Erklärung für den Unterschied kann möglicherweise die unterschiedliche Dosis in den Zielvolumina dienen. Chao et al. applizierten 67,7 Gy und 54,8 Gy in den hoch- und niedrig dosierten Zielvolumina. In Jena betragen die entsprechenden Werte 64,4 Gy und 52,4 Gy. Kritisch muss angemerkt werden, dass insbesondere in der ersten Periode mit manuell optimierter Dosisverteilung und Verwendung von Kompensatoren aus Zinn-Wachs-Granulat möglicherweise keine ganz so gute Dosisabdeckung der Zielvolumina erreicht werden konnte, wie dies in der

zweiten Periode mit voll automatisierter Optimierung der inversen Dosisberechnung und Einsatz von Kompensatoren aus MCP 96 mit deutlich höheren Dosischwächungspotential gelang [Salz et al. ]. Lokale Unterdosierungen um mehr als 5% Prozent in mehr als 10% des bestrahlten Volumens können aber die Quelle für Lokalrezidive sein [Goitein et al. 1985]. Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Daten einer recenten großen Therapiestudie zeigte, dass dieser Effekt bei der hier angewandten Methode keine wichtige Rolle gespielt hat. Nach Bestrahlung mit konventioneller Technik ohne Parotisschonung wurden an 153 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren den eigenen Daten vergleichbare Raten an 2-Jahres- rezidivfreiem Überleben und 2-Jahres- Gesamtüberleben von 56% und 72% bei ähnlicher Zusammensetzung des Patientengutes berichtet [Wasserman et al.2005].

Die in Tabelle 7 angeführten Zahlen über die Dosisabdeckung der Zielvolumina waren also nicht prognoserelevant. Da die Dosierungsvorschrift ICRU 50 für die intensitätsmodulierte Radiotherapie nicht Gültigkeit hat, wurden andere arbiträre Konzepte formuliert. Auch die für Kopf-Hals-Tumoren bedeutsame Dosierungsempfehlung aus dem Protokoll H 0022 der RTOG lässt in kleinen Volumina eine Unterdosierung zu [Radiation Therapy Oncology Group]. Die vorgestellte Bestrahlungstechnologie wurde mittlerweile durch die Step-and-shoot Technik unter Verwendung von Viellamellenkollimatoren ersetzt. Damit gelingt eine weitere Homogenisierung der Dosisverteilung. Wichtigster Beitrag zur Erzielung optimaler Ergebnisse allerdings ist die korrekte Konturierung der Zielvolumina unabhängig von den eingesetzten Techniken.

Zusammenfassend ermöglicht die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie eine ausreichende Schonung zumindest einer gl. parotis und damit die weitgehende Vermeidung der akuten und der chronischen Xerostomie. Mit dieser neuen Bestrahlungsmethode können auch die übrigen Akutnebenwirkungen besonders an der mitbestrahlten Schleimhaut vermindert werden. Langzeitergebnisse hinsichtlich der Tumorkontrolle müssen abgewartet werden und waren nicht primäres Ziel dieser Arbeit. Bisher wurde kein Tumorrezidiv im unmittelbar der geschonten gl. parotis gelegenen Bereich beobachtet.

# Abbildungen und Tabellen

## Abbildungen

Abbildung 1: Herkömmliche Bestrahlungstechnik.....	12
Abbildung 2: Prinzip der herkömmlichen Bestahlung von Kopf-Hals-Tumoren.....	15
Abbildung 3: Prinzip der intensitätsmodulierten Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren. ....	16
Abbildung 4: Dreidimensionale Darstellung der Dosisverteilung mittels Kompensator .....	17
Abbildung 5: Kompensatorbeispiel mit Wachs-Zinn-Granulat.....	18
Abbildung 6: Die Funktionsweise der statisch und dynamisch MLC-basierten IMRT.	18
Abbildung 7: Konventionelle Gesichtsmaske aus Scotschcast.....	22
Abbildung 8: Stereotaktische Präzisionsmaske aus Thermoplast.....	22
Abbildung 9: LK-Stationen nach Robbins 2002 .....	24
Abbildung 10: Szintigraphische Darstellung der vier großen Mundspeicheldrüsen. .	27
Abbildung 11: Ruhe Sialometrie vor und nach der Bestrahlung. ....	34
Abbildung 12: Stimulierte Sialometrie vor und nach der Bestrahlung. ....	35
Abbildung 13: Exkretionsfraktion der ipsilateralen gl. parotis (BOX-Plot) .....	37
Abbildung 14: Exkretionsfraktion der kontralateralen gl. parotis ( Box-Plot) .....	37
Abbildung 15: Verteilung der Antworten auf Frage A in Abhängigkeit vom Zeitpunkt	39
Abbildung 16: Verteilung der Antworten auf Frage B in Abhängigkeit vom Zeitpunkt	40
Abbildung 17: Verteilung der Antworten auf Frage C in Abhängigkeit vom Zeitpunkt	41
Abbildung 18: Verteilung der Antworten auf Frage D in Abhängigkeit vom Zeitpunkt	42
Abbildung 19: Akute Nebenwirkungen nach RTOG.....	43

Abbildung 20: Nebenwirkungen nach RTOG 6 Monate nach Ende der Radiotherapie .....	44
Abbildung 21: Durchschnittliche Mediandosis der kontralat. (zu schonenden) gl. parotis (Box plot) .....	45
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve - Monate Gesamtüberleben ab Therapiebeginn.	51
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve – Monate rezidivfreies Überleben ab Therapiebeginn.....	51
Abbildung 24: Ergebnisse der Gesamtspeichel in Ruhe 6 Monaten nach der Bestrahlung .....	59

## Tabellen

Tabelle 1: Bevorzugte Lymphknoten-Metastasen (LK-Lokalisation) in Abhängigkeit vom Primärtumor .....	11
Tabelle 2: Referenzwerte der Sialometrie .....	28
Tabelle 3: Demographische und tumorspezifische Charakteristika der untersuchten Patienten. ....	32
Tabelle 4: Therapieart.....	33
Tabelle 5: Sialometrie vor und nach Bestrahlung.....	35
Tabelle 6: Sialoszintigraphisch ermittelte Exkretionsfraktion vor und nach Bestrahlung. ....	36
Tabelle 7: Korrelation zwischen Gl. Parotis und dSEF.....	38
Tabelle 8: Dose-Volumen-Analyse: Dosisüberdeckung der Planungszielvolumina...	46
Tabelle 9: Rezidiv-Fälle.....	49
Tabelle 10: Rezidive und Todesursachen .....	50
Tabelle 11: Einstufungen der Nebenwirkungen nach RTOG.....	71
Tabelle 12: RTOG Formular.....	72
Tabelle 13: Nachsorgetabelle .....	77

## Literaturverzeichnis

Amosson CM, Teh BS, Van TJ, Uy N, Huang E, Mai WY, Frolov A, Woo SY, Chiu JK, Carpenter LS, Lu HH, Grant WH 3rd, Butler EB. 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. 2003 May 1;56(1):136-44

Awidi A, Homsy U, Kakail AI, et al. Double blind, placebo-controlled cross-over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with cancer. Eur J Cancer 2001; 37:2010-2014

Balogh JM, Sutherland SE: Osteo Osteoradionecrosis of the mandible: a review. J Otolaryngol. 1989;18:245-50.

Bank P, Lopatta E, Wiezorek T, Liesenfeld S, Staerk S, Wendt Th G Vergleich der Lagerungsvariabilität bei stereotaktischer Strahlentherapie mit nichtinvasiver Fixierungstechnik unter Verwendung eines kommerziellen Maskensystems mit und ohne Oberkieferfixierung. [Posterpreis Jahrestagung DEGRO 2000]. Strahlenther Onkol 2000; 176, Suppl. 1, p. 30

Bernhoft CH, Skaug N: Oral finding in irradiated indentulous patients. Int Oral Surg 1985;14: 416-427

Brizel D, Wasserman TH., Henke M., Strand V., Rudat V., Monnier A., Eschwege F., Zhang J., Russel L., Oster W., Sauer R., Phase III randomized trial of Amifostin as radioprotector in head-and-neck cancer. Journal of Clinical Oncology, 2000 Oct 1 ;18(19):3339-3345

Cooper JS, Fu K, Marks J et al.: Late effects of radiation therapy in the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1141-64.

Chao K.C., Ozyigit G., et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and post-operative IMRT for head-and-neck cancer . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Feb 55:( 2) 312-321

De Arruda F., Puri D., Zhung J., Narayana A., Wolden S., Hunt S., Stambuk H., d Pfister D., Kraus D., Shaha A., Shah J., Lee N., Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 2006 64(2):363-373.

Deasy JO, Fowler JF. Radiobiology of IMRT. In: Mundt AJ, RoeskeJC (editors): *Intensity Modulated Radiation Therapy*. BC Decker, Hamilton, 2005, pp 53-74.

Dreizen SA, Brown LR, Handler S, Levi BM: Radiation-induced xerostomia in cancer patients. *Cancer* 1976; 38:273-278

Eichhorn, W., Gehrke, G., Bschorer, R., Stepke, M., Greschniok, A., Kaiserling, E., Voy, E.-D.: Morphologische Veränderungen von kleinen Kopfspeicheldrüsen durch Strahlentherapie. *Dtsch Zahnärztl Z* 1993;48, 58

Eisbruch A, Kim H, Terrell J, Marsh L, Dawson L, Ship J, Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 1;50(3):695-704)

Eisbruch A., Ship J.A., Kim H.M., Ten Haken, k. R. :Partial Irradiation of Parotid Gland, *Seminars in Radiation Oncology*, 11(3), 2001: 234-23

Fletcher GH: *Textbook of Radiotherapy*. Lea & Febiger, Philadelphia, 3rd ed., 1980

Franzen L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R.: Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer*. 1992; 28(2-3):457-62.

Goitein M, Schultheiss TE. Strategies for treating possible tumor rxtension: some theoretical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985; 11: 1519-28

Gregoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K, Reychler H. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines *Radiother Oncol*. 2003 Dec; 69(3): 227-36.

Grötz K. A. Die trockene Mundhöhle: Ätiologie, Klinik, Diagnostik, Therapie Dtsch Zahnärztl Z. 2002; 22:45-46

Harrison LB, Zelefski MJ, Pfitzer DG, et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for cancer of the base of tongue. Head Neck 1997;19: 169-175

Jabbari S, Kim HM, Feng M, Lin A, Tsien C, Elshaikh M, Terrel JE, Murdoch-Kinch C, Eisbruch A Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Nov 1;63(3):725-31)

Jackson SM, Weir LM, Hay JH, Tsang VH, Durham JS. A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 1999;51:123-8

Jones LR, Toth BB, Keene HJ: Effects of total body irradiation on Salivary gland function and caries-associated oral microflora in bone marrow transplant patients. Oral Surg Oral Med Oral Patho 1992;73: 670-676

Kashima, H. K.; Kirkham, W. R.; Andrews, J. R. Postirradiation sialadenitis. A study of the clinical features, histopathologic changes and serum enzyme variations following irradiation of human salivary glands. Am. J. Roentgenol.1965; 94:271-291.

Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. 5. Ausgabe 2006: 20-21

Kuhnt T, Jirsak N, Müller AC, Pelz T, Gernhardt C, Schaller HG, Janich M, Gerlach R, Dunst J: Quantitative und qualitative Speicheldrüsenfunktionsuntersuchungen in Abhängigkeit von Dosis und Volumen einer Radiotherapie zur Verringerung der Xerostomie bei Kopf-Hals-Tumoren. Strahlenther Onkol 2005; 181: 520-8.

Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. Head Neck. 2005 Dec 15

Leslie MD, Dische S.:The early changes in salivary gland function during and after radiotherapy given for head and neck cancer.RadiotherOncol 1004;30:26-32

Liem H., Valdes Olmos R.A., Blam A.J.M., Keus R.B., Van Tinteren H., Takes R.P., Muller S.H., Bruce A.M., Hoefnagel C.A., Hilgers F.J. Evidence for early and persistent impairment of salivary gland excretion after irradiation of head and neck tumours.Eur J Nucl Med.1996 Nov 23:1485-1490

Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B, Taylor JMG, Withers RH, Miszczyk L, Zajusz A, Suwinski R. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. Radiother Oncol 1996; 40:137-45

Maxymiw WG, Wood RE.: The role of dentistry in head and neck radiation therapy. J Can Dent Assoc 1989; 55:193-198

McDonald S., Meyerowitz C.,Smudzin T., Ruboin P. Preliminary results of a pilot study using WR-2721 before fractionated irradiation of the head and neck to reduce salivary gland dysfunction. IJROBP 1994; 29:747-754

Meas A., Weltens C., Flamen P., Lambin Ph., Bogaerts R., Liu X., Baetens J., Hermans R., Van der Bogaert W. Preservation of parotid function with uncomplicated conformal radiotherapy. Radiat and Oncol 2002; 63: 203-211

Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL.: Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1981 Apr;7(4):535-41.

Münter M.W., Krager C.P., Hoffner S.G., Hof H, Thilmann C. Rudat V., Nill S., Wannenmacher M., Debus J. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pernechnetate scintigraphy. Int J. Radiat Oncol Biol Phys,2004 58(1): 175-184

O'Sullivan B, Warde P, Grice B, Goh C, Payne D, Liu FF, Waldron J, Bayley. Radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Oct 1;51(2):332-43

Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT; American Head and Neck Society, American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery (2002) Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128: 751-758

Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0022 Phase I/II Study of conformal and intensity modulated irradiation for oropharyngeal cancer. <http://itc.wustl.edu>

Salz,H, Wiezorek T, Scheithauer M, Schwedas M, Beck J, Wendt TG.IMRT with Compensators for Head-and-Neck Cancers. Strahlenther Onkol 2005; 181: 665-72.

Shah JP. Candela FC., Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer. 1990 66(1):109-13.

Spijkervet FK, van Saene HK, van Saene JJ, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Irradiation mucositis: Prevention and treatment. Munsgraad, Kopenhagen, 1991:55-56

Stratmann U, Mokrys K. Mundtrockenheit –2. Teil Diagnostik und Therapiekonzepte, Zahnmedizinische Mitteilung, 2000;90 (22: 42-48)

Tsogtbaatar L. Der Fast Simulated Annealing Algorithmus für die Einstrahlungsoptimierung in der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie.(Diplomarbeit) Fachhochschule Giessen-Friedberg 2006

UICC: International Union Against Cancer: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer 2002 (6. Auflage)

Valdez IH, Atkinson JC, Ship J, Philip CF. Major Salivary gland function in patients with radiationinduced xerostomia: Flowratts and Sialochemistry. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.1992; 25, pp. 41-47

Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, Strnad V Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control and survival afgter radiotherapy for head-and-neck cancer: 2 year follow-up of a prospective randomized phase III trial. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 63, No. 4, pp. 985–990, 2005

Webb S. The physical basis of IMRT and inverse planning. *British Journal of Radiology* (2003) 76, 678-689 2003

Wendt TG, Abbasi-Senger N, Salz H, Pinguart I , Koscielny S, Przetak S-M , Wiezorek T 3D-conformal-intensity modulated radiotherapy with compensators for head and neck cancer: clinical results of normal tissue sparing. *Radiation Oncology* 2006, 1:18 (21 June 2006)

Wendt, T G, Iro, H, Waldfahrer F Tumoren im Kopf-und Halsbereich. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram C (Hrsg.): *Die Onkologie*. 2. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 2007 in Druck

## Anhang

Toxizität / Grad	0	1 = „gering“ / „leicht“	2 = „mäßige“ / „deutlich“	3 = „stark“ / „ausgeprägt“	4 = „lebensbedrohlich“
Speicheldrüsen (RTOG)	Keine	Geringe Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung; zäher Speichel, normale Kost möglich	Mäßige Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung, Speichel sehr zäh; feste bis breiige Nahrung möglich	Komplette Mundtrockenheit, kompletter Geschmacksverlust; flüssige Nahrung nötig	Akute Nekrose, tiefe Ulzera; parenterale Ernährung / PEG

Tabelle 11: Einstufungen der Nebenwirkungen nach RTOG.

Akut & chronische Nebenwirkung					
Nach <b>RTOG</b>					
ID- Nummer:					
Zeit	Mitte der Bestrahlung	Letzter Bestrah- lungstag	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Haut					
Schleim- haut					
Xerostomie					
Larynx					
Dysphagie					
Nausea					
Gewichts- verlust					
BB					

Tabelle 12: RTOG Formular

## QOL-Xerostomie-Fragebogen

### **A-Verursacht Ihnen die Mundtrockenheit Probleme beim Sprechen?**

Vor Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Letztebestrahlungstag :

1- nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Sechs Mon. nach Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu) 4- mäßig 5- viel 6- extrem viel

Zwölf Mon. nach Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig(selten) 3-wenig( ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Zwei Jahre nach der Bestrahlung:

1-nein 2- sehr wenig (selten) 3-wenig( ab & zu) 4-mässig 5-viel 6-extrem viel

B-Verursacht Ihnen die Mundtrockenheit Probleme beim Kauen und Schlucken von festen Nahrungsmitteln? ( Müssen Sie dazu mehr als üblich Wasser trinken?)

Vor Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Letzte Bestrahlungstag:

1- nein 2-sehr wenig(selten) 3-wenig(ab & zu) 4-mäßig 5-viel 6- extrem viel

Sechs Mon. nach Bestrahlung:

1-nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu ) 4- mäßig 5- viel 6- extrem viel

Zwölf Mon. nach Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig(selten) 3-wenig( ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Zwei Jahre nach der Bestrahlung:

1-nein 2- sehr wenig (selten) 3-wenig( ab & zu) 4-mässig 5-viel 6-extrem viel

## **C-Verursacht Ihnen die Mundtrockenheit Probleme beim Schlafen?**

(Müssen Sie aufstehen und Wasser trinken?)

Vor Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Letzte Bestrahlungstag:

1- nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Sechs Mon. nach Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu) 4- mäßig 5- viel 6- extrem viel

Zwölf Mon. nach Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig(selten) 3-wenig( ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Zwei Jahre nach der Bestrahlung:

1-nein 2- sehr wenig (selten) 3-wenig( ab & zu) 4-mässig 5-viel 6-extrem viel

**D- Benötigen Sie schluckweise Wasser um den Mund feucht zu halten? (oral comfort)**

Vor Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Letzte Bestrahlungstag:

1- nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Sechs Mon. nach Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig (selten) 3- wenig (ab & zu ) 4- mäßig 5- viel 6- extrem viel

Zwölf Mon. nach Bestrahlung:

1- nein 2- sehr wenig(selten) 3-wenig( ab & zu) 4-mäßig 5- viel 6- extrem viel

Zwei Jahre nach der Bestrahlung:

1-nein 2- sehr wenig (selten) 3-wenig( ab & zu) 4-mässig 5-viel 6-extrem viel

## Nachsorgetabelle

Untersuchung	Vor Bestrahlung	3. Woche	Letzte Bestrahlungstag	3 Monate später	6 Monate später	9 Monate später	12 Monate später	15 Monate später	18 Monate später	21 Monate später	24 Monate später
Körperliche Untersuchung / Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sialometrie	X				X		X		X		X
Sialoszintigraphie	(X)				(X)		(X)				(x)
Hals-Ultraschall	X			X	X	X	X	X	X	X	X
CT / MRT	X				X		X		X		X
RTOG-Tabelle		X	X	X	X		X				X
QQL-Fragebogen	X		X		X		X				X

Tabelle 13: Nachsorgetabelle

## Lebenslauf

Name	Nasrin Abbasi-Senger
Geburtsdatum	8.03.1970
Geburtsort	Teheran/ Iran
Familienstand	Verheiratet, ein Kind
Abitur	1988 in Teheran/ Iran
Studium	2/1990-3/1997: Studium der Medizin mit Dissertation (1996) über <i>Referenzwerte der Blutgase und beeinflussende Faktoren</i> an der Kaschan Uni-Klinik /Iran
Berufliche Erfahrung	4-11/1997: Ärztin für Allgemeinmedizin im Klinikum Ghorweh/Iran.  6-12/1999 Gastärztin in Hämatonkologie-Abteilung der ZKH St. Jürgen Str. in Bremen  1-11/2000: Assistenzärztin in der Klinik für Strahlentherapie der ZKH St. Jürgen Str. in Bremen  Seit 12/2000 Assistenzärztin in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie an der Uni-Klinik der Friedrich Schiller Universität Jena

Jena, den 15.12.2006

Nasrin Abbasi-Senger

## **Danksagung**

Sehr herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wendt bedanken, der trotz seiner Leitungsaufgaben in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie an der FSU Jena für die Betreuung meiner Doktorarbeit viel Zeit und Geduld investiert hat. Ohne seine Engagement und kontinuierliche Unterstützung wäre diese Doktorarbeit nicht denkbar gewesen.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Dr. Salz bedanken, der bei der physikalischen Planung und Qualitätskontrolle der IMRT eine entscheidende Rolle gespielt hat.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Piquart bedanken, die während meiner achtmonatigen Elternzeit die Nachsorge meiner Patienten übernommen hat.

Ich möchte mich auch bei meinem lieben Ehemann bedanken, der mir bei der Textformatierung sehr geholfen hat.

Schließlich möchte ich mich auch bei meiner Familie, Freunden und allen anderen Kollegen bedanken, die mir in den letzten 5 Jahren Mut und Kraft gegeben haben, diese Arbeit zu beenden.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Th. G. Wendt, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 15.12.2006

Nasrin Abbasi-Senger