

Speeksel en intensiteitsgemoduleerde radiotherapie

Een droge mond (xerostomie) is een ernstige complicatie van radiotherapie voor patiënten met een maligniteit in het hoofd-halsgebied. De mate van xerostomie is afhankelijk van de dosis op de speekselklieren. Nieuwe geavanceerde radiatietechnieken, zoals intensiteitsgemoduleerde radiotherapie, zorgen voor een verlaging van de dosis in de glandulae parotidae met als gevolg een significante verbetering van de functie van deze klieren ten opzichte van de functie na conventionele radiatietechnieken.

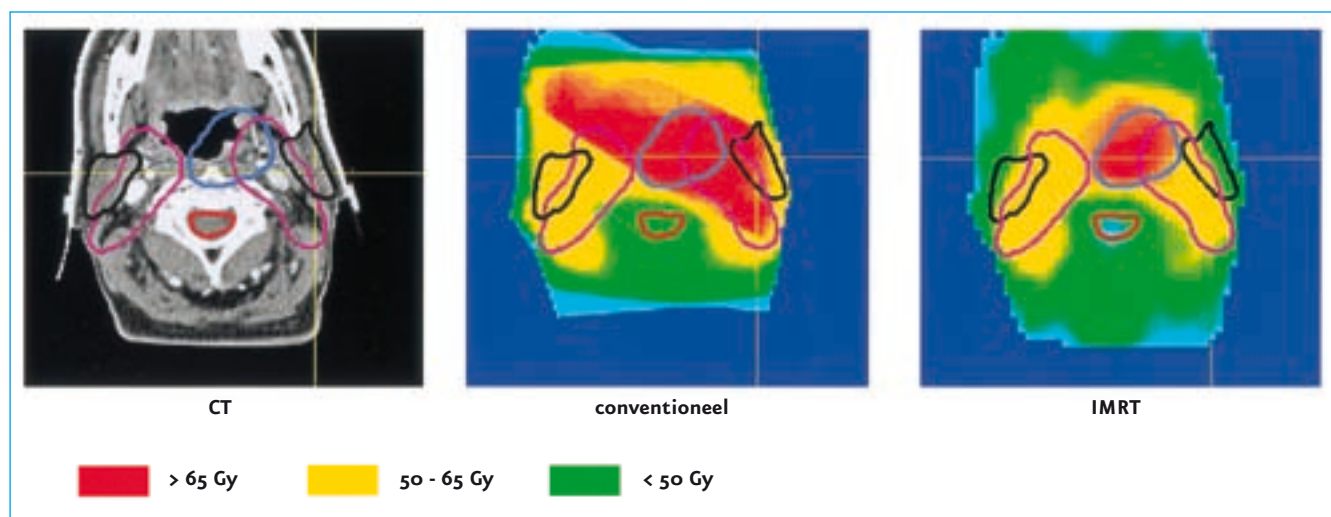
Roesink JM, Terhaard CHJ, Raaijmakers CPJ. Speeksel en intensiteitsgemoduleerde radiotherapie
Ned Tijdschr Tandheelkd 2008; 115: 107-110

Inleiding

Speeksel heeft tal van functies die voor het dagelijks functioneren van groot belang zijn. Bij afnemende speekselsecretie ontstaat een scala van klachten, zoals een droog en branderig gevoel in de mondholte en problemen met spreken, kauwen, slikken en slapen. Verder bevat speeksel een groot aantal componenten dat betrokken is bij de bescherming van de gebits-elementen en de slijmvliezen in de mond. Een groot aantal fysiologische en pathologische processen kan een afname van de speekselsecretie veroorzaken, veelal echter in geringe mate. De meest ernstige vormen van xerostomie worden gezien na radiotherapie bij maligne tumoren in het hoofd-halsgebied, bij het syndroom van Sjögren en na het gebruik van bepaalde medicamenten (Jensen et al, 2003; Vissink et al, 2003).

Bij de behandeling van maligniteiten in het hoofd-halsgebied speelt radiotherapie een belangrijke rol. Bij deze therapie liggen de speekselklieren vaak ten dele of geheel in het radiatieveld. Deze speekselklieren zijn stralingsgevoelig, met als gevolg dat patiënten na afloop van de radiotherapie last kunnen hebben van een (permanent) droge mond. Het effect van radiotherapie op de speekselklierfunctie kan op verschillende manieren, zowel objectief als subjectief, worden gemeten. Gedurende stimulatie wordt speeksel vooral geproduceerd door de glandulae parotidae. Het speeksel van beide parotiden afzonderlijk kan worden opgevangen met behulp van Lashley-cups die over de uitvoergang van de glandula parotis worden geplaatst. Stimulatie vindt plaats met citroenzuur. De metingen vinden plaats voorafgaand

Afb. 1. Transversale opname van een CT-intekening (blauw = tumorregio, paars = lymfeklierregio's, zwart = parotiden) en de dosisverdeling van CRT (conventionele radiotherapie) en IMRT (intensiteitsgemoduleerde radiotherapie). De dosis is in verschillende kleuren weergegeven. Bij CRT krijgen beide parotiden in het geheel een hoge dosis, bij IMRT ligt alleen de diepe kwab in het hoge dosisgebied. Daarnaast is duidelijk te zien dat bij IMRT alleen het tumorgebied de hoge dosis krijgt (in rood), terwijl bij CRT het hoge dosisgebied onnodig veel groter is.



en op verschillende tijdstippen na de behandeling. Een complicatie wordt gedefinieerd als de speekselvloed < 25% van de uitgangswaarde bedraagt (Roesink et al, 2005).

Dosis-volume-effecten

De verminderde speekselproductie is afhankelijk van de radiatiedosis en de hoeveelheid van het speekselklierweefsel dat radiotherapie ondergaat, anders gezegd: het volume van de speekselklier gelegen binnen het radiatieveld (Valdez et al, 1993). Meerdere onderzoeken hebben de radiatietolerantie van de parotiden als functie van de dosis en het volume dat radiotherapie ondergaat, beschreven. Twee dosis-volumeresponscurves zijn inmiddels bekend van grote groepen patiënten bij wie prospectief de parotisfunctie werd vastgelegd (Roesink et al, 2001; Li et al, 2007). Aan de hand van een CT-scan, met daarin exact driedimensionaal aangegeven de grenzen van het gebied dat radiotherapie onderging, werden de dosis en het volume berekend van het deel van de glandula parotis dat werd bestraald. Zo werden op een nauwkeurige manier de effecten van de gegeven dosis en het parotismaximum dat radiotherapie onderging, vastgelegd. In beide onderzoeken werd een sterke correlatie gevonden tussen de gemiddelde dosis in de glandula parotis en de parotisfunctie zoals bepaald door middel van gestimuleerde speekselvloedmetingen met Lashley-cups. De speekselproductie nam af met het toenemen van de dosis. De grootste afname van speekselvloed trad op 1-3 maanden na de radiotherapie met herstel van de functie in de loop van de tijd. Wanneer de gemiddelde dosis in de glandula parotis onder de 25 Gray (Gy) bleef, trad in het merendeel van de klieren volledig herstel van de functie op. Met een gemiddelde dosis boven de 45-50 Gy hadden bijna alle patiënten een ernstige afname van de speekselvloed. De

parotisfunctie kan tot jaren na de radiotherapie nog (deels) herstellen. Vijf jaar na de radiotherapie werd een verbetering van 32% ten opzichte van 12 maanden na de behandeling gemeten (Braam et al, 2005).

Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie

De meest voorkomende vorm van radiotherapie is een behandeling met uitwendige radiatiebundels. De hoog-energetische straling zorgt voor schade aan het weefsel. Bij radiotherapie wordt geprobeerd een hoge radiatiedosis in de tumor te bereiken om de kankercellen te doden en tegelijkertijd een lage dosis in het gezonde weefsel te bereiken om daar zo min mogelijk schade te veroorzaken. Door de ontwikkelingen in de digitale beeldvormingstechnieken, zoals computertomografie en 'magnetic resonance imaging' (MRI), kan beter worden bepaald waar de tumor en de risico-organen zich bevinden in het lichaam. Hierdoor is het mogelijk om een meer conformale dosisverdeling te krijgen, dat wil zeggen dat het hoge dosisgebied zich voornamelijk in de tumor bevindt en dat het omringende weefsel zo min mogelijk dosis ontvangt. Een geavanceerde vorm van radiotherapie is intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT). Dit is een techniek waarbij in de radiatiebundel de intensiteit kan worden gereguleerd en dus de dosis preciezer kan worden toegediend. Door het variëren van de intensiteit binnen een radiatiebundel kan de dosisverdeling worden aangepast. Hierdoor is het mogelijk om een zeer conformale dosisverdeling te verkrijgen, waarbij de dosis in de tumor homogeen is verdeeld. IMRT toont voordelen voor dosisvermindering in de speekselklieren, vooral ten aanzien van de parotiden (afb. 1). Een gemiddelde dosis in de glandula parotis, gebruikmakend van de IMRT-techniek, varieert van 20 tot 40 Gy (Kwong et al, 2004; Saarlahti et al, 2005). Een reductie van de gemiddelde dosis tot onder de 25 Gy blijkt mogelijk. De dosis-responscurve laat zien dat een dergelijke vermindering van de dosis de kans op verbetering van de functie van de glandula parotis behoorlijk doet toenemen.

De mogelijkheden tot reductie van de parotisdosis door middel van IMRT en het feit dat er een dosis-responscurve beschikbaar is die het effect van de verandering van de dosis op de functie beschrijft, heeft ertoe geleid dat in een groeiend aantal klinieken de nieuwe IMRT-techniek wordt ingevoerd. Er zijn echter weinig onderzoeken verschenen die prospectief het effect op de functie van de glandula parotis hebben gemeten. Er is 1 onderzoek waarin de voordelen van IMRT boven de conventionele radiotherapie-techniek met betrekking tot de functie van de glandula parotis, zoals gemeten met de Lashley-cups, is beschreven (Chao et al, 2001). Prospectief werden in dat onderzoek 27 IMRT-patiënten en 14 patiënten die conventionele radiotherapie ondergingen, vergeleken. De speekselproductie bleek te correleren met de gemiddelde dosis in de glandula parotis en de gemiddelde dosis in de glandula parotis was lager in de met IMRT behandelde patiënten. In een meer recent onderzoek werd

Tabel 1. Functie van de glandula parotis voor patiënten met een orofarynx tumor, behandeld met conventionele radiotherapie (CRT) of intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT).

		CRT (n = 26)	IMRT (n = 30)	p
Dosis	Gemiddeld	48,1	33,7	< 0,005
	Range	3,6-68,7	13,6-60,6	
6 weken	Flow ratio (%)	11	41	< 0,005
	Complicaties (%)	87	55	
6 maanden	Flow ratio (%)	18	64	0,04
	Complicaties (%)	81	56	
12 maanden	Flow ratio (%)	23	73	0,001
	Complicaties (%)	83	43	

Flow ratio is gedefinieerd als de hoeveelheid speeksel gemeten na stimulatie met behulp van de Lashley-cups op de verschillende tijdstippen na radiotherapie (6 weken, 6 maanden en 12 maanden) ten opzichte van de meting voor de behandeling.

Een complicatie is gedefinieerd als de speekselvloed < 25% van de uitgangswaarde is.

bij een totale groep van 56 patiënten met orofarynx-tumoren objectief gezien dat patiënten na IMRT meer speeksel produceren dan na behandeling met conventionele radiotherapie (Braam et al, 2006). Een dosisreductie van 30% voor de glandula parotis kon worden bereikt (48,1 Gy versus 33,7 Gy), hetgeen resulteerde in een forse, significante verbetering van de speekselproductie van de glandula parotis (tab. 1).

Complexe radiatietechnieken, zoals IMRT, zorgen dus voor een betere functie van de glandula parotis. Er is echter toch nog steeds een fors aantal complicaties bij sommige patiëntengroepen na een speekselkliersparende behandeling. Veel werk wordt verricht aan het verder optimaliseren van de nieuwe techniek, zoals het gebruiken van meer radiatiebundels, slimmere computeroptimalisaties en nauwkeurigere positionering van de patiënt (Topolnjak et al, 2007).

Toekomst van IMRT

De dosis in de glandula parotis blijkt door IMRT behoorlijk af te nemen. Deze afname resulteert in een verbetering van de functie van de glandula parotis en daarom in een afname van het aantal complicaties. Echter, verbetering van de subjectieve beleving van de patiënt blijft achter (Braam et al, 2007). De subjectieve xerostomiescore van de patiënt blijkt, in tegenstelling tot de hoeveelheid parotisspeeksel niet goed te correleren met de gemiddelde dosis in de glandula parotis (Roesink et al, 2005). Gedurende stimulatie, zoals eten, is vooral de bijdrage van de glandula parotis aan de totale hoeveelheid speeksel groot. De overige speekselklieren, waaronder de glandulae submandibulares, dragen fors bij aan de totale speekselproductie in rust en kunnen bij slecht functioneren deels verantwoordelijk zijn voor de klachten van de patiënt. Als gevolg van de ligging van de submandibulares werden deze klieren tot nog toe zelden gespaard, dat wil zeggen buiten het radiatieveld gehouden. Een dosis-responscurve van de submandibulares is niet voorhanden. Door de verdere ontwikkeling van de IMRT-techniek lijkt het echter ook mogelijk, onder specifieke voorwaarden, de speekselklieren onder de kaak te sparen (Saarilahti et al, 2006). Uiteraard zal hierbij rekening moeten worden gehouden met het patroon van locoregionale recidivering, vooral ook in de level Ib en II lymfeklieren in de regio van de submandibulares. De verwachting is dat het sparen van de glandula parotis en 1 submandibulaire klier met de verder ontwikkelde IMRT mogelijk moet zijn en dat als gevolg hiervan de totale speekselproductie, ook in rust, toeneemt en dat de klachten van de patiënten afnemen.

Om ervoor te zorgen dat IMRT goed kan worden toegepast, is een nauwkeurige intekening van de doelvolumina en de kritieke organen en structuren erg belangrijk. Adequate beeldvorming is hierbij van essentieel belang. Verder is een beter begrip van het onderliggende mechanisme van de radiatieschade van belang. In de conventionele radiotherapie ondergingen de speekselklieren veelal volledig en homogeen een radiatiedosis. IMRT-techniek zorgt voor

een inhomogene dosisverdeling over de speekselklieren met mogelijke verschillen in stralingsgevoeligheid binnen de klieren tot gevolg (Konings et al, 2005). Met nieuwe toepassingen van MRI als afbeeldingstechniek, wordt geprobeerd lokale radiatieschade binnen de speekselklieren vast te leggen. Zo kunnen stralingsgevoelige onderdelen van het speekselsysteem worden gelokaliseerd en later eventueel worden gespaard (Astreinidou et al, 2007).

Literatuur

- ▶ *Astreinidou E, Roesink JM, Raaijmakers CP, Bartels LW, Witkamp TD, Legendijk JJ, Terhaard CH.* 3D MR sialography as a tool to investigate radiation-induced xerostomia: feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1310-1319.
- ▶ *Braam PM, Roesink JM, Moerland MA, Raaijmakers CP, Schipper M, Terhaard CH.* Long-term parotid gland function after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 659-664.
- ▶ *Braam PM, Terhaard CH, Roesink JM, Raaijmakers CP.* Intensity-modulated radiotherapy significantly reduces xerostomia compared with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 975-980.
- ▶ *Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CP, Busschers WB, Terhaard CH.* Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer five years after radiotherapy. *Radiat Oncol* 2007; 2: 3.
- ▶ *Chao KS, Deasy JO, Markman J, et al.* A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 907-916.
- ▶ *Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B.* Xerostomia and hypo-function of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 207-225.
- ▶ *Konings AW, Cotteleer F, Faber H, Luijk P van, Meertens H, Coppes RP.* Volume effects and region-dependent radiosensitivity of the parotid gland. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62:1090-1095.
- ▶ *Kwong DL, Pow EH, Sham JS, et al.* Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer* 2004; 101: 1584-1593.
- ▶ *Li Y, Taylor JMG, Haken RK ten, Eisbruch A.* The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 660-669.
- ▶ *Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH.* Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 938-946.
- ▶ *Roesink JM, Schipper M, Busschers W, Raaijmakers CP, Terhaard CH.* A comparison of mean parotid gland dose with measures of parotid gland functions after radiotherapy for head-and-neck cancer: implications for future trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1006-1009.
- ▶ *Saarilahti K, Kouri M, Collan J, et al.* Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function. *Radiat Oncol* 2005; 74: 251-258.
- ▶ *Saarilahti K, Kouri M, Collan J, et al.* Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2006; 78: 270-275.

- > Topolnjak R, Heide UA van der, Meijer GJ, Asselen B van, Raaijmakers CP, Lagendijk JJ. Influence of the linac design on intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck plans. *Phys Med Biol* 2007; 52: 169-182.
- > Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 41-47.
- > Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 199-212.

Summary

Saliva and intensity modulated radiotherapy

A dry mouth (xerostomia) is a serious side effect for head and neck cancer patients treated with radiotherapy. The degree of xerostomia is dependent on the dosage in the parotid glands. New, advanced radiation techniques, such as intensity-modulated radiotherapy, can reduce the dosage in the parotid glands, resulting in a significant improvement in the functioning of these glands by comparison with conventional radiation techniques.

Bron

J.M. Roesink, C.H.J. Terhaard, C.P.J. Raaijmakers
Uit de afdeling Radiotherapie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht

Datum van acceptatie: 20 december 2007

Adres: J.M. Roesink, UMC Utrecht, Heidelberglaan 100,
3584 CX Utrecht

J.M.Roesink@umcutrecht.nl

Financiële ondersteuning

De inhoud van dit artikel is tot stand gekomen door de volgende onderzoeksprojecten van de Nederlandse Kankerbestrijding/Koningin Wilhelmina Fonds (KWF):

- Preservation of the salivary gland function after head and neck cancer radiotherapy using intensity modulation. Dr. C.P.J. Raaijmakers, dr. J.M. Roesink, dr. C.H.J. Terhaard. NKB/UU 2001-2468.
- Advanced IMRT to spare the salivary system. Dr. C.P.J. Raaijmakers, dr. C.H.J. Terhaard, dr. J.M. Roesink. NKB/UU 2006-3573.