

Nathalie Rochet

Dr. med.

**Prospektive Machbarkeitsstudie zur adjuvanten intensitätsmodulierten Strahlentherapie bei Hochrisikopatientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO III - OVAR-IMRT-01 Studie**

Geboren am 30.09.1979 in Colmar (Frankreich)

Examen 01/2003 an der Universität Louis-Pasteur, Straßburg, Frankreich

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Wolfgang Harms

Trotz kompletter Remission nach maximaler tumorreduktiver Chirurgie und adjuvanter Chemotherapie erleiden 70% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO III ein Rezidiv. Aufgrund der begleitenden Toxizität der konventionellen Ganzabdomenbestrahlung trat die Bedeutung dieser adjuvanten Therapieform in den letzten Jahrzehnten in den Hintergrund und wurde durch die adjuvante Chemotherapie ersetzt. Mit der Verfügbarkeit neuer Technologien wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) ist es nun jedoch möglich, Risikoorgane wie Leber, Niere und Knochenmark besser zu schonen und so die Nebenwirkungen deutlich zu verringern.

Mit der OVAR-IMRT-01 Studie wurde zum ersten Mal in einer prospektiven Phase I Studie die Machbarkeit und die Toxizität der intensitätsmodulierten konsolidierenden Ganzabdomenbestrahlung als neuartiges Verfahren in der adjuvanten Therapie des Ovarialkarzinoms Stadium FIGO III untersucht.

Acht Hochrisikopatientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIIc wurden zwischen Juni 2006 und Dezember 2007 in die Studie eingeschlossen. Alle Patientinnen waren in einer postoperativen R1- oder R2<1 cm Situation und hatten sechs Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin und Taxan erhalten. Im Anschluß erfolgte eine konsolidierende intensitätsmodulierte Ganzabdomenbestrahlung mittels step-and-shoot-IMRT (n=3) oder

mittels helikaler Tomotherapie (n=5) mit einer medianen Gesamtdosis von 30 Gy in einer wöchentlichen Fraktionierung von 5 x 1,5 Gy. Das Zielvolumen (PTV) umfasste die gesamte Peritonealhöhle unter Einschluss der Zwerchfellkuppen bds. und der paraaortalen und pelvinen Lymphabflusswege. Als Risikoorgane wurden Nieren, Leber (bis auf 1 cm Oberflächensaum, welcher zum PTV eingeschlossen wurde), Rückenmark und Knochen definiert. Die Planung erfolgte invers. Die korrekte Patientenpositionierung wurde mittels KV-CT bzw. MV-CT kontrolliert.

Die OVAR-IMRT-01 Studie konnte zeigen, dass die intensitätsmodulierte Ganzabdomenbestrahlung sowohl mittels der step-and-shoot Technik als auch mittels der helikalen Tomotherapie zur Ganzabdomenbestrahlung durchführbar ist. Es gelang sowohl eine homogene Dosisverteilung als auch eine exzellente Schonung der Risikoorgane. Die Dosisverteilung im Zielvolumen war durchschnittlich mit  $V_{90}$  von 88%,  $V_{95}$  von 78%,  $V_{105}$  von 14% und  $V_{110}$  von 5% sehr gut. Die durchschnittliche Dosis der Leber betrug 23 Gy und an den Nieren jeweils 10 Gy und 9 Gy. Die Planung hat sich zwar als aufwändig erwiesen, die intensitätsmodulierte Ganzabdomenbestrahlung konnte aber in die klinische Routine eingesetzt werden. Sie war mit einer vertretbaren täglichen Behandlungsdauer für die Patientinnen verbunden, welche durchschnittlich bei 25,3 Minuten lag. Die Therapie wurde insgesamt sehr gut vertragen und konnte ohne Unterbrechungen durchgeführt werden. Es traten keine lebensbedrohlichen akuten Nebenwirkungen CTC Grad IV auf und akute Nebenwirkungen CTC Grad III mit Leukopenie (n=3) und Diarrhoe (n=1) waren selten. Bei einem aktuellen medianen Follow-up von 12 Monaten (vier bis 19 Monaten) sind fünf Patientinnen in kompletter Remission, drei in Progress (Lokalrezidiv n=2, Fernmetastasen n=1). Drei Patientinnen wurden im Verlauf wegen Bridenileus operiert.

Diese Arbeit konnte auch zeigen, dass die konsolidierenden intensitätsmodulierten Ganzabdomenbestrahlungen sicher mit der Chirurgie und der Standard-platinhaltigen Chemotherapie kombiniert werden kann. Dieses aggressive multimodale Verfahren scheint mit einem akzeptablen Risiko für schwere Nebenwirkungen verbunden zu sein und beeinträchtigt nicht die Option eine second-line-Chemotherapie im Falle eines Rezidivs.

Obwohl kein direkter Planvergleich stattgefunden hat, scheint die helikale Tomotherapie für dieses komplexgeformte Zielvolumen vorteilhaft zu sein bezüglich der Homogenität der Dosisverteilung im Vergleich zur step-and-shoot IMRT mit zwei Zielpunkten. Mit einer maximalen Feldbreite von 40 cm und einer maximalen Länge von 160 cm bietet sich die

helikale Tomotherapie für die Ganzabdomenbestrahlung sehr gut an, mit dem Vorteil der täglichen IGRT und einer kürzeren täglichen Behandlungsdauer.

Zusammenfassend ist dies die erste Studie, die die Machbarkeit der konsolidierenden Ganzabdomenbestrahlung mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie bei Hochrisikopatientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO III untersucht hat.

Diese Arbeit ist ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung der Therapie des Ovarialkarzinoms. Basierend auf diesen ermutigenden Ergebnissen folgt eine Phase II Studie, die die Toxizität und die Effektivität der intensitätsmodulierten Ganzabdomenbestrahlung genauer evaluieren soll.