



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Effektivität und Toxizität der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) als hypofraktionierter Boost beim Prostatakarzinom

Autor: Julia Kosakowski
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Die Dosisescalation hat zu besseren lokalen Kontrollraten nach Radiotherapie des Prostatakarzinoms geführt. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass die Therapie auch verkürzt mit höheren Einzeldosen (hypofraktioniert) durchgeführt werden kann, allerdings ist die derzeitige Datenlage bezüglich der optimalen Einzel- und Gesamtdosis noch unklar. Die IMRT ermöglicht die dosisescalierter, hypofraktionierte Bestrahlung der Prostata mit – rechnerisch - besserer Risikoorganschonung. Das Ziel dieser Arbeit ist es, erste Ergebnisse einer innovativen Bestrahlungsserie vorzustellen, bei der die IMRT als hypofraktionierte Boostbestrahlung zur Dosisescalation nach einer 3D-konformalen Bestrahlung beim Prostatakarzinom angewendet wurde, erstmals auch mit einer präzisen Lebensqualitätserhebung in diesem Dosisbereich.

Es wurden 49 Patienten (Behandlung 2002-2005) mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 22 Monaten untersucht und nach initialem PSA-Wert, TNM Stadium und Gleason Score Risikogruppen zugeordnet (niedriges(n=5)/ intermediäres(n=14)/ hohes Risiko (n=30)). Alle Patienten erhielten eine 3D-konformale Bestrahlung bis zu einer medianen Dosis von 60 Gy (ED 2 Gy). Es folgten eine Aufsättigung der Prostata und SB-Region über eine intensitätsmodulierte Bestrahlungstechnik (mediane kumulative GD 71 Gy) sowie einen simultan integrierten Boost (mediane kumulative GD 74,1 Gy, ED 2.8 Gy). Bei 16 Patienten der Hochrisikogruppe wurde mit einer Beckenbestrahlung (mediane GD 44 Gy) begonnen. Prätherapeutischer Status, Akut- und Spättoxizitäten wurden nach LENT-SOMA erhoben. Die Auswertung der biochemischen Rezidivfreiheit erfolgte nach RTOG/ASTRO PHÖNIX Definition; die Lebensqualität (LQ) wurde mit den Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und dem Modul PR25 erfasst. Die Toxizität wurde absolut erhoben und aktuarisch für den Zeitpunkt 22 Monate nach Bestrahlung abgeschätzt. 2 von insgesamt 46 Patienten gaben eine Inkontinenzverschlechterung um 1 Grad an. Verschlechterungen um ≥ 2 Grad traten bei 1 Patienten hinsichtlich Nykturie (4xGrad 1, 1xGrad 2), bei 2 Patienten hinsichtlich Miktions (3xGrad 1, 1xGrad 2, 1xGrad 3) und bei 3 Patienten bezüglich Blutungen (2xGrad 1, 3xGrad 2) auf. Eine Potenzverschlechterung um ≥ 2 Grad wurde bei 17 Patienten beobachtet (15xGrad 1, 8xGrad 2, 9xGrad 3). Mit Ausnahme der Potenzreduktion liegen alle kumulativen (auch nur einmaligen und kurzfristigen) Nebenwirkungsinzidenzen \geq Grad 2 damit auch aktuarisch berechnet unter 20%, der grösste Teil unter 10% und damit im Bereich der für normofraktionierte normaldosierte und mit IMRT dosisescalierter Serien publizierten Daten. Da sich später als 2 Jahre nach Therapie kaum noch Nebenwirkungen neu manifestieren können diese Daten als matur betrachtet werden. Das biochemisch rezidivfreie aktuarische Überleben des Gesamtkollektivs (n=49) beträgt nach 22 Monaten 84,0% (in der Hochrisikogruppe (n=30) 73,7% und in der Gruppe mit niedrigem und intermediärem Risiko (n=19) 100%, da Rezidive (n=8) bisher ausnahmslos in der Hochrisikogruppe auftraten). Risikogruppenstratifiziert ist dies zu diesem Zeitpunkt vergleichbar mit den besten bisher publizierten Dosisescalationsserien. Der Vergleich des aktuarischen Überlebens von Patienten ohne Hormontherapie (HT)/ ≤ 6 Monate HT (n=36, 5 Rezidive) vs. >6 Monate HT (n=13, 3 Rezidive) ergab keinen signifikanten Unterschied (84,8% vs. 83,3%), es bleibt also weiterhin fraglich, ob eine Hormontherapie die Wirkung einer dosisescalierten Bestrahlung überhaupt noch verbessert. Die Ergebnisse zur allgemeinen LQ sind vergleichbar mit der altersentsprechenden, gesunden Normalbevölkerung. Diarrhoe-Beschwerden traten im untersuchten Kollektiv jedoch signifikant häufiger auf (p=0,001). Die Daten zur tumorspezifischen LQ sind vergleichbar mit denen 3D-konformal behandelter Patienten in konventioneller Dosierung (70Gy) und zeigen ein zur postoperativen LQ komplementäres Beeinträchtigungsspektrum.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) als hypofraktionierter Boost eine Dosisescalation in verkürzter Gesamtbehandlungszeit mit guten

Ergebnissen hinsichtlich Nebenwirkungsrate, lokaler Tumorkontrolle und Lebensqualität erlaubt. Vor dem Hintergrund der bisher unklaren optimalen Gesamtdosis und Einzeldosis alleiniger hypofraktionierter Schemata scheint eine solch kombinierte normo-hypofraktionierte Strategie für die nähere Zukunft sinnvoll zu sein. In diesem Projekt erarbeitete Ergebnisse werden darüber hinaus auch in die Optimierung der Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms eingehen und zukünftig die Basis für die Nutzung von potenziellen Synergien zwischen Strahlentherapie und Immuntherapie legen.