

Benedikt Zenon Viktor Seither  
Dr. med.

## **Toxizitätsanalyse der bildgeführten intensitätsmodulierten Radiotherapie im Vergleich zur 3D konformalen Radiotherapie beim Analkarzinom der Frau**

Fach: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Sterzing, MBA

Die Radiochemotherapie stellt die Behandlungsmethode der Wahl zur Therapie des Analkarzinoms dar. Die konventionelle 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT) geht aufgrund einer hohen Strahlenbelastung des den Tumor umliegenden gesunden Gewebes mit erheblichen Nebenwirkungen, insbesondere in Bezug auf den Darm- und Urogenitaltrakt einher. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ist eine in den letzten Jahren eingesetzte Weiterentwicklung, welche es ermöglicht, unterschiedliche Strahlungsintensitäten innerhalb des Behandlungsfeldes zu generieren, wodurch maßgeschneiderte, hochkonformale Dosisverteilungen im Bezug zum Tumor und steil abfallende Dosisgradienten im Übergang zum umliegenden Gewebe erreicht und somit benachbarte Risikoorgane wie Blase, Darm und Genitalien geschont werden können. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob sich die so erreichten Dosisreduzierungen auch tatsächlich in den Früh- und Spättoxizitäten der umliegenden Organe widerspiegeln, insbesondere in Hinblick auf Nebenwirkungen im Bereich des Genitaltraktes und Einschränkungen im Bereich des Sexuallebens der Patientinnen. Zur Durchführung wurden nach Einholung eines Ethikvotums alle am Universitätsklinikum Heidelberg zwischen 2000 und 2011 aufgrund eines Analkarzinoms behandelten Patientinnen ermittelt (n=97), postalisch kontaktiert und gebeten, einen eigens dafür erstellten Fragebogen mit 33 Fragen aus den Kategorien Urogenital- bzw. Gastrointestinaltrakt, Einschränkungen im Sexualleben und Fragen zur Lebensqualität, Nervosität und Schlafstörungen bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen für die Zeit vor, während und 12 Monate nach Radiotherapie schriftlich zu beantworten. Die Gradeinteilung orientierte sich entweder an den Late Effects in Normal Tissue, Subjective Objective Management and Analytic Scales (LENT-SOMA) Kriterien oder an der Gradeinteilung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE v4.02). Zehn Patientinnen waren mittlerweile verstorben, bei weiteren 10 Patientinnen war keine Kontaktaufnahme möglich, 25 Patientinnen teilten mit, kein Interesse an der Studienteilnahme zu haben, 5 Patientinnen waren zwar als Analkarzinom gelistet, tatsächlich lag laut Patientenakte jedoch ein Rektumkarzinom vor. Somit konnten 47 Patientinnen in die Studie aufgenommen werden. Zusätzlich erfolgte die Durcharbeitung der Patientenakten, um weiterführende, für die Studie relevante Patientencharakteristika (u.a. Alter, Tumorstadium, Chemotherapieregime) und dosimetrische Daten der Radiotherapie zu ermitteln. Dem Autor ist keine Studie bekannt, welche sich zuvor gleichzeitig sowohl ausführlich mit Akut- und Spättoxizitäten im Urogenital- und Gastrointestinaltrakt, als auch mit Veränderungen im Sexualleben von Patientinnen nach Radiochemotherapie bei Analkarzinom beschäftigt und dabei die beiden Bestrahlungsverfahren 3D-CRT und IMRT miteinander vergleicht, wie es in dieser Analyse der Fall war. Die dosimetrische Analyse zeigte, dass durch den Einsatz der IMRT eine im Vergleich zur 3D-CRT signifikante Schonung der Harnblase (mittlere Bestrahlungsdosis 28,1 Gray vs. 40,2 Gray,  $p < 0.0005$ ) und Genitalien (mittlere Bestrahlungsdosis 19 Gray vs. 43,6 Gray,  $p < 0.0005$ ) erreicht wurde, wohingegen die Strahlenbelastung des Darmes (mittlere Bestrahlungsdosis 18,1 Gray vs. 15,9 Gray,  $p = 0.364$ ) nicht reduziert werden konnte. In beiden Gruppen ließen sich im Bereich des Urogenitaltraktes höhergradige Akuttoxizitäten beobachten, jedoch fiel die Rate an Nebenwirkungen in den meisten untersuchten Bereichen in der Gruppe der IMRT-

Patientinnen im Vergleich zur 3D-CRT-Gruppe geringer aus, signifikant niedrigere Toxizitäten  $\geq$  Grad 2 zu Gunsten der IMRT-Gruppe ließen sich in den Bereichen Harninkontinenz (3,2% (IMRT) vs. 28,6% (3D-CRT),  $p= 0.012$ ) , vulvärer Haarausfall (32,3% vs. 71,4%,  $p= 0.014$ ) und ungewöhnlicher vaginaler Ausfluss (0% vs. 21,4%,  $p= 0.006$ ) beobachten. Dass sich durch den Einsatz von IMRT keine Dosisenkungen in Bezug auf den Darm erzielen ließen, spiegelte sich in den hohen Akuttoxizitäten wider. Signifikant niedrigere Toxizitäten  $\geq$  Grad 2 zu Gunsten der 3D-CRT-Gruppe ließen sich im Bereich veränderte Stuhlkonsistenz (96,6% (IMRT) vs. 71,4% (3D-CRT),  $p= 0.016$ ) erkennen, die IMRT schien also insgesamt keinen positiven Einfluss auf das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen ausüben zu können. Deutliche Toxizitäten zeigten sich auch im Bereich des Sexuallebens der Patientinnen, auch wenn durch den Einsatz von IMRT-Technik eine signifikant erniedrigte Dosisbelastung der Genitalien und eine insgesamt niedrigere Rate an Spättoxizitäten, vor allem im Bereich Scheidentrockenheit, erreicht werden konnte. Die Daten dieser Analyse zeigen, dass durch den Einsatz intensitätsmodulierter Bestrahlungstechnik eine deutliche Senkung der Strahlenbelastung der Harnblase und Genitalien, nicht aber des Darmes, erreicht und dadurch in einigen Bereichen eine teilweise deutliche Senkung an Nebenwirkungen erzielt werden konnte. Jedoch sollte es nach wie vor Ziel sein, eine noch größere Zielkonformität zu erreichen, um dadurch das Auftreten von Akut- und Spättoxizitäten weiter reduzieren zu können.