

Christine Köder  
Dr. med.

**Prospektive, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zur intensitätsmodulierten Bestrahlung mit simultan integriertem Boost bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach brusterhaltender Therapie: Beurteilung der Akuttoxizität und dosimetrischer Parameter**

Fach/ Einrichtung: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Sterzing

Die adjuvante Strahlentherapie spielt in der Behandlung des Mammakarzinoms nach brusterhaltender Therapie eine zentrale Rolle. Sie hat bedeutenden Einfluss auf die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben der erkrankten Frauen. Als Standardtherapie wird derzeit die konventionelle Bestrahlung der Restbrust mittels tangentialer Felder, gefolgt von einer sequentiellen Boostbestrahlung, angewandt. Mit der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) steht der Strahlentherapie nun ein modernes Verfahren zur Verfügung, welches die Erzeugung inhomogener Bestrahlungsfelder unterschiedlicher Intensitäten ermöglicht. Dadurch können komplex geformte Zielvolumina konformal bestrahlt und umliegende Risikoorgane geschont werden. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, den Boost in den täglichen Behandlungsplan der operierten Brust zu integrieren und die Behandlungszeit der Patientinnen um 1 bis 2 Wochen zu reduzieren. Wie sich dieses moderne Therapieverfahren auf die akute Toxizität sowie Langzeitnebenwirkungen auswirkt und wie sie sich hinsichtlich dosimetrischer Parameter zeigt, ist Gegenstand dieser Arbeit.

Hierfür wurde eine Zwischenanalyse anhand von 302 Patientinnen durchgeführt, die von 28.03.2011 bis zum 01.03.2014 im Rahmen der IMRT-MC2-Studie der Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie am Universitätsklinikum Heidelberg bestrahlt wurden. Die IMRT-MC2-Studie ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Sie vergleicht die invers geplante intensitätsmodulierte Radiotherapie mit simultan integriertem Boost (SIB) mit der dreidimensionalen konformalen Radiotherapie mit sequentiellem Boost bei Patientinnen in der Erstbehandlung nach brusterhaltender Therapie. Im experimentellen Studienarm A wurde in 28 Fraktionen (Gesamtdosis 64,4 Gray (Gy)), in Studienarm B in 36 Fraktionen (Gesamtdosis 66,4 Gy) bestrahlt. Nebenwirkungen der Therapie wurden retrospektiv durch Auswertung von Arztbriefen, welche bei Therapieende sowie im Rahmen der Nachsorge 6 Wochen nach Therapieende angefertigt wurden, erhoben und mit Hilfe der Gradeinteilung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 eingeteilt. Klinische Parameter für die Beurteilung der Spättoxizität und Langzeitfolgen wurden anhand von Studiendokumentationen im Rahmen von Follow-up-Untersuchungen 6 Wochen und 2 Jahre nach Therapieende analysiert. Für die Erfassung dosimetrischer Parameter wurden die Bestrahlungspläne der Patientinnen ausgewertet.

Von den untersuchten Studienpatientinnen erhielten 153 Patientinnen eine IMRT-Behandlung, 138 Patientinnen eine konventionelle Radiotherapie. In Bezug auf das Auftreten akuter Toxizitäten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen nachgewiesen werden. Moderate bis schwere Hauttoxizitäten (CTC Grad 2/ 3) waren unter IMRT-Behandlung bei Therapieende bei 26,49 %, sonstige unerwünschte Ereignisse bei 22,85 % der Patientinnen zu finden. In Hinblick auf klinische Parameter zeigten die

Studienarme zu beiden Follow-up-Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz inspektorischer Veränderungen, Ulzerationen, der Retraktion der Brust, des Brustödems oder Teleangiectasien. Während sich die Studienarme 6 Wochen nach Therapieende noch gleichwertig hinsichtlich der Inzidenz von Schmerzen oder palpatorischer Veränderungen zeigten, konnte beim 2 Jahres-Follow-up ein signifikant höheres Vorkommen dieser klinischen Parameter nach IMRT-Behandlung festgestellt werden.

In der dosimetrischen Analyse zeigte die IMRT in inverser Therapieplanung, insbesondere die helikale Tomotherapie, eine signifikant bessere Zielvolumenabdeckung als die konventionelle Radiotherapie. Allerdings zeigten alle untersuchten Risikoorgane, wie das Herz, die Lunge, die kontralaterale Brust und das Rückenmark im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie eine signifikant höhere Dosisbelastung bei IMRT-Anwendung. Diese Dosisbelastung erwies sich höher als bisher in anderen Studien beschrieben, in denen die IMRT mit SIB eingesetzt wurde. Selbst bei einer seitengetrenten Analyse der Risikoorganbelastung beider Studienarme wies die IMRT-Technik höhere Dosiswerte auf.

Wie sich diese erhöhte Risikoorganbelastung der neuen IMRT-Behandlung langfristig auswirkt, ob sich die Inzidenz der Sekundärmalignome erhöht und welchen Einfluss die bessere Zielvolumenabdeckung auf die lokale Kontrolle hat, ist noch nicht abzusehen. Bei jeder Patientin sollte individuell entschieden werden, welcher Therapiemethode der Vorzug zu geben ist. Dabei gilt es die verkürzte Therapiedauer sowie die exzellente Zielvolumenabdeckung bei gleichzeitig geringem Auftreten akuter Toxizitäten oder Langzeitnebenwirkungen abzuwägen gegenüber einer erhöhten Risikoorganbelastung sowie einem eventuell erhöhten Risiko von Spätfolgen. Langzeitergebnisse sind noch abzuwarten, um beurteilen zu können, ob sich die IMRT mit SIB als Standardtherapie für ein breites Patientenspektrum eignet oder nur einzelnen Patientinnen vorbehalten werden sollte.