

Antje Wark
Dr. med.

Dosimetrische Analyse des Stift-Ring-Applikators für Toxizität und onkologische Ergebnisse der definitiven Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom

Fach/Einrichtung: Radiologie
Doktormutter: Prof. Dr. med. Katja Lindel

Gebärmutterhalskrebs ist trotz sinkender Inzidenz in den Industrienationen weltweit weiterhin die 4. häufigste Malignomerkrankung bei Frauen. Bei lokal fortgeschrittenen Erkrankungsstadien stellt die definitive Radiochemotherapie den Behandlungsstandard dar. Ziel dieser Arbeit war in diesem Zusammenhang die Untersuchung des Zusammenspiels von Brachytherapie und Teletherapie hinsichtlich der Dosis-Volumen-Wirkungsbeziehung der Risikoorganbelastung und Identifikation von prognostischen Parametern für das Auftreten von Toxizität.

In der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Arbeit wurde ein Kollektiv von 71 Zervixkarzinompatientinnen, die zwischen 2012 und 2015 eine definitive Radiochemotherapie erhielten, hinsichtlich tumor- und therapieassoziierter Prädiktoren akuter und chronischer Toxizität untersucht. Dosisverschreibung, Planungsmethodik und Bestrahlungstechnik erfolgten einheitlich. Die Brachytherapie erfolgte mittels Multichannel- oder Stift-Ring-Applikator, die Dosis wurde auf Punkt A verschrieben, die Planung erfolgte CT-basiert und MRT-unterstützt. Die EBRT wurde als IMRT/IGRT appliziert. Anhand der Brachytherapiebestrahlungspläne eines Subkollektivs aus 31 Patientinnen wurden retrospektiv eine Konturierung der Risikoorgane und Zielvolumina vorgenommen und entsprechende Dosisangaben ermittelt.

Die deskriptiven Analysen zeigten, dass das Subkollektiv bezüglich der Patientinnencharakteristika und erfassten Toxizität eine repräsentative Schnittmenge des Gesamtkollektivs darstellt. Die Toxizitätsraten entsprachen den Angaben zu vergleichbar therapierten Kollektiven in der Literatur. Der durchschnittliche Follow-up Zeitraum betrug 2,67 Jahre. Die 5-Jahres Gesamtüberlebensrate betrug 79,3%, wobei 57,7% der Patientinnen fernmetastasenfrei und 91,6% lokalrezidivfrei überlebten. Tumorhistologie und FIGO Stadium konnten als Prädiktoren des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden ($p=0,034$). Die perkutane Bestrahlungsdosis betrug 39 Gy bis 54 Gy. Durchschnittlich wurde eine kumulative Gesamtdosis von 101,85 Gy BED (86,45 Gy EQD2) appliziert. Die D90% Isodose des retrospektiv definierten HR-CTV umfasste durchschnittlich 32,30 cm³. Die geringen Unterschiede der im Bereich des CTV applizierten Gesamtdosis hatten keinen signifikanten Einfluss auf das onkologische Outcome. Anhand der retrospektiven Definition des HR-CTVs konnte gezeigt werden, dass mittels Stift-Ring-Applikator trotz initialer Dosisverschreibung auf Punkt A generell eine zufriedenstellende Zielvolumenabdeckung und Dosiskonformalität erreicht werden kann. Insbesondere bei Patientinnen mit einem Tumor im Stadium T2 konnte mit dem Stift-Ring-Applikator eine sehr gute Dosisverteilung erreicht werden. Allerdings zeigte sich, dass mit zunehmendem Ringdurchmesser das Risiko für GI-Toxizität \geq CTCAE °II ($p=0,034$) steigt und ein Zusammenhang mit dem Auftreten von akuter Diarrhoe ($p=0,012$) und Meteorismus ($p=0,049$) besteht. Die Dosisbelastung der D0,1cc und D1cc des Rektums steigt mit zunehmendem Ringdurchmesser.

Die häufigste akute Nebenwirkung war vaginale Toxizität und geringgradige urozystitische Beschwerden die häufigste chronische Nebenwirkung. Anhand letzterer konnte gezeigt werden, dass eine reine Addition der endocavitären und perkutanen Bestrahlungsdosis keinen prognostischen Wert bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen hat und keinen repräsentativen Parameter für die Einschätzung der strahlenbiologischen Reaktion des Normalgewebes darstellt. Die höhergradigen Nebenwirkungen \geq CTCAE °III waren ausschließlich gastrointestinal. Trotz Dosisverschreibung analog der Konsensleitlinie der GEC-ESTRO und Einhalten der empfohlenen Dosislimitationen für Rektum und Sigma trat bei 31% der Patientinnen gastrointestinale Toxizität \geq CTCAE °II auf. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Auftreten von Meteorismus, abdominellen Schmerzen und Krämpfen

sowie Diarrhoe in einer Entzündungsreaktion im Bereich des Sigmas begründet liegt. Die Einzeldosisbelastung der D2cc des Sigmas steht im Zusammenhang mit dem Auftreten von gastrointestinaler Toxizität \geq CTCAE °III ($p=0,043$) bzw. \geq CTCAE °II ($p=0,002$) und konnte als positiver Prädiktor des Auftretens von gastrointestinaler Toxizität \geq CTCAE °II nachgewiesen werden ($p=0,038$). Es wurde gezeigt, dass eine Belastung der D2cc des Sigmas mit einer EQD2 von $\geq 6,5$ Gy (10,9 Gy BED) im Rahmen einer einzelnen Brachytherapiefraktion mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten akuter gastrointestinaler Toxizität \geq CTCAE °II ($p=0,047$), \geq CTCAE °III ($p=0,012$) und chronischer abdomineller Schmerzen ($p=0,04$) einhergeht.

Auch ein Zusammenhang der Cisplatintherapie mit dem Auftreten gastrointestinaler Toxizität wurde gezeigt ($p=0,022$), wobei die Applikation von mindestens 200mg/m²KOF ein signifikantes Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Toxizität \geq CTCAE °III darstellt ($p=0,003$). Es ist von einem radiosensitivierenden Effekt im Bereich des Normalgewebes auszugehen.

Die Applikation der konkomitanten Cisplatintherapie stellte ein Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie dar ($p=0,04$), wobei sich dieser Vorteil für die Histologie der Plattenepithelkarzinome gegenüber den Adenokarzinomen signifikant überlegen zeigte ($p=0,002$). Die Applikation einer kumulativen Cisplatinosis von mindestens 200mg/m²KOF ging mit dem Trend zum verbesserten fernmetastasenfreien Überleben einher ($p=0,355$). Die Untersuchung des Vorteils durch die Applikation von 5 Zyklen Cisplatin 40mg/m²KOF gegenüber 4 Zyklen zeigte sich sowohl für die Altersgruppe der unter 45-jährigen ($p=0,008$) als auch der über 75-jährigen ($p=0,039$) signifikant. Insbesondere bei Patientinnen mit initialer lokoregionärer oder distanter lymphonodaler Metastasierung konnte durch diesen Dosisunterschied ein Vorteil bezüglich des fernmetastasenfreien Überlebens gezeigt werden ($p=0,005$).

Bei der Untersuchung tumorassoziierter Prognoseparameter konnte gezeigt werden, dass die Histologie der Adenokarzinome insbesondere im lokal fortgeschrittenen Stadium (FIGO III und IV) mit einer signifikant schlechteren Gesamtüberlebensrate einhergeht ($p=0,001$). Ein fortgeschrittenes Tumorstadium konnte auch als Risikofaktor für das Auftreten von Fernmetastasen nachgewiesen werden ($p=0,025$). Weitere Risikofaktoren für Fernmetastasen stellen ein nodaler Befall und das Auftreten eines Lokalrezidivs ($p=0,008$) sowie das initiale Vorliegen von paraaortalen Lymphknotenmetastasen ($p=0,014$) dar.

Während also insbesondere für Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen unabhängig vom Patientinnenalter ein onkologischer Vorteil durch Applikation von insgesamt 5 Zyklen Cisplatin 40mg/m²KOF gezeigt werden konnte, scheint bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Adenokarzinom weiterer Optimierungsbedarf bezüglich der onkologischen Ergebnisse zu bestehen.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Studie die Eignung des Stift-Ring-Applikator für die Therapie besonders von T2-Zervixkarzinomen bestätigen konnte. Es wurde erstmalig die Belastung der D2cc des Sigmas im Rahmen einzelner Brachytherapiefraktionen als prognostischen Parametern für das Auftreten von gastrointestinaler Toxizität identifiziert. Die Etablierung eines entsprechenden Dosisgrenzwertes sollte erfolgen, wobei eine Dosislimitation der D2cc auf maximal 6,5 Gy EQD2 vorgeschlagen wird. Die Konturierung und Angabe der Dosisbelastung der Risikoorgane Sigma, Vagina und Knochenmark sollte sowohl bei der Erstellung von EBRT als auch von Brachytherapie Bestrahlungsplänen erfolgen, um die Generierung weiterer Erkenntnisse bezüglich des Dosis-Volumen-Wirkungsbeziehungen dieser Organe zu ermöglichen.

Es ist anzumerken, dass sich bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse die Schwächen der zur Verfügung stehenden mathematischen Modelle für die Berechnung einer kumulativen biologisch effektiven Strahlendosis aus unterschiedlichen Bestrahlungsarten zeigten. Eine Weiterentwicklung des Linearquadratischen Modells erscheint für die Einschätzung des biologischen Effekts der Brachytherapie auf das Normalgewebe erforderlich, um eine Berücksichtigung der Dosisheterogenität dieser Bestrahlungsform zu ermöglichen.