
Pulsed dose rate (PDR) Brachytherapie – Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Effektivität und Toxizität

W. Harms

Auf Grund jahrzehntelanger Erfahrungen und einer großen therapeutische Breite gilt die kontinuierliche Bestrahlung mit niedriger Dosisleistung (CLDR-continuous low dose rate Brachytherapie) noch heute als Goldstandard in der Brachytherapie. Die Entwicklung hochaktiver Bestrahlungsquellen ermöglichte Anfang der 60er Jahre erstmals Kurzzeitbestrahlungen mit hoher Dosisleistung. Diese high dose rate (HDR) Brachytherapie simuliert mit einer einzelnen schrittbewegten Quelle die Dosisverteilung radioaktiver Linienquellen und bietet die Vorteile einer Dosisoptimierung und einer schnittbildbasierten Bestrahlungsplanung.

Basierend auf dem Linearquadratischen (LQ) Modell errechneten Brenner et Hall 1991 CLDR äquivalente Fraktionierungsschemata und formulierten Randbedingungen für den isoeffektiven Ersatz von CLDR durch eine gepulste Form der Brachytherapie [1, 2]. Diese so genannte pulsed dose rate Brachytherapie (PDR) vereinigt die strahlenbiologischen Vorteile der CLDR mit den technischen Fortschritten der HDR Brachytherapie. In einem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Projekt wurde zunächst ein tierexperimenteller Versuchsaufbau entwickelt, um die postulierte Isoeffektivität der CLDR und PDR Brachytherapie zu überprüfen. Hierbei ist es erstmalig gelungen, prostrahierte interstitielle CLDR und PDR Brachytherapien unter weitgehender Berücksichtigung der in den radiobiologischen Modellen vorgegebenen Randbedingungen, ohne Narkotisierung der Versuchstiere, durchzuführen. Als Tiermodell diente ein auf Copenhagenratten transplantierbares Prostatakarzinom (Dunning R3327-AT1[3]). Jeweils acht Tiere wurden mit CLDR bzw. mit PDR Brachytherapie mit einer Dosis von 20, 30, 40 und 50 Gy bestrahlt. Zur Kontrolle der applizierten Dosis wurden Messungen mit Thermolumineszenzdosimetern an der Tumoroberfläche durchgeführt. Die Wachstumsverzögerung der bestrahlten Tumoren wurde als biologischer Endpunkt definiert. In Übereinstimmung mit den Vorhersagen der radiobiologischen Modelle zeigten PDR und CLDR Brachytherapie keine signifikant unterschiedliche Wachstumsverzögerung im 40–50 Gy Dosisbereich. Im unteren Dosisbereich (20–30 Gy) ließen sich jedoch differenzielle Effekte mit einer geringeren Effektivität der PDR Brachytherapie nachweisen [4]. Um das mechanistische Verständnis der PDR Brachytherapie zu verbessern und um eine mögliche Ursache für die differentiellen Effekte in den unteren Dosisgruppen zu finden, wurde der Einfluss der beiden Bestrahlungsregimes auf die Zellzyklusprogression mittels Durchflusszytometrie untersucht. Über einen Untersuchungszeitraum von 4–120 h ließ sich kein differenzieller Einfluss der CLDR oder PDR Brachytherapie auf den Zellzyklus nachweisen. In beiden Bestrahlungsgruppen konnte

nach ca. 48 h eine Akkumulation der aneuploiden Zellen in der G2M-Phase auf Grund eines G2M Blocks gefunden werden [5].

Im klinischen Teil der vorliegenden Arbeit wurde die Langzeiteffektivität und insbesondere -toxizität an zwei größeren Mammakarzinomkollektiven untersucht. Gerade die klinischen Daten zur Effektivität und Toxizität sind von besonderer Bedeutung, um die therapeutische Breite der PDR Brachytherapie genauer definieren zu können.

Insgesamt wurden 113 Patienten mit invasiven Mammakarzinomen und erhöhtem Lokalrezidivrisiko nach brusterhaltender Therapie und externer Bestrahlung mit einem interstitiellen PDR Brachytherapieboost behandelt. Die Boostdosis (15–25 Gy) wurde anhand histopathologischer Tumorcharakteristika graduiert. Die Lokalrezidivrate betrug nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61 Monaten 4,4% (5/113). Das aktuarische 5- und 8-Jahres lokalrezidivfreie Überleben betrug 95% bzw. 93%. Neunzig Prozent der Patienten beurteilten ihre kosmetischen Ergebnisse als gut oder exzellent. Bedingt durch flächige Teleangiektasien im Boostareal entwickelten 14/113 Patienten eine Grad III Spättoxizität (0/113 Grad IV) der Haut (RTOG/EORTC). Eine Boostdosis von 25 Gy resultierte in einer signifikant erhöhten Spättoxizitätsrate (Fischers Exact Test, p.01). Diese 5-Jahres Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass ein PDR Brachytherapieboost im brusterhaltenden Therapiekonzept sicher und effektiv appliziert werden kann [6]. In einem Patientenkollektiv mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko konnte eine sehr günstige lokale Kontrollrate, die einer Patientengruppe ohne Risikofaktoren entspricht, erzielt werden. Im Vergleich mit den publizierten CLDR Daten kann der interstitielle CLDR Mammaboost durch die PDR Brachytherapie ohne Verlust an therapeutischer Breite und mit gleich guten kosmetischen Ergebnissen ersetzt werden.

Rebestrahlungen mit therapeutischen Dosen sind prinzipiell mit einer erhöhten Normalgewebstoxizität verbunden. Im Vergleich zu konventionellen Fraktionierungsschemata zeigen stark fraktionierte Bestrahlungen eine größere therapeutische Breite und qualifizieren sich somit besonders für diese strahlentherapeutisch schwierige Situation. Daher wurden 58 Patienten mit cutanen Thoraxwandrezidiven unter Verwendung großer Hautmoulagagen mit der PDR Afterloadingtechnik erneut bestrahlt. Die mediane Strahlenvorbelastung betrug 54 Gy. In 28 Fällen wurde vor der Bestrahlung eine inkomplette Tumorsektion durchgeführt. 30 Patienten wiesen makroskopische Tumormanifestationen auf. In zwei Sitzungen wurde eine mediane Dosis von 40 Gy appliziert. Das mediane Follow-up der lebenden Patienten betrug 33 Monate (alle Patienten: 18 Monate). Die aktuarischen 1-, 2- und 3-Jahres lokalrezidivfreien Überlebensraten bei makroskopischen Rezidivmanifestationen (R1 Resektion) betragen 89% (96%), 81% (85%), 75% (71%). 9/58 Patienten wiesen eine Grad III Akuttoxizität, 35/58 Patienten eine Grad III (29/58 Teleangiektasien, 6/58 Hautkontraktionen) und 4/58 eine Grad IV Spättoxizität auf [7]. Somit konnte durch eine Rebestrahlung der Thoraxwand mit der gepulsten Brachytherapie eine ausgezeichnete lokale Kontrollrate erzielt werden. Insbesondere unter Berücksichtigung der Vorbelastung und den daraus resultierenden hohen kumulativen Gesamtdosen wurde eine akzeptable Rate an Nebenwirkungen beobachtet. Diese Daten sprechen für eine große therapeutische Breite der PDR Brachytherapie. Im Vergleich zu konventionell fraktionierten Elektronen erlaubt die hyperfraktioniert-akzelerierte Applikationsform eine erhebliche Reduktion der Behandlungszeit und bietet strahlenbiologische Vorteile.

Zusätzlich wurde die PDR Brachytherapie in die Therapie des rezidivierenden Ösophaguskarzinoms eingeführt und die Durchführbarkeit im Sinne einer Machbarkeitsstudie erfolgreich überprüft [8].

Zusammenfassend weisen die vorgestellten tierexperimentellen und klinischen Daten zur akuten, mittel- und langfristigen Effektivität und Toxizität auf eine große therapeutische Breite der PDR Brachytherapie hin und bestätigen somit die postulierte Isoeffektivität von CLDR und PDR. In den Tierversuchen wurden in den unteren Dosisbereichen differenzielle Effekte beobachtet, die einer weiteren Klärung bedürfen. Damit existiert nun eine verbreiterte Datenbasis, die zu einem vermehrten klinischen Einsatz der PDR Brachytherapie berechtigt.

Literatur

- [1] Brenner, D.J.; Hall, E.J.: Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20 (1991) 181–190
- [2] Fowler, J.F.; Mount, M.: Pulsed brachytherapy: The conditions for no significant loss of therapeutic ratio compared with traditional low dose rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23 (1992) 661–669
- [3] Isaacs, J.T.; Coffey, D.S.: Model system for the study of prostate cancer. In *Clinics in oncology* (ed.: Murphy, G.P.), New York: W.B. Saunders 1983, pp. 479–498
- [4] Harms, W.; Peschke, P.; Weber, K.J.; Hensley, F.W.; Wolber, G.; Debus, J.; Wannemacher, M.: Dose-dependent differential effects of low and pulsed dose-rate brachytherapy in a radioresistant syngeneic rat prostate tumor model. *Int. J. Radiat. Biol.* 78 (2002) 617–623
- [5] Harms, W.; Weber, K.J.; Ehemann, V.; Zuna, I.; Debus, J.; Peschke, P.: Differential effects of CLDR and PDR brachytherapy on cell cycle progression in a syngeneic rat prostate tumour model. *Int. J. Radiat. Biol.* 82 (2006) 191–196
- [6] Harms, W.; Krempien, R.; Hensley, F.W.; Berns, C.; Fritz, P.; Wannemacher, M.: 5-year results of pulsed dose rate brachytherapy applied as a boost after breast-conserving therapy in patients at high risk for local recurrence from breast cancer. *Strahlenther. Onkol.* 178 (2002) 607–614
- [7] Harms, W.; Krempien, R.; Hensley, F.W.; Berns, C.; Wannemacher, M.; Fritz, P.: Results of chest wall reirradiation using pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy molds for breast cancer local recurrences. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49 (2001) 205–210
- [8] Harms, W.; Krempien, R.; Grehn, C.; Berns, C.; Hensley, F.W.; Debus, J.: Daytime pulsed dose rate brachytherapy as a new treatment option for previously irradiated patients with recurrent oesophageal cancer. *British J. Radiol.* 78 (2005) 236–241