

Vincent Gottfried Umathum
Dr.med.

**Kombinationstherapie einer intensitätsmodulierten Radiotherapie mit nachfolgendem Kohlenstoffionenboost bei adenoidzystischen Karzinomen der Kopf-/ Halsregion
-Langzeitergebnisse-**

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr.med. Marc Mütter

Diese Arbeit beschäftigte sich damit, den therapeutischen Erfolg der kombinierten Bestrahlung mittels IMRT-Photonen und einem Kohlenstoffionenboost bei subtotal resezierten oder inoperablen Patienten, die an einem adenoidzystischen Karzinom litten, herauszuarbeiten und darüber hinaus die Behandlungsnebenwirkungen der Bestrahlung darzustellen. Ein besonderer Schwerpunkt lag bei der Auswertung der Ergebnisse des Rezidivverhaltens und des Gesamtüberlebens.

In der Zeit zwischen 1998 und 2008 wurden 57 Patienten retrospektiv betrachtet, die ein adenoidzystisches Karzinom hatten, welches sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befand. 87,5% der Patienten waren in einem Stadium T4. Sie alle wurden an der Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH in Darmstadt mit C12 Kohlenstoffionen bestrahlt und erhielten zusätzlich noch eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit konventionellen Photonen am Deutschen Krebsforschungsinstitut in Heidelberg oder in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg. Die statistische Auswertung erfolgte durch Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeitskurven, alle Nebenwirkungen wurden nach den Kriterien nach CTCAE v.3.0 erfasst.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben und lokoregionärer Kontrolle ordnen sich die Werte dieser Studie im oberen Drittel der Vergleichsliteratur ein. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren ab Therapiebeginn lag bei 71,8%, das rezidivfreie Überleben (Progression-Free-Survival) lag nach 5 Jahren bei 58,8%. Lokalrezidive traten bei 17 Patienten auf. Beim Vergleich von Patienten, die voroperiert wurden und jenen, die ausschließlich eine Bestrahlung erhielten, konnten keine signifikanten Unterschiede ($p=0,33$ log-rank-Test) beim Gesamtüberleben festgestellt werden. An Nebenwirkungen konnten direkt nach der Bestrahlung vor allem Erytheme, Stomatitis, Mukositis und Alopezie im bestrahlten Hautareal beobachtet werden. Von den 240 registrierten Nebenwirkungen (mehrfache Nennung pro Patient war möglich) waren nur 7% der Kategorie 3 zuzuordnen, keine einer höheren Kategorie. An späten Nebenwirkungen, das heißt mindestens sechs Monate nach Bestrahlungsbeginn, wurden 61 Spätreaktionen gezählt. Am häufigsten waren die Mundspeicheldrüsen betroffen (15x Grad 1 und 10x Grad 2), zwölf Patienten berichteten über eine Veränderung der Hörleistung. Spättoxizitäten der Grade 3 und höher wurde nicht festgestellt. Durchschnittlich 52,94Gy IMRT-Photonen und 18,28GyE Kohlenstoffionen

wurden den 57 Patienten appliziert. Der CTV 90-Wert für die IMRT-Bestrahlung, beziehungsweise der GTV 90-Wert für den Kohlenstoffionenboost, lagen bei 4,65%, respektive 0,5%. Der tatsächlich im Zielvolumen angekommene Anteil an C12-Ionen lag bei 17,82GyE.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist anzumerken, dass dies die ersten Zahlen zur Therapie des adenoidzystischen Karzinoms bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumorprozess mittels Kohlenstoffionen, mit dem Schwerpunkt auf Gesamtüberleben, Rezidivverhalten und Nebenwirkungen, sind. Daher war eine direkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien nicht gegeben. Dennoch ergab die Zusammenschau der Ergebnisse, die sich auch mit der Partikeltherapie bei Tumoren der Kopf-/ Halsregionen beschäftigten und von Arbeiten, die die Behandlung von adenoidzystischen Karzinomen zum Gegenstand hatten, einen guten Überblick darüber, wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in diesem Kontext einzuordnen sind. Insgesamt ermutigen die Ergebnisse dieser Arbeit, da für diese Erkrankung gute Überlebensraten und gute lokoregionäre Kontrollen beobachtet werden konnten. Durch eine Anpassung der Therapieplanung mit nunmehr 24GyE Kohlenstoffionenboostanteil und 50Gy IMRT-Photonen sollen vor allem die sogenannten Infieldrezidiv weiter gesenkt werden. Im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen bei schon sehr weit fortgeschrittenen Tumoren, die bereits die Schädelbasis infiltriert haben, ist die vorherige chirurgische Resektion bei anschließender Kohlenstoffionenbestrahlung zu überdenken, da in der Kombination aus Operation und Radiatio gegenüber einer alleinigen Radiatio kein Vorteil im Gesamtüberleben gesehen wurde. Die Nebenwirkungen sind als moderat einzustufen, vor allem der geringe Anteil an Grad 3 Spättoxizitäten (14%) und das Nichtauftreten höherer Grade ist hierbei hervorzuheben und unterstreicht das verhältnismäßig nebenwirkungsarme Verfahren mit C12-Ionen.

Der Blick in die Zukunft der Hadronentherapie ist als optimistisch anzusehen. Denn nicht nur die Behandlung von adenoidzystischen Karzinomen mit Schwerionen zeigt, wie in dieser Arbeit dargelegt, den weiteren Fortschritt dieser Technologie, sondern es werden auch immer weitere Organe und Organsysteme behandelt. Somit besteht die Hoffnung, dass mittelfristig die Schwerionentherapie einem entsprechenden Patientengut als alternative Behandlungsmethode bei Tumorerkrankungen zur Verfügung stehen wird.