

Bela Kacsir

Dr. med.

## **Dosiseskalierte helikale Tomotherapie paraspinaler Tumore**

-

### **Eine retrospektive Auswertung über Dosimetrie, Toxizität und Outcome**

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Herr PD Dr. Florian Sterzing

Zwischen Juli 2006 und Februar 2010 wurden in der Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie des Universitätsklinikums Heidelberg insgesamt 54 Patienten (23 w/31 m) mit einem primären paraspinalen Tumor an der ersten in Deutschland in den klinischen Betrieb genommenen Tomotherapie-Einheit behandelt. Hierbei handelt es sich um das bislang größte erfasste Kollektiv primärer paraspinaler Tumoren, welche mittels dosiseskaliert helikaler Tomotherapie und täglicher *Image Guidance* bestrahlt wurden. Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der Bestrahlung lag bei 55 Jahren. 47 Patienten (87%) hatten niedriggradige Tumore. 24 Patienten (44%) stellten sich bereits mit einem Rezidiv zur Bestrahlung vor. Bei 40 Patienten (74%) konnte der Tumor nicht komplett reseziert werden. Bei 15 Patienten (28%) war der postoperative residuelle Tumordurchmesser gleich bzw. größer als 5 cm. Bei 26 Patienten (48%) lagen intraspinale Tumoranteile zum Zeitpunkt der Bestrahlung vor. Bei 24 Patienten (44%) musste wegen Metallimplantaten zur besseren Abgrenzung des Myeloms eine Myelo-CT mit intrathekal verabreichtem Kontrastmittel zur Bestrahlungsplanung durchgeführt werden. 44 Patienten (81%) waren zu Beginn der Bestrahlung in guter Allgemeinerfassung (ECOG Performance Status zwischen 0 und 1). 10 Patienten (19%) hatten einen ECOG Performance Status zwischen 2 und 3. Bei der Bestrahlungsplanung wurde jeweils eine mediane Gesamtdosis von 70 Gy auf 50% des Zielvolumens (PTV) verschrieben in wöchentlich 5 x 2 Gy täglicher Einzeldosis. Die Dosisverteilung konnte dabei sehr konformal an die individuelle Form des Zielvolumens unter Berücksichtigung der umgebenden Risikostrukturen angepasst werden. Die dosimetrische Untersuchung aller Bestrahlungspläne ergab für folgende Kenngrößen folgende Werte im Median:  $CI_{95} = 1,13$ ,  $C_{90} = 0,94$ ,  $C_{95} = 0,91$ ,  $C_{105} = 0,01$ ,  $D_1 = 73,4$  Gy und  $D_{99} = 61,3$  Gy. Die mediane Bestrahlungsdauer pro Patient je Fraktion betrug 7 Minuten und 14 Sekunden. Es traten am Ende als auch 6 Wochen nach der letzten Bestrahlung bei keinem Patienten höhergradige radiogene Akuttoxizitäten auf. Insbesondere wurden keine Zeichen einer radiogenen Myelitis beobachtet. Die maximale mediane Dosisbelastung im Hirnstamm betrug 18,1 Gy und im Myelon 44,4 Gy.

Bei einem medianen *follow up* von 33 Monaten wurden bei der Kaplan-Meier-Schätzung für keinen der vier untersuchten Endpunkte mediane Überlebenswerte erreicht. Insgesamt erlitten 22 Patienten (41%) einen Progress nach der dosiseskalierten helikalen Tomotherapie. Das entsprechende progressionsfreie Überleben nach 2 und 5 Jahren betrug 62% und 58%. Insgesamt blieben 35 Patienten (65%) lokal kontrolliert. Von den 19 Lokalrezidiven waren 13 *in field* (26%), 11 waren *out of field* (20%) und 12 entwickelten sich intraspinal (22%). Die vier verschiedenen Tumorgruppen (Chordome, Chondrosarkome, Weichteilsarkome und als Übrige klassifizierte Tumore) unterschieden sich dabei nicht in der Art des Lokalrezidivs. Die lokale Kontrolle nach 2 und 5 Jahren betrug 68% und 63%. 11 Patienten (20%) entwickelten im Verlauf Femmetastasen. Das metastasensfreie Überleben nach 2 und 5 Jahren entsprach 81% und 79%. Insgesamt verstarben 11 Patienten (20%) tumorbedingt im *follow up*, was einem aktuarischen Gesamtüberleben (OS) nach 2 und 5 Jahren von 88% und 70% entsprach. Bezüglich Outcome, Rezidivmuster, Metastasierung und tumorassoziierter Mortalität konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Tumorgruppen identifiziert werden.

Als signifikant für eine schlechtere lokale Tumorkontrolle nach dosiseskalierter helikaler Tomotherapie erwiesen sich in der univariaten Logrank-Analyse folgende Faktoren: eine postoperative residuelle intraspinale Tumormanifestation mit einem medianen lokalen progressionsfreien Überlebens (IPFS) von 13 Monaten bei einer aktuarischen lokalen Kontrollrate (LC) nach 2 und 5 Jahren von 41% und 36%, die lumbosacrale Tumorumlage mit einem medianen IPFS von 20 Monaten bei einer LC von jeweils 47% nach 2 und 5 Jahren sowie ein R2-Resektionsstatus mit einer LC nach 2 und 5 Jahren von 60% und 53%. *Borderline*-signifikant ( $0,05 < p > 0,1$ ) für eine schlechtere lokale Kontrolle war nur der Dosisparameter  $D_{99} < 61,2$  Gy mit einem medianen IPFS von 25 Monaten bei einer LC nach 2 und 5 Jahren von 52% und 46%. Trendmäßig ( $0,1 < p > 0,2$ ) mit einer schlechteren lokalen Kontrolle assoziiert waren ein postoperativer Tumordurchmesser gleich oder größer 5 cm mit einer LC von jeweils 53% nach 2 und 5 Jahren und ein positiver Rezidivstatus vor Bestrahlung mit einer LC nach 2 und 5 Jahren von 58% und 52%. Alle anderen untersuchten Faktoren wie Geschlecht, Alter, ECOG Performance Status, postoperatives Intervall bis zur Bestrahlung oder Myelo-CT hatten in der univariaten Logrank-Analyse keinen Einfluss auf die lokale Kontrolle im Kollektiv der paraspinale Tumore nach dosiseskalierter helikaler Tomotherapie gezeigt.

Als signifikant ( $p < 0,05$ ) für eine schlechtere lokale Kontrolle in der Gruppe der Chordome ( $n = 34$ ) nach dosiseskalierter helikaler Tomotherapie wurde in einer univariaten Logrank-Analyse nur die postoperative residuelle intraspinale Tumormanifestation mit einem medianen IPFS von 20 Monaten bei einer LC nach 2 und 5 Jahren von 40% und 30% identifiziert. Als *borderline*-signifikant ( $0,05 < p > 0,1$ ) für eine schlechtere lokale Kontrolle in der Gruppe der Chordome galt der Planparameter  $D_{99} < 61,5$  Gy mit einem aktuarischen IPFS von 25 Monaten und einer LC nach 2 und 5 Jahren von 56% und 48%. Folgende Faktoren waren trendmäßig ( $0,1 < p > 0,2$ ) mit einer schlechteren lokalen Kontrolle bei Chordomen nach dosiseskalierter helikaler Tomotherapie assoziiert: ein R2-Resektionsstatus mit einer LC nach 2 und 5

Jahren von 65% und 54%, die lumbosacrale Lokalisation mit einem aktuarischen medianen IPFS von 20 Monaten und einer LC von jeweils 50% nach 2 und 5 Jahren, positiver Rezdivstatus vor Bestrahlung mit einem medianen IPFS von 33 Monaten und einer LC nach 2 und 5 Jahren von 57% und 48%. Alle anderen untersuchten Faktoren hatten in der univariaten Logrank-Analyse keinen Einfluss auf die lokale Kontrolle bei Chordomen im Gesamtkollektiv nach dosisesskaliertes helikaler Tomotherapie gezeigt.

Bei den Chondrosarkomen konnte in einer univariaten Logrank-Analyse kein einziger signifikanter Faktor für eine schlechtere lokale Kontrolle nach dosisesskaliertes helikaler Tomotherapie identifiziert werden. Als *borderline*-signifikant ( $0,05 < p < 0,1$ ) für eine schlechtere lokale Kontrolle galten die postoperative residuelle intraspinale Tumormanifestation mit einem medianen IPFS von 13 Monaten und einer LC von jeweils 40% nach 2 und 5 Jahren und der Planparameter CI95  $\Rightarrow$  1,08 mit einem medianen IPFS von 13 Monaten und einer LC von jeweils 40% nach 2 und 5 Jahren. Trendmässig ( $0,1 < p < 0,2$ ) mit einer schlechteren lokalen Kontrolle war ein Tumordurchmesser gleich oder größer 5 cm mit einer LC von jeweils 50% nach 2 und 5 Jahren behaftet.

Die dosisesskaliertes helikale Tomotherapie primärer paraspinaler Tumore unter täglicher *Image Guidance* ist sowohl primär als auch in der postoperativen Situation unter Schonung des Myelons im Spinalkanal durch Erzeugung konkaver Dosisverteilungen sicher und ohne hohe Komplikationsrate durchführbar. Sie ist im Vergleich zur Partikelbestrahlung deutlich kosteneffektiver bei vergleichbarer Effektivität. Bei störenden Metallartefakten bei Z.n. Einbringen überbrückender Osteosynthesen im Rahmen der Resektion paraspinaler Tumore kann ein ergänzend zur Bestrahlungsplanung durchgeführtes Myelo-CT mit intrathekal verabreichtem Kontrastmittel die genaue Abgrenzung des Myelons zu intraspinalen Tumoranteilen bzw. Narbengewebe erleichtern.