



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Bildgeführte rahmenlose intensitätsmodulierte stereotaktische
Strahlentherapie primärer Lungentumoren, Lungen- und
Lebermetastasen in Apnoe: Klinische Ergebnisse und
Konsequenzen**

Autor: Anian Frauenfeld
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Lohr

Die stereotaktische ablative Strahlentherapie (SABR) ist eine neue Behandlungsoption für Primärtumoren und Metastasen mit Verabreichung hoher Dosen in wenigen Fraktionen (hypofraktioniert). Hohe Dosen erfordern eine präzise Zielvolumenpositionierung (stereotaktisch). In der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) als einer der weltweit ersten Kliniken wurde die SABR unter Verwendung aller modernsten Positionierungs- und Bestrahlungstechniken als völlig nichtinvasive Methode ohne externe Fixierung der Patienten etabliert. Dies geschah auf Basis der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) und der Positionierung mit Cone-Beam-CT (CBCT) im Atemanhalt und mit stereotaktischem Ultraschall (BAT[®]).

Die vorliegende Arbeit analysiert die klinischen Ergebnisse von zwei Patientenserien hinsichtlich Wirkung und Toxizität der SABR mit den oben beschriebenen technischen Ansätzen an primären Lungen- und Lebertumoren sowie Metastasen. Dazu wurde das Gesamtüberleben (OS), das Progressionsfreie-Überleben (PFS), die Lokale Kontrolle (LC), das Progressmuster und die Nebenwirkungen mit Hilfe der CTC und LENT-SOMA-Kriterien analysiert.

In der ersten Serie wurden 50 Läsionen bei 43 Patienten mit primären Lungentumoren und Lungenmetastasen mit Hilfe nicht-invasiver Tumorimmobilisation durch Aktive Atemkontrolle (ABC[®]) bei täglicher Bildgebung mit CBCT bestrahlt. Die Biologische Effektive Dosis (BED2) betrug 87 ± 20 Gy (median 83 Gy). 30 Läsionen wurden mit < 90 Gy und 20 > 90 Gy behandelt. Die mediane Verlaufskontrolle (FU) betrug 15 Monate. Das mediane OS lag bei 20 Monaten. Die 1-Jahres-OS-Rate betrug 67% und die 2-Jahres-OS-Rate 43%. Rund 27% der Patienten verstarb an anderen Krankheiten als dem Tumorleiden, v.a. Herzinfarkte und Infektionen. Die 1-Jahres-PFS-Rate lag bei 42% und die 2-Jahres-PFS-Rate bei 28%. Progresse waren hauptsächlich durch Fernmetastasierung bedingt. Die 1-Jahres-LC-Rate betrug 90% und die 2-Jahres-LC-Rate 85%. Über 95% der mit $BED2 > 90$ Gy behandelten Läsionen war nach einem Jahr lokal kontrolliert. Ein Lokalprogress konnte in lediglich 5 Fällen nachgewiesen werden. Die meisten Patienten verstarben an einer systemischen Metastasierung trotz Lokaler Kontrolle der bestrahlten Läsion. 23% der Patienten wurden nach der Bestrahlung wegen einer Pneumonitis behandelt. Es traten keine Grad ≥ 4 Pneumonitis oder anderweitige letale Toxizitäten auf. Trotz der äußerst schlechten Patientenselektion konnten hohe LC-Raten erreicht werden. Bei ausreichend hoher BED2 konnte gezeigt werden, dass die bildgeführte SABR mit Atemanhalt eine effektive nicht-invasive Therapieoption mit hoher LC-Rate und relativ niedriger Toxizität bei inoperablen Lungentumoren und -metastasen ist.

Die zweite Serie beinhaltete 22 Läsionen bei 19 Patienten mit primären Lebertumoren und -metastasen. Die Behandlung erfolgte mit ABC[®] und täglicher Bildgebung mit BAT[®], soweit bekannt die erste veröffentlichte Patientenserie mit diesem Aufbau. Die BED2 betrug 83 ± 26 Gy (median 78 Gy). Der mediane FU belief sich auf 12 Monate, das mediane OS ebenfalls. Die 2-Jahres-OS-Rate war 31%. Das mediane PFS lag bei 4 Monaten, die 1-Jahres-PFS-Rate bei 20%, wobei Progresse auch hier meistens durch eine Fernmetastasierung bedingt waren. In 84% der Fälle konnte ein initialer Regress nach einer medianen Zeit von 2 Monaten beobachtet werden. Die 6-Monats-LC-Rate belief sich auf 92% und die 2-Jahres-LC-Rate auf 57%. Ein Trend zur Signifikanz zeigte sich bei der Korrelation von LC zu PTV-Größe ($p=0,08$). Es wurde keine Akuttoxizität Grad ≥ 3 beobachtet. Spättoxizitäten lagen ebenfalls bei Grad ≤ 2 , mit einer Ausnahme, die jedoch eher nicht auf die SABR zurückzuführen war. Eine statistisch signifikante Erhöhung von Laborwerten in der Akutphase wurde für Alkalische Phosphatase (AP) und in der Spätphase für AP, Bilirubin, Cholinesterase und C-

reaktives Protein registriert. Auch wenn keine formale Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgestellt werden konnte, wurde kein Lokalrezidiv bei PTV-Größe $<67 \text{ cm}^3$ und BED2 $>78 \text{ Gy}$ beobachtet. Dieser Dosislevel kann in großen Läsionen, welche einen signifikanten Anteil der Patientenserie darstellten, nicht erreicht werden. Die SABR ist folglich auch ohne aufwendige externe Patientenfixierung eine effektive nicht-invasive Behandlungsmöglichkeit mit niedriger Toxizität bei Patienten mit kleinen inoperablen Lebermetastasen, bei denen ausreichend hohe Dosen appliziert werden können. Die Weiterentwicklung dieses Therapieparadigmas erfordert einerseits die Optimierung der Patientenselektion durch detaillierte prätherapeutische Diagnostik sowie die optimale Verzahnung der lokalen mit der systemischen Therapie.