

Kira Katharina Vogt

Dr. med.

Vergleich der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungsspektrum bei Patienten mit Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis am Heidelberger Ionenstrahl Therapiezentrum

Fach/ Einrichtung: Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Herfarth

In der vorliegenden Studie werden die Lokalkontrollen und Überlebensraten bei Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis sowie Therapie-assoziierte Nebenwirkungen nach Protonen- und Kohlenstoffionenbestrahlung untersucht und miteinander verglichen. Beide Tumore zählen zu den langsam wachsenden und destruierenden Tumoren im Schädelbasisbereich und zeigen sich klinisch erst, wenn es zu Kompressionen von umliegenden Organen gekommen ist. Daher ist die Tumorkontrolle das vorrangige Ziel in der Therapie dieser beiden Tumore. Den derzeitigen Goldstandard bildet dabei die Resektion, gefolgt von einer adjuvanten Protonenbestrahlung. Aufgrund der besseren physikalischen und biologischen Eigenschaften von Kohlenstoffionen und der Frage nach einer möglichen Überlegenheit einer der zwei Therapieverfahren wurden Patienten seit 2009 am Heidelberger Ionenstrahl Therapiezentrum entweder mit Kohlenstoffionen oder Protonen bestrahlt. Dabei wurde für jeden Patienten zunächst ein Planungs-CT und/oder MRT sowie eine individuelle Lagerungsmaske angefertigt, mit deren Hilfe der Patient während der Bestrahlung immobilisiert werden konnte. Die Bestrahlung erfolgte unter Röntgenkontrolle bei beiden Therapien an sechs Tagen in der Woche. Eine Einzeldosis von 3 Gy pro Tag wurde 20-22x bis zu einer Gesamtdosis von 60-66 Gy bei den Kohlenstoffionen verabreicht. 2 Gy pro Tag betrug die Einzeldosis bei der Bestrahlung mit Protonen bis zu einer Gesamtdosis von 72-74 Gy nach 36-37 Fraktionen. Insgesamt wurden 149 Patienten mit Schädelbasischordomen sowie 107 Patienten mit Schädelbasischondrosarkomen im Zeitraum von November 2009 bis Februar 2015 am Heidelberger Ionenstrahl Therapiezentrum bestrahlt. 89 der 256 Patienten waren Studienteilnehmer, von diesen wurden 53 Patienten im Rahmen der Chordomstudie sowie 36 Patienten im Rahmen der Chondrosarkomstudie bestrahlt. Das mediane Alter bei den Chordompatienten betrug bei Therapiestart 51 Jahre (Range von 20-82 Jahren) und bei den Chondrosarkompatienten 44 Jahre (Range von 19-79 Jahren). Bei den Chordomen kam es im gesamten Nachbeobachtungszeitraum zu 32 Rezidiven bei einer medianen Lokalkontrollzeit von 28.9 Monaten (Range 0.88-70.1 Monate) sowie zu 15 Todesfällen bei einer medianen Follow-Up Zeit von 32.6 Monaten (Range 0.88-75.7 Monate). Sechs Patienten zeigten bei den Chondrosarkompatienten ein erneutes Tumorgeschehen, hier betrug die mediane Lokalkontrollzeit 36.3 Monate (Range 0.82-78.1 Monate). Bei selbiger Follow-Up Zeit wurden insgesamt sieben Todesfälle verzeichnet. Die Lokalkontrollen betragen nach Protonenbestrahlung bei den Chordomen nach einem Jahr 97%, nach drei Jahren 77% und nach fünf Jahren 48%. Im Vergleich dazu wurden mit der Protonenbestrahlung bei Patienten mit Chondrosarkomen in den gleichen Zeiträumen 100% Lokalkontrollen erzielt.

Die Lokalkontrollen nach Kohlenstoffionenbestrahlung betragen bei den Chordomen nach einem Jahr 93%, nach drei Jahren 79% und nach fünf Jahren 55%. Bei den Chondrosarkomen wurden mit Kohlenstoffionen nach einem, drei und fünf Jahren Lokalkontrollen von 98%, 94% und 89% ermittelt. Bei den Chordompatienten betrug das Gesamtüberleben nach Protonenbestrahlung 100% nach einem Jahr sowie 88% nach drei und fünf Jahren. Das Gesamtüberleben bei den Chondrosarkompatienten betrug in allen drei Zeiträumen 100%. Im Anschluss an die Kohlenstoffionenbestrahlung wurde bei den Chordomen ein Überleben nach 1-/3-/5 Jahren von 99/90/79% erreicht. Bei den Chondrosarkomen betrug das Gesamtüberleben im genannten Zeitraum 100/94/92%. Ein signifikant besseres Gesamtüberleben wurde bei beiden Tumorarten bei den jüngeren Patienten beobachtet. Ebenso zeigte sich bei den Grad I Chondrosarkomen und nach Bestrahlung in primärer Behandlungssituation ein besseres Gesamtüberleben. Signifikant höhere Lokalkontrollen ergaben sich ebenfalls bei Grad I Chondrosarkomen. Im Vergleich zu den publizierten Daten zeigt sich sowohl die Protonentherapie als auch die Kohlenstoffionentherapie nicht unterlegen. Beide Therapieformen erreichen adäquate Lokalkontrollen und Überlebensraten und bestätigen damit das gute Therapieansprechen der Partikeltherapie bei Chordomen und Chondrosarkomen im Schädelbasisbereich ohne derzeit eine Überlegenheit einer der beiden Bestrahlungsarten zu beweisen. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen muss gesagt werden, dass die Ergebnisse aufgrund der retrospektiven Analyse nur quantitativ erfasst wurden. Beide Bestrahlungsformen zeigen nur eine geringe Toxizität. Bei den meisten Nebenwirkungen kam es im Verlauf zu einer Symptomverbesserung, die am ehesten durch eine Tumorverkleinerung im Rahmen eines Therapieansprechens erklärt werden kann. Ein progredienter Verlauf zeigte sich bei beiden Tumorentitäten einzig bei den Konzentrationsstörungen. Eine Zunahme an Geschmacksstörungen konnte darüber hinaus bei den Chondrosarkomen beobachtet werden. Ein Zusammenhang zwischen Konzentrationsstörungen und Temporallappennekrosen wird derzeit angenommen, konnte in unserer Studie aber nicht gesichert werden. Eine Korrelation mit dem Zeitpunkt des Versandes der Fragebögen scheint eine weitere mögliche Erklärung zu sein, die ebenfalls nicht sicher belegt werden kann. Auch die Zunahme der Geschmacksstörungen scheint mit dem zeitlichen Versand der Fragebögen einherzugehen, ist aber zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher nachweisbar. Da eine strahlenbedingte Folge nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Patienten über diese möglichen Spätfolgen aufgeklärt werden. Hinsichtlich der Stratifizierung nach Protonen-/ Kohlenstoffionenbestrahlung konnten keine wesentlichen Unterschiede in den Nebenwirkungsspektren zwischen den beiden Therapieformen festgestellt werden. An dieser Stelle kann noch kein abschließendes Urteil darüber gefällt werden, welche der beiden Bestrahlungen in der Therapie von Schädelbasischordomen- und Chondrosarkomen überlegen ist. Aufgrund der unausgeglichenen Verteilung der Patienten und aufgrund des hohen Ausscheidens an Patienten im letzten Nachsorgezeitraum ist eine endgültige Aussage derzeit noch nicht möglich. Somit bedarf es einer weiteren Untersuchung mit längerer Follow-Up Zeit und ausgeglichener Randomisierung. Dies erfolgt derzeit in Heidelberg mittels zweier randomisierter Phase III Studien für Patienten mit Schädelbasischordomen- und Chondrosarkomen.