

Maria Waltenberger  
Dr. med.

## **Partikeltherapie und der Stellenwert der 18F-FET-PET-Bildgebung in der Zielvolumendefinition und Prognoseabschätzung von primären und rezidierten höhergradigen Gliomen**

Fach/Einrichtung: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Debus

Zur Partikeltherapie von Patienten mit höhergradigem Gliom existieren bislang vorwiegend retrospektive Analysen an kleineren Patientenkollektiven. Somit kann der Stellenwert dieser Therapieform bis dato nicht abschließend bewertet werden. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Effektivität und Toxizität der Partikeltherapie bei höhergradigen Gliomen in der Primär- und Rezidivsituation und dient somit zur Erweiterung der klinischen Datenlage zu dieser Therapiemodalität. Hierzu wurden 49 Patienten mit primärem Glioblastom, welche eine adjuvante Strahlentherapie Photonen sowie einem Partikel-Boost mit kumulativ 10 GyE Protonen oder 18 GyE Kohlenstoffionen erhalten hatten, und 197 Patienten mit rezidiertem höhermalignem Gliom, welche eine Re-Bestrahlung mit Kohlenstoffionen mit kumulativ 30-45 GyE erhalten hatten, retrospektiv analysiert. In diesen Patientenkollektiven wurden Überlebenszeiten ermittelt und bekannte Prognosefaktoren in einer uni- und multivariaten Analyse auf ihre Wertigkeit nach Partikeltherapie hin überprüft. Mit dem RRRS-Score und dem modifizierten Combs Prognostic Score liegen klinische Prognose-Scores für Patienten mit Gliomrezidiv, welche einer Re-Bestrahlung zugeführt werden, vor. Diese Scores wurden auf ihre Wertigkeit zur Stratifikation nach zu erwartendem Überleben bei Patienten nach Kohlenstoff-Re-Bestrahlung hin überprüft. Diese Arbeit stellt somit die erste größere retrospektive Analyse von mit Kohlenstoff-Re-Bestrahlung behandelten Patienten mit höhergradigem Gliomrezidiv dar und ist außerdem die erste Validierungsanalyse des RRRS-Scores und des modifizierten Combs Prognostic Scores für Patienten nach Kohlenstoff-Re-Bestrahlung.

Mit einem medianen Gesamtüberleben von 18 Monaten (95%-KI 13,55-22,45) und progressionsfreiem Überleben von 7 Monaten (95%-KI 5,97-8,03) nach adjuvanter Partikel-Boost lässt sich verglichen mit Überlebenszeiten nach reiner adjuvanter Photonen-Bestrahlung aus der Literatur kein eindeutiger Überlebensvorteil, aber auch kein -nachteil ableiten. Es zeigten sich keine höhergradigen akuten und chronischen radiogenen Nebenwirkungen.

Nach Kohlenstoff-Re-Bestrahlung von höhergradigen Gliom-Rezidiven wurde ein medianes Gesamtüberleben von 10 Monaten (95%-KI 8,36-11,64) und progressionsfreies Überleben von 4 Monaten (95%-KI 3,21-4,79) beobachtet. Im explorativen Literaturvergleich zeigt sich eine zur Photonen-Re-Bestrahlung vergleichbare Wirksamkeit der Kohlenstoff-Re-Bestrahlung. Das relativ hohe beobachtete mediane Gesamtüberleben von 23 Monaten (95%-KI 6,57-39,43) für Patienten mit WHO Grad III-Tumor (initiale Tumorphistologie) lässt schlussfolgern, dass diese Subgruppe potenziell besonders von einer Kohlenstoff-Re-Bestrahlung profitieren könnte. Akute oder chronische lebensbedrohliche Nebenwirkungen, welche sicher auf die Kohlenstoff-Re-Bestrahlung zurückführbar waren, wurden nicht beobachtet.

Die hier vorgelegten Daten zeigen somit, dass ein adjuvanter Partikel-Boost im Primärfall und eine Kohlenstoff-Re-Bestrahlung im Rezidivfall sicher und effektiv sind. Verglichen mit der Photonen-Bestrahlung ist durch eine Partikel-Therapie aufgrund physikalischer und biologischer Faktoren eine bessere Schonung des Normalgewebes möglich. Auf Basis der Daten der vorgelegten Arbeit kann daher in Fällen, in denen eine reine Photonen-Bestrahlung eine kritisch hohe Dosisbelastung von Risikostrukturen mit sich bringen würde, die Partikeltherapie bei guter Wirksamkeit und

zufriedenstellender Verträglichkeit als valide Therapiealternative bedacht werden. Der mögliche Überlebensvorteil für Patienten mit WHO Grad III-Gliomrezidiven durch eine Kohlenstoff-Re-Bestrahlung sollte in Matched-Pair-Analysen mit Patienten nach Photonen-Re-Bestrahlung bestätigt und gegebenenfalls weitergehend prospektiv untersucht werden.

Für primäre Glioblastome war das Resektionsausmaß der stärkste prognostische Faktor, im Rezidivfall der WHO Grad des Tumorrezidivs, der Allgemeinzustand, die Zeit von Erstdiagnose bis Re-Bestrahlung, das Tumolvolumen sowie eine Therapie mit CCNU (Ergebnisse der multivariaten Analysen). Sind die übrigen Faktoren bereits aus der Literatur bekannt und ihre Wertigkeit somit für Patienten nach Partikel-Therapie bestätigt, so scheint die Therapie mit CCNU als negativer Prognosefaktor überraschend. Es ist aufgrund des Stellenwerts der CCNU-Therapie im Rezidivfall jedoch davon auszugehen, dass Patienten mit einem ungünstigeren Verlauf eine intensiviertere Therapie erhielten und somit ein Selektionsbias hin zu schlechteren Überlebenszeiten für Patienten mit CCNU-Therapie besteht. Die Annahme wird dadurch gestützt, dass die Einnahme von CCNU auch mit einem reduzierten progressionsfreien Überleben einherging (univariate Analyse).

Der RRRS-Score zeigte für Patienten nach Kohlenstoff-Re-Bestrahlung eine signifikante prognostische Relevanz (globaler p-Wert:  $p \leq 0,001$ ), mit jeweils signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten der Patienten je nach Prognosegruppe. Der modifizierte Combs Prognostic Score zeigte ebenfalls eine signifikante prognostische Relevanz (globaler p-Wert:  $p \leq 0,001$ ) und diskriminierte erfolgreich Patienten mit reduzierter von Patienten mit besserer Prognose. Allerdings unterschieden sich nicht alle Prognosegruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach Kohlenstoff-Re-Bestrahlung signifikant voneinander. Der RRRS-Score konnte somit erfolgreich für Patienten nach Kohlenstoff-Re-Bestrahlung validiert werden. Er ist neben der Hilfestellung für klinische Entscheidungen im Kontext einer Kohlenstoff-Re-Bestrahlung auch in klinischen Studien zur Patienten-Stratifizierung hilfreich.

Neben den dargelegten klinischen Analysen wurde der Beitrag der  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Bildgebung in der Zielvolumendefinition untersucht. Hierzu liegen bisher wenige retrospektive Daten vor, die regelhaft eine deutliche Differenz der detektierten Tumolvolumina in der PET- und MRT-Bildgebung zeigten. In dieser Arbeit wurden systematisch PET-basierte Tumolvolumina mit den MRT-basierten Bestrahlungsplanungs-Volumina von 49 Patienten verglichen. Außerdem wurde die Wertigkeit der Tracer-Aufnahme in der  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Bildgebung als prognostischer Marker bei 76 primären und rezidierten Gliomen in einer uni- und multivariaten Analyse untersucht. Den Analysen lag die Hypothese zu Grunde, dass eine höhere Tracer-Aufnahme als Ausdruck der Aggressivität des Tumors mit einem reduzierten Überleben assoziiert ist.

Der Vergleich von PET- und MRT-basierten Tumolvolumina zeigte in Einklang mit vorbestehender Literatur eine substanzielle Nichtübereinstimmung, mit medianen Konformitäts-Indices von 36% im Primär- und Rezidivfall. Das Einbeziehen der  $^{18}\text{F}$ -FET-PET-Bildgebung in die Zielvolumenermittlung führte im Primär- und Rezidivfall systematisch zu signifikant größeren Bestrahlungsvolumina. In Übereinstimmung mit bestehender Literatur konnte in dieser Arbeit bestätigt werden, dass Gliom-Patienten sowohl im Primär- als auch im Rezidivfall bei höherer Tracer-Aufnahme signifikant kürzer leben (Trennwert  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 3,7$  für primäre und  $\text{SUR}_{\text{max}} \geq 2,92$  für rezidierte höhergradige Gliome, multivariat signifikant). Für Patienten mit Glioblastom wurde ferner erstmalig beobachtet, dass die Tracer-Aufnahme einen von der Therapiesituation unabhängigen Prognosefaktor darstellt (signifikant schlechteres Überleben bei  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 3,37$ , multivariat signifikant). Die Gültigkeit der ermittelten Trennwerte sollte an einem größeren Kollektiv validiert werden. Die Höhe der Tracer-Aufnahme war von mehreren Faktoren abhängig: Für primäre Glioblastome zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tracer-Aufnahme und Resektionsausmaß sowie Therapiezeitpunkt (signifikant höhere Aufnahme bei nicht resezierten und nicht vorbestrahlten Tumoren). Im Rezidivfall wurde eine signifikante Assoziation von Tracer-Aufnahme und WHO Grad des Primärtumors

beobachtet, mit niedrigster Tracer-Aufnahme für WHO Grad III-Tumore. Es ist bekannt, dass die Tumorhistologie einen Einfluss auf die Höhe der Tracer-Aufnahme haben kann, mit tendenziell höherer Tracer-Aufnahme in höhergradigen Gliomen. Es können jedoch interindividuell große Unterschiede bestehen. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Einflussfaktoren auf die Tracer-Aufnahme sollten in weitergehenden Untersuchungen zur Bestätigung ihrer Relevanz möglichst an homogenen Patientenkollektiven analysiert werden.