

Matteo Leon Ohlinger  
Dr. med.

## **Partikeltherapie bei Patienten mit Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis: Untersuchung der Therapieergebnisse, der prognostisch relevanten Faktoren und der Entstehung von radiogenen Läsionen im Hirngewebe.**

Fach/Einrichtung: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Matthias Uhl

In der vorliegenden Studie wird die Partikeltherapie bei Patienten mit Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis hinsichtlich der Therapieergebnisse, der beeinflussenden Faktoren der Prognose insbesondere der Lage des Tumors relativ zu den Risikoorganen Hirnstamm und Chiasma opticum, sowie der Entstehung von radiogenen Läsionen im Hirngewebe untersucht.

Sowohl Chordome als auch Chondrosarkome der Schädelbasis sind seltene Tumore von geringer Inzidenz. Aufgrund von Ähnlichkeiten in der Diagnostik wie auch in der Therapie werden die beiden Tumorentitäten häufig in der Literatur zusammenfassend betrachtet. Auch in dieser Studie werden beide Tumorarten thematisiert, jedoch wird die strenge Trennung zwischen ihnen konsequent beibehalten. Der relevanteste Unterschied zwischen Chordomen und Chondrosarkomen ist die schlechtere Prognose ersterer, welche hauptsächlich in einem destruktiverem lokalem Wachstumsverhalten begründet liegt. In beiden Fällen ist die Therapie der Wahl die primäre chirurgische Resektion, gefolgt von adjuvanter Partikeltherapie.

Diese Studie untersucht alle Patienten mit Chordomen und Chondrosarkomen der Schädelbasis, welche in den Jahren 2009-2014 am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum behandelt wurden, volljährig und nicht Teil der gleichzeitig rekrutierenden klinischen Phase Drei Studien waren. Die adjuvante Bestrahlung erfolgte entweder mit Protonen oder mit Kohlenstoffionen, die Wahl wurde auf Basis hausinterner Standards und klinischen Abwägungen getroffen. Patienten mit Chordomen wurden im Falle der Protonentherapie im Median 74 GyE in 37 Fraktionen appliziert und im Falle der C<sub>12</sub>-Ionen Therapie 66 GyE in 22 Fraktionen. Chondrosarkompatienten wurden entsprechend mit 72 GyE in 36 Fraktionen beziehungsweise 60 GyE in 20 Fraktionen therapiert. Die Bestrahlung erfolgte hochkonformal und mit hoher Präzision dank moderner Techniken wie Thermoplast-Masken zur Fixierung und zielpunktgetreuen Lagerung zwischen verschiedenen Fraktionen. Nach der Bestrahlung unterliefen die Patienten einer Nachsorge, welche zunächst dreimonatlich, später jährlich durchgeführt wurde und unter anderem kontrastmittelgestützte MRT Untersuchungen umfasste.

Im Rahmen der Arbeit wurden 147 Patienten mit Chordomen der Schädelbasis untersucht. 75,5 % von ihnen wurden mit C<sub>12</sub>-Ionen therapiert, 24,5 % mit Protonen. Das mediane Alter betrug 51 Jahre (20-82 Jahre). Außerdem wurden 101 Patienten mit Chondrosarkomen der Schädelbasis analysiert. In ihrem Fall wurden 78,2 % mit Kohlenstoffionen und 21,8 % mit Protonen behandelt. In diesem Kollektiv betrug das mediane Alter 44 Jahre (19-77 Jahre).

Die lokalen Kontrollraten der Chordompatienten betragen 96 % nach einem Jahr, 81 % nach drei Jahren und 64 % nach 5 Jahren. Die Gesamtüberlebensraten zu denselben Zeitpunkten betragen 99 %, 91 % und 85 %. Es existierte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungstechniken, dementsprechend erwies sich die C<sub>12</sub>-Ionen Therapie in dieser Studie als der Protonentherapie gleichrangig. Eine enge Lage des Tumors zum Hirnstamm war

signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben korreliert sowie tendenziell, aber nicht signifikant, mit einer schlechteren lokalen Kontrollrate. Für die Lage zum Chiasma opticum konnte kein Einfluss auf die lokale Kontrollrate nachgewiesen werden, jedoch waren die Raten des Gesamtüberlebens durchweg schlechter bei einem engen Lagebezug. Auch dies war jedoch nicht signifikant. Lag der Tumor eng an beiden Risikoorganen an, so wiesen die Patienten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben auf.

Im Falle der Chondrosarkompatienten betragen die lokalen Kontrollraten 99 % nach einem Jahr, 97 % nach drei Jahren und 92 % nach fünf Jahren, die entsprechenden Gesamtüberlebensraten 100 %, 95 % und 94 %. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Protonen- und Kohlenstoffionentherapie festgestellt werden. Eine enge räumliche Lage des Tumors relativ zum Hirnstamm erbrachte keinen prognostischen Unterschied, weder in Hinblick auf die Raten der lokalen Kontrolle noch jene des Gesamtüberlebens. Ebenso konnten bei der Lagebeziehung zum Chiasma opticum keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden, jedoch waren sowohl die lokalen Kontrollraten als auch die Gesamtüberlebensraten durchweg geringer in der Gruppe mit engem räumlichen Bezug zum Chiasma opticum.

In den Daten zeigte sich also größtenteils keine signifikant schlechtere Prognose für jene Patienten, welche einen Tumor in enger Lage zu einem Risikoorgan aufwiesen. In der Literatur haben hauptsächlich auf dem Konzept der Protonentherapie beruhende Studien einen solchen Effekt beobachtet. Da diesen die vorliegende Studie, welche hauptsächlich auf der Kohlenstoffionentherapie basiert, nicht nachweist, erscheint es möglich, dass die überlegenen physikalischen Eigenschaften der neueren Therapieform einen tatsächlich vorhandenen Prognoseunterschied egalisieren und die Behandlung mit  $C_{12}$ -Ionen für Patienten in schwierig zu bestrahlenden Situationen einen Vorteil erbringen könnte.

In die Untersuchung der radiogenen Läsionen flossen 144 Chordompatienten ein. 21,5 % von ihnen wiesen eine Temporallappenreaktion auf, 13,9 % eine Radionekrose. Zusammenfassend wiesen 30,6 % der Patienten radiogene Läsionen im Temporallappen auf. Der mediane Zeitpunkt des Auftretens der Läsionen betrug 20 Monate (6-73 Monate) nach Therapiebeginn, das mediane Alter betrug 56 Jahre (31-80). Von den 100 auf radiogene Läsionen untersuchten Chondrosarkompatienten erlitten 18,0 % eine Temporallappenreaktion und 12,0 % eine Nekrose. Zusammengefasst wiesen 25,0 % mindestens eine dieser Läsionen auf. Hier traten die Läsionen im Median 14 Monate (2-53 Monate) nach Therapiebeginn auf, das mediane Alter betrug 53 Jahre (26-77 Jahre).

Für die Entstehung von radiogenen Läsionen war das Alter der Patienten zu Therapiebeginn ein signifikanter Prädiktor in der univariaten Analyse, nicht signifikant waren jedoch das Geschlecht und die Wahl zwischen Protonen und  $C_{12}$ -Ionentherapie. Fast alle temporallappenspezifischen Dosis- und Volumenvariablen waren hochsignifikante Prädiktoren. Mittels gemischtem logistischem Effektmmodell wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, in die auf Grundlage der Ergebnisse der univariaten Analyse das Alter sowie die Dosisvariable  $D_{Max-7}$  einfließen. Beide Faktoren waren auch hier hochsignifikant, das Modell vermag bei hoher Spezifität von 99 % über die Hälfte (52,2 %) der Temporallappen, in welchen eine Läsion entsteht, korrekt vorherzusagen. Dass jedoch nicht die Entstehung aller Läsionen vorhergesagt werden kann, belegt die Existenz weiterer, unbekannter Faktoren. Diese zu identifizieren muss die Aufgabe weiterer Studien sein.