

Ricarda Maria Wickert
Dr. med.

Quantifizierung des dosimetrischen und klinischen Potentials von Heliumionen bei der Bestrahlung von Kindern mit niedriggradigen Gliomen und Ependymomen

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Herfarth

Niedriggradige Gliome und Ependymome sind mit die häufigsten Tumoren des zentralen Nervensystems im Kindesalter. Um nach der chirurgischen Tumorresektion das Auftreten von Lokalrezidiven zu vermeiden, werden betroffene Patient*innen adjuvant bestrahlt. Eine Bestrahlung mit Photonen stellt hierbei den aktuellen Therapiestandard dar. Vor allem bei der strahlentherapeutischen Behandlung von Kindern ist es äußerst relevant, die verschriebene Dosis so präzise wie möglich zu applizieren. Denn pädiatrische Patient*innen sind zum einen sehr strahlensensibel, da sich ihre Organe wie beispielsweise das Gehirn noch in der Entwicklungsphase befinden. Zum anderen werden immer mehr an Tumoren des zentralen Nervensystems erkrankte Kinder dank der fortschrittlichen Therapiemöglichkeiten langfristig kuriert. Die hohen Überlebensraten gehen allerdings mit einer erheblichen Risikoerhöhung für das Auftreten strahlungsinduzierter Spätfolgen einher. Somit ist es anzustreben, den Tumor umgebendes gesundes Gewebe und vor allem Risikoorgane, deren Schädigung zu erheblichen Funktionseinschränkungen führen kann, bestmöglich zu schonen. Die Einführung der Protonentherapie hat in dieser Hinsicht die Möglichkeiten der Strahlentherapie enorm erweitert. Aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften haben Heliumionen jedoch das Potential, eine noch bessere Schonung von Risikoorganen bei einer vergleichbaren Zielvolumenabdeckung zu ermöglichen. Heliumionen sind viermal so schwer wie Protonen. Dadurch kommt es beim Durchqueren des Gewebes bis zur Stelle des maximalen Energieübertrags im Vergleich zu Protonen zu einem geringeren Ausmaß an Streuprozessen, was sich unter anderem in einer geringeren lateralen Strahlaufweitung und damit in steileren Dosisgradienten äußert. Welche Dosisersparungen sich tatsächlich durch die Anwendung von Heliumionen erreichen lassen, war bisher noch kaum untersucht. Diese Arbeit quantifiziert als eine der ersten ihrer Art das dosimetrischen Potential von Heliumionen bei der Bestrahlung von niedriggradigen Gliomen und Ependymomen auf Basis von Planvergleichen zwischen Heliumionen, Protonen und Photonen. Zudem findet durch die Berechnungen des Risikos für strahleninduzierte Spätfolgen (Normal Tissue Complication Probability) hinsichtlich ausgewählter Endpunkte, welche häufig auftretende Spätfolgen repräsentieren, eine erste quantitative Einschätzung statt, inwiefern sich die durch Heliumionen erreichbaren Dosisreduktionen auf das klinische Outcome der Patient*innen auswirken.

Für jede Tumorentität wurden 15 Patient*innen mit stattgehabter Protonentherapie am Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum ausgewählt. Zusätzlich zu den bereits vorhandenen Protonenplänen, wurden pro Patient*in eigenhändig helium- und photonenbasierte Bestrahlungspläne erstellt und optimiert. Da neurokognitive Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen des Hormonhaushalts und des Hörvermögens die häufigsten Spätfolgen bei

der Bestrahlung von pädiatrischen Hirntumoren darstellen, wurde bei der Auswertung im Rahmen dieser Arbeit ein spezielles Augenmerk auf Risikoorgane gelegt, die für den Erhalt dieser Funktionen besonders geschont werden müssen. Dazu gehören unter anderem die Hippocampi, die Hypophyse sowie die Innenohren. Die Ergebnisse der dosimetrischen Analyse, welche in der web-basierten interaktiven Umgebung Jupyter Notebook mit Hilfe von eigenständig in der Programmiersprache Python erstellten Programmen durchgeführt wurde, zeigten für beide betrachteten Tumorentitäten eine Überlegenheit von Heliumionen gegenüber Protonen und Photonen sowohl hinsichtlich einer besseren Schonung der Risikoorgane als auch in Bezug auf eine präzisere und homogenere Abdeckung des Zielvolumens. Im Vergleich zu Protonen - der aktuell im klinischen Alltag bei der Behandlung von Kindern noch präzisesten Bestrahlungsmodalität - konnten Dosisersparungen von bis zu 40% erreicht werden. Auch im Hinblick auf die Ergebnisse der Auftrittswahrscheinlichkeit von Spätfolgen ergaben sich die niedrigsten Werte für diejenigen Bestrahlungspläne, welche auf Heliumionen basierten. In Einzelfällen konnte das Risiko für bestimmte Endpunkte um bis zu 25% gesenkt werden.

Da Heliumionen eine neuartige Bestrahlungsmodalität darstellen, bietet die Literatur kaum Arbeiten für einen Vergleich der Ergebnisse. Die Resultate der wenigen Arbeiten, die ebenfalls die dosimetrischen Eigenschaften von Heliumionen und Protonen verglichen haben, bestätigen den Trend zugunsten von Heliumionen hinsichtlich einer besseren Schonung von Risikoorganen. Auch die Ergebnisse bezüglich der vergleichbaren und in einigen Fällen sogar überlegenen Zielvolumenabdeckung, welche Heliumionen ermöglichen, stimmen mit anderen Studien überein. Eine präzisere Zielvolumenabdeckung bietet die Möglichkeit einer auf das Zielvolumen bezogenen Dosisreduktion, was wiederum mit höheren Tumorkontrollwahrscheinlichkeiten einhergeht. Hinsichtlich des klinischen Outcomes konnten Vergleichsstudien zwischen Protonen und Photonen bereits belegen, dass sich der dosimetrische Vorteil einer Protonenbestrahlung in einen messbaren klinischen Nutzen übersetzt. Unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit diskutierten Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Risikoorgane, lässt sich dieser Zusammenhang auch bezüglich der Anwendung von Heliumionen erwarten. Unter Hinzunahme der berechneten Risikoreduktionen für das Auftreten von Spätfolgen, weisen Heliumionen folglich ein enormes Potential auf, strahleninduzierte Spätfolgen weiter zu minimieren. Sie stellen somit im Vergleich zu Protonen und Photonen eine ernsthaft in Betracht zu ziehende Therapiealternative bei der Bestrahlung von Kindern mit niedriggradigen Gliomen und Ependymomen dar.