

Iris Johanna Breinlinger

Dr. med. dent.

## **Wirksamkeit und Verträglichkeit von Protonenstrahlentherapie bei Kindern und Jugendlichen**

Fach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Herfarth

Die Inzidenz der pädiatrischen Tumorerkrankungen ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen. Die Protonenstrahlentherapie als Form der Radiotherapie ist neben der chirurgischen Entfernung und der Chemotherapie eine der wichtigsten Therapiemodalitäten. Bei einer Verbesserung der Prognose der pädiatrischen Tumorpatient\*innen ist vor allem die Lebensqualität der Überlebenden, die durch therapiebedingte Toxizitäten verringert werden kann, von großem Interesse. Der Fortschritt in der Strahlentherapie in den letzten Jahrzehnten dient dem Ziel, die Tumorerkrankung effektiv zu behandeln, während die hervorgerufenen Toxizitäten durch die Therapie, ob Akut- oder Spät-, möglichst gering ausfallen sollen. Diese Arbeit hat das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben sowie das aufgetretene Nebenwirkungsprofil von Akut- und Spättoxizitäten und deren Schweregrade nach Protonenstrahlentherapie bei Kindern und Jugendlichen erfasst, um zu zeigen, dass die Wirksamkeit im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie mit Photonen im Sinne des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens vergleichbar bis verbessert und die Toxizitäten überwiegend mild und therapierbar sind. Somit trägt diese Arbeit zur Evidenz der Protonenstrahlentherapie bei Kindern und Jugendlichen bei. Die Protonenstrahlentherapie kann durch ihre physikalischen Eigenschaften, durch Reduktion der Integraldosis sowie der maximalen und mittleren Dosis auf umliegendes Normalgewebe und Risikoorgane diese schonen und eignet sich somit besonders für die Bestrahlung von ZNS-Tumoren bei Kindern und Jugendlichen, die sich noch in ihrer Entwicklung befinden. Bei dieser retrospektiven Arbeit handelt es sich um eine deskriptive statistische Analyse der Protonenstrahlentherapie bei der Behandlung von Tumorerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen am Heidelberger Ionenstrahltherapiezentrum in Hinsicht auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sowie Auftreten von Akut- und Spättoxizitäten. Es wurden zu Beginn 405

Patient\*innen unterschiedlicher Tumorentitäten eingeschlossen. 309 von diesen wurden über einen Zeitraum von bis zu 110 Monaten nachbeobachtet. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben zeigte sich mit 86% als gut. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben sowie das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben wurden zusätzlich wegen prognostischer Faktoren nach Diagnosen stratifiziert und lagen je nach Diagnose zwischen 56-92% für das Gesamtüberleben bzw. 19-87% für das progressionsfreie Überleben. Bei den Patient\*innen auftretende Toxizitäten wurden entsprechend der Bestrahlungslokalisationen berücksichtigt. Die häufigsten Akuttoxizitäten, die relevant sind, waren Haut- und Subkutangewebestörungen (v.a. im Sinne von radiogener Dermatitis), Alopezie, Dysphagie und Fatigue in überwiegend milder Ausprägung (CTCAE Grad 1 oder 2), die sich gut behandeln ließen und zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups bereits rückläufig waren. Spättoxizitäten zeigten sich weniger häufig in Form von z.B. endokrinen Störungen, motorischer Neuropathie, Gangstörungen und Ototoxizitäten. Relevant sind vor allem schwerwiegendere Toxizitäten ab Grad 3 der CTCAE-Scala bei Akut- und Spättoxizitäten. Diese sind in sehr geringen absoluten Fallzahlen zu verzeichnen, was die Verträglichkeit und die Vorteile gegenüber konventioneller Strahlentherapie weiter hervorhebt.

Grenzen dieser Arbeit waren die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume, die zu Zensierungen bei der Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens führten. Da nur 309 der 405 Patient\*innen mindestens eine Nachsorgeuntersuchung wahrgenommen haben und somit bei rund einem Viertel der Patient\*innen keine Datenerhebung zwischen dem Therapieabschluss und dem Zeitpunkt 3 Monate nach Bestrahlung stattfinden konnte, sind die die Akuttoxizitäten nicht verlässlich beurteilbar und könnten höher ausgefallen sein. Weitere Schwächen waren die unterschiedlich ausführlichen Untersuchungsdokumente der Patient\*innen, die zu großen Teilen ihre Nachsorge extern erhielten und somit Toxizitäten nicht immer in gleicher Qualität und Quantität erfasst und dokumentiert wurden. Häufig werden Berichte bei auffälligeren Nachsorgeuntersuchungen von extern weitergeleitet, während über unauffällige Follow-ups wahrscheinlich seltener berichtet wird. Patient\*innen, die an therapieassoziierten Toxizitäten leiden, nehmen zudem häufiger und regelmäßiger die Nachsorgeuntersuchungen wahr. Je nach Diagnose, Einfluss durch Chemotherapie oder Operation, Einfluss der exakten Strahlendosis und weiterer prognostischer Faktoren wie Alter zum Therapiestart bildet sich ein heterogenes Patient\*innenkollektiv, das keine eindeutigen Rückschlüsse auf Toxizitäten zulässt. In

Anbetracht dieser Parameter könnten Patient\*innenkohorten mit weiteren prognostischen Faktoren definiert und in Subgruppen unterteilt werden, um eindeutigere Rückschlüsse zu den auftretenden Toxizitäten ziehen zu können.

Weitere prospektive Studien werden nach wie vor benötigt, um gerade für die Spättoxizitäten und Langzeitfolgen der Behandlung mit Protonen bei Kindern und Jugendlichen Evidenz zu schaffen und diese besser verstehen, behandeln oder gar vermeiden zu können. Dies gilt auch in Hinsicht auf die zunächst hohen Kosten der Behandlung und die mögliche Kostenersparnis, die durch eine potenzielle Reduktion von therapiebedürftigen Langzeitfolgen erzielt werden kann. Eine höhere Evidenz soll dazu führen, dass die Bestrahlung mit Protonen eine breitere Akzeptanz bei Patient\*innen, Angehörigen, Behandlern und Krankenkassen erzeugt und in Zukunft mehr Patient\*innen den Zugang zu der Protonenstrahlentherapie bekommen könnten.