

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

# **Outcome und Toxizität der TomoTherapie bei kindlichen Tumorerkrankungen**

Maria-Elena Antonia Salfelder

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

2. Prof. Dr. Julia Hauer

Die Dissertation wurde am 24.01.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden bereits teilweise publiziert:

**Salfelder MA**, Kessel KA, Thiel U, Burdach S, Kampfer S, Combs SE. Prospective evaluation of multitarget treatment of pediatric patients with helical intensity-modulated radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2020;196(12):1103-1115 (Salfelder, Kessel et al. 2020).

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>- 7 -</b>
1.1 MOTIVATION.....	- 8 -
1.2 FRAGESTELLUNG.....	- 8 -
1.3 GRUNDLAGEN.....	- 9 -
1.3.1 Pädiatrischen Tumorerkrankungen.....	- 9 -
1.3.2 Therapie von pädiatrischen Tumorerkrankungen.....	- 16 -
1.3.3 Strahlentherapie von pädiatrischen Tumorerkrankungen.....	- 17 -
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>- 20 -</b>
2.1 DATENERHEBUNG.....	- 20 -
2.1.1 Klinische Parameter und Nachsorge .....	- 21 -
2.1.2 Daten zur TomoTherapie .....	- 21 -
2.1.3 Daten zusätzlicher Therapien .....	- 22 -
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV.....	- 23 -
2.2.1 Patienten mit Sarkomen.....	- 23 -
2.2.2 Patienten mit Sarkomen und single-target RT .....	- 30 -
2.2.3 Patienten mit Sarkomen und multi-target RT .....	- 31 -
2.2.4 Patienten mit anderen Malignitäten .....	- 31 -
2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	- 34 -
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>- 36 -</b>
3.1 OUTCOME.....	- 36 -
3.1.1 Outcome aller Patienten mit Sarkomen.....	- 36 -
3.1.2 Outcome der Patienten mit Sarkomen und single-target RT .....	- 39 -
3.1.3 Outcome der Patienten mit Sarkomen und multi-target RT .....	- 42 -
3.1.4 Outcome der Patienten mit anderen Malignitäten.....	- 43 -
3.2 TOXIZITÄT .....	- 45 -
3.2.1 Toxizität aller Patienten mit Sarkomen .....	- 45 -
3.2.2 Toxizität der Patienten mit Sarkomen und single-target RT.....	- 48 -
3.2.3 Toxizität der Patienten mit Sarkomen und multi-target RT.....	- 50 -
3.2.4 Toxizität der Patienten mit anderen Malignitäten.....	- 52 -
<b>4 DISKUSSION</b> .....	<b>- 54 -</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>- 60 -</b>

6 LITERATURVERZEICHNIS..... - 61 -  
DANKSAGUNG ..... - 69 -

## Abkürzungsverzeichnis

ARMS	Alveoläres Rhabdomyosarkom
bzw.	beziehungsweise
CT	Computer-Tomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Allgemeine Toxizitätskriterien)
CTV	<i>Clinical Target Volume</i> (klinisches Zielvolumen)
CWS	Kooperativen Weichteilsarkom Studie
ERMS	Embryonales Rhabdomyosarkom
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs)
EURAMOS	<i>European and American Osteosarcoma Study Group</i>
EURO E.W.I.N.G.	<i>EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups Ewing Tumour Studies</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i> (makroskopische Tumormasse)
IGRT	<i>Image-guided Radiotherapy</i> (bildgesteuerte Radiotherapie)
IMRT	Intensitäts-modulierte Radiotherapie
KPS	Karnofsky-Performance-Status
mtRT	Multi-target Radiotherapie
NRMS	Nicht-Rhabdomyosarkomartig
OAR	<i>Organs at Risk</i> (Risikoorgane)
OS	Gesamtüberleben
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PTV	<i>Planning Target Volume</i> (Planungs-Zielvolumen)
RCT	Radiochemotherapie
RMS	Rhabdomyosarkom
RT	Radiotherapie
SIB	simultan integrierter <i>Boost</i>
TNM-Klassifikation	Tumor(T), Lymphknoten(N), Metastasen(M)-Klassifikation
WHO	<i>World-Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	zentrales Nervensystem

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome (Wittekind 1997).....	- 14 -
Tabelle 2 Prätherapeutische Daten in Bezug auf die Hauptdiagnose .....	- 21 -
Tabelle 3 Strahlentherapeutische Daten.....	- 22 -
Tabelle 4 Histologische Untergruppen der Sarkome .....	- 24 -
Tabelle 5 Tumorausdehnung (T-Status) nach TNM-Klassifikation der Sarkompatienten..	- 24 -
Tabelle 6 Lymphknotenbefall (N-Status) nach TNM-Klassifikation der Sarkompatienten	- 24 -
Tabelle 7 Metastasen-Status (M-Status) nach TNM-Klassifikation der Sarkompatienten...	- 25 -
Tabelle 8 Differenzierungsgrad (G-Status) der Sarkompatienten .....	- 25 -
Tabelle 9 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit Ewing Sarkom .....	- 26 -
Tabelle 10 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit Osteosarkom .....	- 26 -
Tabelle 11 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit embryonalen Rhabdomyosarkom .....	- 27 -
Tabelle 12 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit alveolären Rhabdomyosarkom .....	- 27 -
Tabelle 13 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit Weichteilsarkom.....	- 27 -
Tabelle 14 Bestrahlte Lokalisationen aller Sarkompatienten .....	- 28 -
Tabelle 15 Resektionsstatus operativ behandelter Sarkompatienten bei neoadjuvanter RT-	29 -
Tabelle 16 Resektionsstatus operativ behandelter Sarkompatienten bei adjuvanter RT .....	- 29 -
Tabelle 17 Histologie der Patienten mit Sarkomen und mtRT .....	- 31 -
Tabelle 18 Histologie und Tumorausdehnung (T-Status) nach TNM-Klassifikation der Patienten mit anderen Malignitäten .....	- 32 -
Tabelle 19 Lymphknotenbefall (N-Status) nach TNM-Klassifikation der Patienten mit anderen Malignitäten .....	- 32 -
Tabelle 20 Metastasen-Status (M-Status) nach TNM-Klassifikation der Patienten mit anderen Malignitäten .....	- 32 -
Tabelle 21 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit anderen Malignitäten ...	- 33 -
Tabelle 22 Bestrahlte Lokalisationen der Patienten mit anderen Malignitäten.....	- 33 -
Tabelle 23 Übersicht weiterer Therapien bei Patienten mit anderen Malignitäten .....	- 34 -
Tabelle 24 Follow-up und Überlebensdaten aller Patienten mit Sarkomen .....	- 39 -
Tabelle 25 Medianes Follow-up der Patienten mit Sarkomen nach single-target RT .....	- 40 -
Tabelle 26 Medianes Follow-up der Patienten mit Sarkomen nach multi-target RT .....	- 42 -

Tabelle 27 Medianes Follow-up der Patienten mit anderen Malignitäten.....	- 43 -
Tabelle 28 Übersicht über das Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreie-Überleben (PFS) der Patienten mit anderen Malignitäten .....	- 44 -
Tabelle 29 Nebenwirkungen während RT aller Patienten mit Sarkomen.....	- 46 -
Tabelle 30 Nebenwirkungen akut nach RT aller Patienten mit Sarkomen .....	- 47 -
Tabelle 31 Spättoxizität nach einer TomoTherapie aller Patienten mit Sarkomen .....	- 47 -
Tabelle 32 Schwerwiegende ( $\geq 3$ Grad) Toxizität während und akut nach single-target RT-	48 -
Tabelle 33 P-Werte für schwerwiegende Toxizität ( $\geq 3$ Grad) bei single-target RT .....	- 49 -
Tabelle 34 Schwerwiegende ( $\geq 3$ Grad) Toxizität während und akut nach mutli-target RT-	50 -
Tabelle 35 P-Werte für schwerwiegende Toxizität ( $\geq 3$ Grad) bei multi-target RT .....	- 51 -
Tabelle 36 Nebenwirkungen während und akut nach RT bei Patienten mit anderen Malignitäten .....	- 52 -

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Zielvolumina in der Strahlentherapie .....	- 18 -
Abbildung 2 Darstellung eines TomoTherapie-Gerätes (Lecchi, Fossati et al. 2008) .....	- 19 -
Abbildung 3 Kaplan-Maier-Schätzer des Gesamtüberlebens (OS) aller Sarkompatienten. -	37 -
Abbildung 4 Kaplan-Maier-Schätzer des Progressionsfreien-Überlebens (PFS) aller Sarkompatienten.....	- 37 -
Abbildung 5 Gesamtüberleben (OS) aller Sarkompatienten je nach Behandlung, single-target RT oder multi-target RT (mtRT).....	- 38 -
Abbildung 6 Progressionsfreies-Überleben (PFS) aller Sarkompatienten je nach Behandlung, single-target RT oder multi-target RT (mtRT).....	- 38 -
Abbildung 7 Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens (OS) der Patienten mit single-target RT differenziert nach Entität .....	- 40 -
Abbildung 8 Kaplan-Meier-Schätzer des Progressionsfreien-Überlebens (PFS) der Patienten mit single-target RT differenziert nach Entität.....	- 41 -
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens (OS) der Patienten mit mtRT und Ersterkrankung differenziert nach Entität .....	- 42 -
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Schätzer des Progressionsfreien-Überlebens (PFS) der Patienten mit mtRT und Ersterkrankung differenziert nach Entität.....	- 43 -
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens (OS) differenziert nach Entität. -	44 -
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Schätzer des Progressionsfreien-Überlebens (PFS) differenziert nach Entität.....	- 45 -

# 1 Einleitung

Krebserkrankungen gehören zu den führenden Todesursachen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (Cunningham, Walton et al. 2018). Weltweit erkranken jährlich etwa 400.000 Kinder an Krebs (Steliarova-Foucher, Colombet et al. 2017). Obwohl es eine Haupttodesursache darstellt, sind pädiatrische Tumore insgesamt relativ selten, sodass die Pathogenese meistens nach wie vor unbekannt ist (Kattner, Strobel et al. 2019). Speziell Sarkome gelten mit 1% aller Krebsdiagnosen im Erwachsenenalter als Seltenheit, machen jedoch bis zu 10% aller Tumore im Kindesalter aus (Amankwah, Conley et al. 2013). Die häufigsten Tumorerkrankungen bei Kindern sind Leukämien, Lymphomen und Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) (Miller, Young et al. 1995).

Gegenüber der Chirurgie und Chemotherapie gewinnt die Strahlentherapie (RT) in der Behandlung pädiatrischer Tumorerkrankungen an immer größeren Stellenwert (Taylor 1996). Die multifokalen Stadien und das aggressive Tumorwachstum pädiatrischer Malignome, speziell der Sarkome machen meist eine intensiv multimodale Behandlung als Kombination aller Therapieansätze unerlässlich. Dabei sind besonders die Risiken möglicher Nebenwirkungen und Spätfolgen, vor allem der RT, nicht zu vernachlässigen, welche bis heute bei Kindern und Jugendlichen nur spärlich dokumentiert sind.

Trotz der stetigen Verbesserung der Behandlungsansätze haben die Erfolge auch eine Reihe von neuen und unterschiedlichen Problematiken bei pädiatrischen und erwachsenen Krebspatienten aufgezeigt. Die Überlebenden maligner Erkrankungen im Kindesalter erreichen durch die zunehmenden verbesserten Behandlungsmöglichkeiten ein höheres Alter, sodass Spätfolgen und langfristige Komplikationen der Therapie offensichtlich werden.

Neben der Behandlung des Tumorleidens, gilt es daher die Toxizität der Therapiestrategie zu vermeiden. Dieses stellt hohe Ansprüche an die strahlentherapeutische Technik und Präzision bei der Durchführung, da individuelle Unterschiede eines heranwachsenden Körpers und die oftmals fortgeschrittenen Tumorstadien die RT verkomplizieren.

Eine Möglichkeit Nebenwirkungen und Folgen der RT bei jungen Patienten zu minimieren bietet unter anderem die Behandlung mit der TomoTherapie, einer helikalen intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) mit integrierter bildgesteuerter Radiotherapie (IGRT). Unter optimaler Schonung des umliegenden Gewebes können so multiple und anatomisch komplexe Zielvolumina in einer Sitzung bestrahlt werden.

## **1.1 Motivation**

Bisweilen ist die Datenlage hinsichtlich Toxizität nach strahlentherapeutischer Behandlung von Krebserkrankungen im Kindesalter unzureichend, sodass die Risiken und mögliche Langzeittoxizität noch nicht richtig eingeschätzt werden können. Insbesondere Spätfolgen und die klinische Prognose von Kindern mit oligo- und multiplen metastasierten Tumorstadien sind nur spärlich dokumentiert. Wachstums- und Entwicklungsstörungen, endokrine Dysfunktionen sowie kognitive Einschränkungen sind nur Einige der möglichen schwerwiegenden Folgen einer RT im Kindesalter (Rose, Horne et al. 2016). Auch das Risiko für die Entwicklung von sekundären Neoplasien ist im Vergleich zu erwachsenen Tumorpatienten erhöht und verringert so das Gesamtüberleben (OS) und die Lebensqualität junger Patienten (Bhatnagar and Deutsch 2006, Mesbah, Matute et al. 2011).

Da die RT neben der chirurgischen Entfernung des Tumors einen wichtigen Bestandteil in der lokalen Krebstherapie darstellt, ist speziell bei pädiatrischen Patienten ein präzises und schonendes Vorgehen notwendig. Der Vorteil einer TomoTherapie ist es, multiple und anatomisch komplexe Tumore unter Schonung des umliegenden Gewebes zu bestrahlen. Nebenwirkungen einer RT können so, besonders bei Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen und der Notwendigkeit einer intensiven multimodalen Therapie, reduziert werden.

## **1.2 Fragestellung**

Motiviert durch hohe Fallzahlen in der Bestrahlung seltener pädiatrischer Tumorerkrankungen in der Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar in München, ist das Ziel dieser Dissertation, retrospektiv über aufgetretene Toxizität nach einer Behandlung mit der TomoTherapie bei kindlichen Tumoren zu berichten. Ein Fokus liegt dabei auf der Toxizität und den Überlebensdaten nach multi-target RT (mtRT) bei Kindern mit oligo-metastasierten beziehungsweise multifokalen Tumorstadien. Zusätzlich werden auch mögliche Langzeitnebenwirkungen der TomoTherapie evaluiert. Als weiteren Schwerpunkt analysiert diese Arbeit das Überleben nach einer Behandlung mittels einer TomoTherapie von verschiedenen pädiatrischen Sarkomen. Der dadurch über die TomoTherapie gewonnene Überblick bei kindlichen Tumorerkrankungen und speziell Sarkomen, verhilft so diese Therapiestrategie in den Kontext aktueller Behandlungsmöglichkeiten zu setzen.

## **1.3 Grundlagen**

### **1.3.1 Pädiatrischen Tumorerkrankungen**

Um einen Überblick zu gewinnen, wird zunächst grundlegend auf die für die Dissertation relevanten pädiatrischen Tumorerkrankungen eingegangen. Der Hauptfokus liegt dabei auf Sarkomen. Zusätzlich werden vier weitere Tumorentitäten und ihre jeweiligen Behandlungen thematisiert. Dabei handelt es sich um das Medulloblastom, das Hodgkin-Lymphom, und um seltenere Malignitäten wie das primäre Plattenepithelkarzinom der Parotis sowie das testikuläre Chorionkarzinom. Die Therapie von kindlichen Tumorerkrankungen, speziell der Sarkome folgt gesondert im anschließenden Kapitel.

#### **1.3.1.1 Sarkome**

Sarkome bilden eine heterogene Gruppe maligner Tumore mesenchymalen Ursprungs. Obwohl Sarkome mit 1-2% aller Krebsdiagnosen der Menschheit eine Rarität darstellen, werden dennoch über 70 histologische Subtypen unterschieden (Mastrangelo, Fadda et al. 2010). Allgemein werden sie nach ihrem Ursprungsgewebe in Weichteil- und Knochensarkome eingeteilt (Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016). Mit 10% aller Krebsdiagnosen sind Sarkome im Kindes- und Jugendalter häufiger als bei Erwachsenen, wobei die Weichteilsarkome vermehrt im Kindesalter und Knochensarkome eher bei Jugendlichen vorkommen (Amankwah, Conley et al. 2013). Trotz der typischerweise sporadischen Entstehung, gelten einige Chemotherapeutika, virale Infektionen wie das Epstein-Barr Virus oder Humane Herpes Virus 8 sowie einige hereditäre Syndrome als Risikofaktoren (Amankwah, Conley et al. 2013). Auch eine Exposition mit ionisierende Strahlen in der Kindheit ist mit der Entstehung von Sarkomen vergesellschaftet (Berrington de Gonzalez, Kutsenko et al. 2012). Die Symptomatik ist oftmals unspezifisch. Die Beschwerden reichen von einer lokalen asymptomatischen Schwellungen, Schmerzen und Entzündungsreaktionen (Reilly, Kim et al. 2015, Dasgupta, Fuchs et al. 2016, Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016) bis hin zu spontan oder nach minimalem Trauma entstehenden pathologischen Frakturen bei Knochensarkomen (Widhe and Widhe 2000, Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016). Systemische Symptome wie Fieber und Gewichtsverlust kommen bei Sarkomen selten vor, sind jedoch häufig schon ein Zeichen für eine fortgeschrittene Erkrankung (Bacci, Longhi et al. 2005, Ladenstein, Potschger et al. 2010).

### **1.3.1.2 Knochensarkome**

Primär maligne Knochentumore sind bei Kindern und Jugendlichen relativ selten und machen etwa 6% aller Krebserkrankungen aus (Rainusso, Wang et al. 2013). Zu den häufigsten malignen Knochentumoren im Kindesalter gehören das Osteosarkom und das Ewing Sarkom (Grohar, Janeway et al. 2017), welche folgend kurz vorgestellt werden.

### **1.3.1.3 Osteosarkom**

Das Osteosarkom ist der häufigste Knochentumor bei Kindern und Jugendlichen und macht etwa 3–5% aller Tumorerkrankungen aus (Mirabello, Troisi et al. 2009). Die Inzidenz nimmt ab dem 5. Lebensjahr an Häufigkeit zu und erreicht seinen Peak um das 15. Lebensjahr (Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016). Oftmals sind die langen Röhrenknochen der Extremitäten, besonders nahe dem Kniegelenk befallen (Bacci, Longhi et al. 2005, Mirabello, Troisi et al. 2009). Histopathologisch wird das Osteosarkom in eine Vielzahl von Subtypen unterschieden und in niedrig- (*low-grade*) bis hochgradig (*high-grade*) klassifiziert. Die Mehrzahl, auch der klassisch osteoblastische Subtyp, sind schnell und aggressiv wachsende Tumore und somit als *high-grade* Tumore definiert (Lindsey, Markel et al. 2017). Bei 20–25% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen vorhanden, die am häufigsten pulmonal lokalisiert sind (Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016).

Als prognosebestimmend gelten eine primäre Metastasierung, die Tumorgröße- und Lokalisation sowie das Therapieansprechen. Da bei alleiniger chirurgischer Entfernung nur 16% der Patienten langfristig überleben, wird von einer hohen Rate an Mikrometastasen bei der Mehrzahl der Patienten ausgegangen (Link, Goorin et al. 1986, Eilber, Giuliano et al. 1987). Um das Risiko eines Lokalrezidivs zu senken, hat sich eine adjuvante RT bei den als strahlenresistent geltenden Osteosarkomen als prognostisch günstig erwiesen (Ozaki, Flege et al. 2003). Patienten mit lokalen Erkrankungen haben ein derzeitiges 5-Jahres-Überleben von über 70% (Anderson 2016, Smeland, Bielack et al. 2019). Patienten mit primärer Metastasierung haben dagegen eine sehr ungünstige 5-Jahres-Prognose von 19% (Mialou, Philip et al. 2005).

### **1.3.1.4 Ewing Sarkom**

Nach dem Osteosarkom ist das Ewing Sarkom der zweithäufigste pädiatrische Knochentumor und entsteht neben Knochen- auch im Weichteilgewebe, wobei die Behandlungsstrategie und Prognose identisch sind (Delattre, Zucman et al. 1994). Das mediane Alter der oftmals männlichen Patienten liegt bei 15 Jahren (Worch, Ranft et al. 2018). Histopathologisch zählt

das Ewing Sarkom zu der Gruppe der primitiven neuroektodermalen Tumoren. Ohne die typische Genetik, wie einer Veränderung der FL11 Lokalisation des EWS-Gens auf Chromosom 22 (Amankwah, Conley et al. 2013) oder einer Translokation t(11;22)(q22;q12) zur Bildung eines EWS/FL11 Fusionsproteins (Lessnick and Ladanyi 2012), werden diese auch als atypische Ewing Sarkome oder „Ewing-like“ Tumore bezeichnet. Als Gemeinsamkeit exprimieren alle Unterformen das CD99-Antigen in der Zellmembran (Harms, Leuschner et al. 1998). Der Knochentumor betrifft am häufigsten das Becken, die Röhrenknochen der unteren Extremität und die Rippen. Im Weichteil entsteht der Tumor vorzugsweise in der Thoraxwand, den Pleurahöhlen und der Gesäßmuskulatur (Grunewald, Cidre-Aranaz et al. 2018). Der aggressiv wachsende Tumor hat ähnlich dem Osteosarkom eine hohe Tendenz zur primär pulmonalen Metastasierung, sodass etwa 25% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen gebildet haben (Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016). Ebenfalls können Knochen, Knochenmark und Weichteilgewebe von Metastasen befallen sein (Ladenstein, Potschger et al. 2010). Besonders zentral-gelegene oder pelvine Tumore, eine Tumorgroße von >8 cm, ein Patientenalter von >15 Jahren sowie ein männliches Geschlecht sind prognostisch ungünstig (Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016). Das 5-Jahres-Überleben mit einer lokalen Erkrankung liegt derzeit bei 65–75%, im fortgeschrittenen Stadium haben Patienten allerdings nur ein 5-Jahres-Überleben von 30-40% (Esiashvili, Goodman et al. 2008, Ladenstein, Potschger et al. 2010, Gaspar, Hawkins et al. 2015).

#### **1.3.1.5 Weichteilsarkome**

Weichteilsarkome bilden nach den Neuro- und Nephroblastomen die dritthäufigste solide Tumorentität außerhalb des ZNS im Kindes- und Jugendalter (Gurria and Dasgupta 2018) und werden laut der World-Health-Organisation (WHO) hinsichtlich morphologisch, histologisch und genetischer Kriterien in eine Vielzahl von Subtypen unterteilt (Jo and Fletcher 2014). Hauptgruppen der Weichteilsarkome bilden Rhabdomyosarkom (RMS)-artige Tumore und Nicht-Rhabdomyosarkome (NRMS) (Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016). Anlässlich der Komplexität der verschiedenen histologischen Entitäten wird im weiteren Verlauf hauptsächlich auf das RMS als häufigste Entität der RMS-artigen Tumore und nur grundlegend auf seltenere NRMS eingegangen.

Das Spektrum der Weichteilsarkome reicht von langsam wachsenden niedrigmalignen Sarkomen bis hin zu aggressiv wachsenden hochmalignen Tumoren.

Etwa 15% der Patienten mit Weichteilsarkomen haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen gebildet (Pappo, Rao et al. 1999). Lokale Tumorstadien sind unter multimodaler Therapie mit einem 5-Jahres-Überleben je nach Subtyp von 70-90% heilbar, mit multifokalen

Tumorstadien oder inoperablen Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose haben Patienten allerdings nur ein Drei-Jahres-Überleben von 25% (Spunt, Poquette et al. 1999, Spunt, Hill et al. 2002, Spunt, Skapek et al. 2008, Dasgupta, Fuchs et al. 2016).

### **1.3.1.6 Rhabdomyosarkom**

Das RMS gilt als das häufigstes Weichteilsarkom des Kindes- und Jugendalters und macht etwa 4-5% der Krebserkrankungen aus (Dasgupta, Fuchs et al. 2016). Zusammen mit dem Neuroblastom, Lymphom und primitiv neuroektodermalen Tumoren gehört das RMS der Gruppe der klein-, blau- und rundzelligen Tumoren an (Dasgupta, Fuchs et al. 2016). Der hochmaligne Tumor entsteht primär aus Gewebe der quergestreiften Muskulatur und tritt in den meisten Fällen sporadisch auf (Dasgupta, Fuchs et al. 2016). Die häufigsten Lokalisationen sind im Kopf-Hals-, und Urogenital-Bereich sowie an den Extremitäten (Raney, Maurer et al. 2001). Histologisch weiter unterteilt wird das RMS hauptsächlich in einen embryonalen, alveolären und pleomorphen Subtyp, die sich auch gemäß der Altersverteilung und Lokalisation unterscheiden (Pappo, Shapiro et al. 1995). Auf die selteneren Subtypen spindelzellig/sklerosierend und pleomorph wird im weiteren Verlauf nicht näher eingegangen, da diese überwiegend bei Patienten ab dem 30. Lebensjahr vorkommen und eine extreme Seltenheit bei Kindern darstellen (Sultan, Qaddoumi et al. 2009). Die Histologie nimmt bezüglich der Diagnose, Prognose und weiteren Behandlungsplanung eine zentrale Stellung ein (Harel, Ferrer et al. 2016, Vroobel, Gonzalez et al. 2016). Das prognostisch ungünstigere embryonale RMS (ERMS) ist mit 60-70% der häufigste Subtyp im frühen Kindesalter und betrifft vorwiegend den Kopf-Hals- und Urogenital-Bereich (Pappo, Shapiro et al. 1995, Breitfeld and Meyer 2005, Perez, Kassira et al. 2011). Das alveoläre RMS (ARMS) entsteht klassischerweise am Stamm und Extremitäten älterer Kinder (Dasgupta, Fuchs et al. 2016, Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016). Bei etwa 16% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen vorhanden (Crist, Gehan et al. 1995). Neben der vorwiegend pulmonalen Metastasierung können auch Lymphknoten, Knochenmark und Knochen befallen sein (Breneman, Lyden et al. 2003, Oberlin, Rey et al. 2008). Das 5-Jahres-Überleben liegt bei Kindern <15 Jahren bei 67% und bei Patienten >15 Jahren bei 51% (Smith, Altekruze et al. 2014).

### **1.3.1.7 Andere Weichteilsarkome**

NRMS sind als eine heterogene Untergruppe der Weichteilsarkome definiert, wobei die Namensgebung der Tumoren nach dem sich ähnelnden Gewebe und nicht der genauen Herkunft erfolgt (Spunt, Skapek et al. 2008). Sie machen etwa 4% der kindlichen

Krebsentitäten aus und können überall im Weichteilgewebe des Körpers entstehen (Ries and SEER Program (National Cancer Institute (U.S.)) 1999). Wie die RMS haben die NRMS eine bimodale Altersverteilung und treten gehäuft im Kleinkind- und im Jugendalter auf (Spunt, Skapek et al. 2008). Die meisten NRMS entstehen sporadisch, dennoch gehen einige Subtypen mit hereditären Syndromen einher (Spunt, Skapek et al. 2008). Am häufigsten sind das Synovialsarkom, das maligne fibröse Histozytom und das Fibrosarkom (Ries and SEER Program (National Cancer Institute (U.S.)) 1999, Waxweiler, Rusthoven et al. 2015). Eine Ausschlussdiagnose bildet eine heterogene Gruppe an unklassifizierten Sarkomen, bei welchen die Histologie aufgrund einer niedrigen Differenzierung nicht näher geklärt werden kann. Insgesamt treten NRMS gehäuft an den Muskeln der Extremitäten auf und neigen zur pulmonalen Metastasierung (Ferrari and Casanova 2005). Je nach Subtyp können NRMS auch lymphogen metastasieren, wie beispielsweise das Synovialsarkom (Mazeron and Suit 1987). Das Knochenmark ist bei NRMS extrem selten befallen (Spunt, Skapek et al. 2008). Meistens liegt zum Zeitpunkt der Diagnose eine lokale Erkrankung vor, sodass die histologische Differenzierung, Tumorgröße, das Patientenalter sowie der Subtyp prognostisch entscheidend sind (Amankwah, Conley et al. 2013).

### **1.3.1.8 Diagnostik und Ausbreitungsdiagnostik der Sarkome**

Nach Anamnese, körperlicher und laborchemischer Untersuchung wird über lokal bildgebende Verfahren, wie beispielsweise einer Magnetresonanz- oder Computertomographie (CT), zunächst die Lokalisation und klinische Größe des Primarius bestimmt. Eine Biopsie verhilft zur endgültigen Diagnose (Mastrangelo, Fadda et al. 2010).

Die weitere Ausbreitungsdiagnostik, das sogenannte *Tumorstaging*, dient dazu, zwischen lokaler und metastasierter Erkrankung zu unterscheiden und bestimmt damit sowohl zukünftige Therapiestrategien als auch die Prognose. Aufgrund der vorwiegend pulmonalen Metastasierung erfolgt bei Sarkomen immer eine Bildgebung des Thorax (Fleming, Cantor et al. 2001). Je nach Entität ist auch eine Knochenmarkspunktion mit Stanzbiopsie und Aspirat indiziert. Vor allem bei Ewing Sarkomen, da bei diesen in 10% der Fälle das Knochenmark mitbefallen ist (Meyer, Nadel et al. 2008, Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016). Bei NRMS gehört eine Untersuchung des Knochenmarks allerdings nicht zur Routine (Spunt, Skapek et al. 2008). Im Zuge des *Stagings* erfolgt die TNM-Klassifikation nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Dabei wird die Tumorgröße (T) des Primarius, der Lymphknotenbefall (N) und die Fernmetastasierung (M) beurteilt (Wittekind 1997). Die TNM-Klassifikation für Weichteilsarkome ist exemplarisch in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome (Wittekind 1997)

	Definition
<b>Tumorausdehnung (T)</b>	
T1	Tumor auf Ausgangsorgan/Gewebe beschränkt
T1a	≤5cm, oberflächlich der Fascia superficialis
T1b	≤5cm, unterhalb der Fascia superficialis
T2	Tumor nicht auf Ausgangsorgan/Gewebe beschränkt
T2a	>5cm, oberflächlich der Fascia superficialis
T2b	>5cm, unterhalb der Fascia superficialis
TX	Nicht beurteilbar
<b>Lymphknotenstatus (N)</b>	
N0	Kein Lymphknotenbefall
N1	Lymphknotenbefall
NX	Nicht beurteilbar
<b>Metastasen (M)</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
MX	Nicht beurteilbar

Das histologischen *Grading* erfolgt nach dem System der French Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer von niedrigmalignen gut differenzierten G1-Tumoren bis hochmaligne schlecht differenzierten Tumoren von G2 und G3, woraufhin Tumorstadien nach UICC definiert werden können (Wittekind 1997) . Die Stadien variieren dabei je nach Entität. Alle Patienten mit Fernmetastasen sind jedoch immer dem Stadium IV zugeordnet. Da die Stadien klinisch bei der Behandlung eine untergeordnete Rolle spielen und die Therapie innerhalb verschiedener Studien und Risikogruppen erfolgt (Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016), wird auf die genaue Vorstellung der Stadien an dieser Stelle verzichtet und auf die jeweiligen Behandlungskonzepte der Studienprotokolle verwiesen.

### 1.3.1.9 Medulloblastom

Unter den ZNS-Tumoren im Kindesalter, macht das Medulloblastom den größten Anteil aus (Louis, Perry et al. 2016) und wird von der WHO als Tumor der ungünstigen Malignitätsklasse IV mit schlechter Prognose eingestuft (Louis, Ohgaki et al. 2007). Besonders häufig sind Kinder im Alter von 9 Jahre oder jünger betroffen (Smoll and Drummond 2012).

Die aggressiv wachsenden Tumore, welche ihren Ursprung im Kleinhirn und der hinteren Schädelgrube haben, können sich über den Liquor in das Gehirn und das Rückenmark ausbreiten (Louis, Ohgaki et al. 2007). Neben den meist relativ unspezifischen Symptome eines

erhöhten intrakraniellen Drucks wie Lethargie, morgendlicher Übelkeit und Erbrechen sowie Kopfschmerzen, können auch Anzeichen einer zerebellaren Beteiligung vorhanden oder kraniale Nerven beteiligt sein (Millard and De Braganca 2016).

Das Gesamtüberleben (OS) für Kinder mit einem Medulloblastom liegt trotz multimodaler Therapie derzeit bei 50-60% (Rutkowski, von Hoff et al. 2010). Ein junges Alter der Patienten, Resttumoren nach chirurgischer Entfernung, Metastasen bei Diagnose und eine anaplastische/großzellige Histologie gehen mit einer schlechteren Prognose einher (Millard and De Braganca 2016).

#### **1.3.1.10 Morbus Hodgkin**

Das Hodgkin-Lymphom ist eines der häufigsten malignen B-Zell Lymphome und zeichnet sich histologisch durch das Vorhandensein typischer Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen aus (Kuppers, Rajewsky et al. 1994). Obwohl es in alle Altersgruppen auftreten kann, betrifft es vorwiegend Kinder oder älteren Patienten. Derzeit sind keine eindeutigen Risikofaktoren definiert, allerdings ist eine familiäre Häufung sowie eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus und Immunsuppression möglich (Glaser and Jarrett 1996).

Der Morbus Hodgkin wird histologisch in zwei große Klassen unterteilt, das klassische Hodgkin-Lymphom mit dem häufigen Subtyp der nodulären Sklerose, und das nodulär-lymphozytenreiche Hodgkin-Lymphom (Kuppers 2009).

Typischerweise kommt es bei der Erkrankung zu einer Lymphadenopathie mit B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß). Durch eine vorwiegend lymphogene Ausbreitung kann jegliches lymphatisches Gewebe im Körper befallen sein.

Fortschritte in der Strahlentherapie mit einer zusätzlichen Kombinationschemotherapie haben die Überlebensrate von Patienten signifikant erhöht, sodass gegenwärtig mehr als 80% aller neu diagnostizierten Patienten geheilt werden können (Ansell 2018).

#### **1.3.1.11 Plattenepithelkarzinom der Parotis**

Das primäre Plattenepithelkarzinom der Parotis ist ein extrem seltenes und aggressiv wachsendes Karzinom. Es neigt vorwiegend zur lymphogenen Metastasierung und hat mit einem 5-Jahres-Überleben von unter 50% eine schlechte Prognose (Chen, Roman et al. 2015, Wang, Li et al. 2015, Fang, Wu et al. 2019). Da Plattenepithelkarzinome der Parotis nicht selten Metastasen anderer Tumore darstellen, muss dieses zunächst ausgeschlossen werden bevor die endgültige Diagnose eines primären Karzinoms gestellt werden kann (Seifert, Hennings et al. 1986). Am häufigsten erkranken Männer eines höheren Alters ab 65 Jahren (Gaughan, Olsen et al. 1992, Fang, Wu et al. 2019). Als Erstsymptom kann neben einer zunächst

asymptomatischen Schwellung auch eine Dysfunktion von Gesichtsnerven durch Infiltration auffallen (Flynn, Maguire et al. 1999). Entscheidend für den Behandlungserfolg ist ein multimodales Therapiekonzept bestehend aus einer radikalen Parotidektomie, Halsdissektion und einer postoperativen RT (Guillamondegui, Byers et al. 1975, Flynn, Maguire et al. 1999).

#### **1.3.1.12 Chorionkarzinom**

Das testikuläre Chorionkarzinom gehört zu der Gruppe nicht-seminomatöser Keimzelltumoren und stellt die seltenste und aggressivste Form von Hodenkrebs dar (Reilley and Pagliaro 2015). Der Tumor geht mit einem hohen Gehalt an humanem Choriongonadotropin einher, welches daher auch als Tumormarker verwendet werden kann (Reilley and Pagliaro 2015). Neben einer vorwiegend pulmonalen und intrakranialen Metastasierung, führt das Chorionkarzinom auch zu einem Befall viszeraler Organe, welche allesamt eine große Neigung zu Tumorblutungen haben. Tritt zusätzlich noch eine Schilddrüsenüberfunktion auf werden die Symptome als Chorionkarzinom-Syndrom zusammengefasst (Logothetis 1984). Durch das aggressive Tumorstadium und die hohe Tendenz zur Metastasierung, führen Verzögerungen in der Behandlung zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Daher sollte schon bei Verdacht unverzüglich eine Chemotherapie eingeleitet werden, um das Überleben der Patienten zu verbessern (Reilley and Pagliaro 2015). Derweilen liegt das 5-Jahres-Überleben bei etwa 80% (Stang, Jansen et al. 2013), bei fortgeschrittenen primär metastasierten Erkrankungen besteht allerdings nur noch ein Drei-Jahres-Überleben von 50% (Kawakita, Terachi et al. 1994).

### **1.3.2 Therapie von pädiatrischen Tumorerkrankungen**

In der pädiatrischen Onkologie steht oftmals ein multimodaler Behandlungsansatz im Vordergrund, welcher eine Kombination aus systemisch wirkender Chemotherapie und lokalen Therapieansätzen wie der RT und der operativen Entfernung des Tumorgewebes vorsieht. Jedoch stellen eine inoperable Lokalisation, beispielsweise aufgrund von einem inakzeptablen Funktionsverlust oder einer drohenden Verstümmelung, die Chirurgie häufig vor eine Herausforderung, sodass die RT als lokale Behandlungsmöglichkeit an höheren Stellenwert gewinnt.

#### **1.3.2.1 Therapie von Sarkomen**

Die Seltenheit und Variabilität erfordern eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit im Rahmen multimodaler Therapiestudien. Wann immer möglich sollte bei Sarkomen eine primäre Tumorexzision mit größtmöglichem Abstand zum gesunden Gewebe und negativen

histologischen Rändern (R0) durchgeführt werden. Außer bei kleinen, oberflächlichen *low-grade* differenzierten Läsionen, besteht stets die Indikation zu einer postoperativen (adjuvanten) RT, besonders bei histologisch positiven Rändern (R1) oder nach einer unvollständigen Exzision (R2) des Tumors (Mastrangelo, Fadda et al. 2010). Eine präoperative (neoadjuvante) RT und Chemotherapie erfolgt bei primär inoperablen Sarkomen zur Verkleinerung des Tumors und zur Verbesserung der Operabilität.

Im Gegensatz zum Ewing Sarkom gilt das Osteosarkom als wenig strahlensensibel, sodass die RT kein primärer Bestandteil des Therapiekonzeptes ist, allerdings auch hier adjuvant zur Verbesserung der lokalen Kontrolle beitragen kann (Ozaki, Flege et al. 2003, Brown, Lester et al. 2014, Reed, Hayashi et al. 2017). Die Wirksamkeit und Senkung der Rate an Lokalrezidiven nach intensiver Kombinationstherapie hat sich für alle histologischen Subtypen der Sarkome in verschiedensten Studien bestätigt (Rosenberg, Tepper et al. 1982, Yang, Chang et al. 1998, Choong, Petersen et al. 2001). Die oftmals fortgeschrittenen Tumorstadien erfordern ein individuelles Therapiekonzept aus neoadjuvanter (Radio-) und Kombinationschemotherapie, funktionserhaltender Operation und adjuvanter Erhaltungstherapie sowie ggf. RT.

Dank des multimodalen Therapieansatzes konnte die Prognose der pädiatrischen Sarkome über die letzten zwei Jahrzehnte verbessert werden (Williams, Fernandez-Pineda et al. 2016).

### **1.3.3 Strahlentherapie von pädiatrischen Tumorerkrankungen**

Je nach Tumorhistologie,- und Stadium, Lokalisation und Resektionserfolg, sowie Ansprechen auf Chemotherapie ist zur Behandlung maligner Erkrankungen eine RT indiziert. Die Intensität und Dosis ist vor allem Abhängig von der Tumorlokalisation, Restgewebe nach chirurgischer Entfernung und dem Lymphknotenbefall (Wharam, Hanfelt et al. 1997). Individuelle Merkmale des heranwachsenden Körpers, fortgeschrittene Tumorstadien und oftmals komplex-anatomische Tumore stellen diese Therapiestrategie jedoch vor Herausforderungen. Außerdem sind potentiellen Langzeitnebenwirkungen der Therapie zu berücksichtigen. Neben Wachstums- und Entwicklungsstörungen, endokrine Dysfunktionen sowie kognitive Einschränkungen (Rose, Horne et al. 2016), ist auch das Risiko für sekundären Neoplasien im Vergleich zu erwachsenen Tumorpatienten erhöht (Bhatnagar and Deutsch 2006, Mesbah, Matute et al. 2011). Darüber hinaus beinhalten neue und prognoseverbessernde Behandlungskonzepte, beispielsweise für multifokale Sarkompatienten, die Anwendung von Hochdosis-Chemotherapien wie Busulfan und Melphalan, welche im Verdacht stehen, stark mit RT zu interagieren und schwere Nebenwirkungen zu verursachen (Seddon, Cassoni et al. 2005, Whelan, Le Deley et al. 2018). Zur Vermeidung von akuter Toxizität und potentiellen

Spätfolgen der RT, wird eine Technik mit größtmöglicher Präzision bei der Durchführung gewählt, wie beispielsweise die TomoTherapie.

### 1.3.3.1 Grundlagen der Strahlentherapie

Grundlegendes Ziel der RT ist es Tumorzellen durch ionisierende Strahlung zu schädigen und in deren Wachstum zu hemmen. Mittels eines Linearbeschleunigers werden dazu Elektronen im Strahl beschleunigt und können dann direkt oder wie im Falle der TomoTherapie indirekt als Photonen über elektromagnetisch Bremsstrahlung auf die Zellen wirken (Baskar, Lee et al. 2012). Vor der eigentlichen Therapie erfolgt zunächst eine Planungs-CT. Dadurch können Zielvolumina und Risikoorgane bestimmt und konturiert werden. Zusätzlich wird die Gesamtdosis berechnet und in tägliche Einzeldosis fraktioniert. Die *International Commission on Radiation Units and Measurements* (Internationale Kommission für Strahlungseinheit und Messung) definiert bei der Bestrahlungsplanung drei Zielvolumina. (Burnet, Thomas et al. 2004) Der makroskopische Tumoranteil wird als *Gross Tumor Volume* (GTV) beschrieben, welches vom sogenannten *Clinical Target Volume* (CTV) mit vermutlichen mikroskopisch infiltrierende Tumorausläufer umgeben wird. Das *Planning Target Volume* (PTV) ist eine Erweiterung des CTV mit einem Sicherheitsabstand für Lagerungsunsicherheiten, physiologische Bewegungen und Veränderungen des Zielvolumens. Die Zielvolumina sind in Abbildung 1 näher dargestellt.

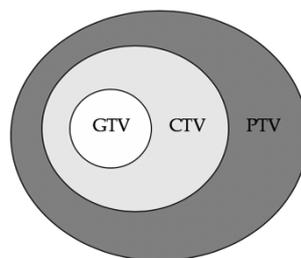


Abbildung 1 Zielvolumina in der Strahlentherapie

Da auch umliegende gesunde Zellen geschädigt werden können, ist bei der Bestrahlung stets eine hohe Präzision erforderlich. Der Strahlung ausgesetzte Organe oder gesundes Gewebe in der Nähe des Zielvolumens werden als *Organs at Risk* (OAR) bezeichnet.

Durch Modulation der Strahlen und einer exakten Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen schafft die IMRT eine hochpräzise Bestrahlung, bei welcher OAR und umliegendes Gewebe geschont und so Nebenwirkungen und Langzeitfolgen reduziert werden können (Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working 2001) .

Eine weitere Erhöhung der Präzision gelingt durch IGRT. Eine vor jeder Behandlungssitzung erzeugte CT-Bildgebung wird dabei mit der ursprünglichen Planungs-CT abgeglichen. Dieses

ermöglicht das Detektieren von Veränderungen des Tumors, des Körpergewichts und möglicher Organverlagerungen, sodass bei jeder Bestrahlungssitzung eine korrekte Patientenpositionierung gewährleistet werden und Adjustierung der Strahlung erfolgen kann (Verellen, De Ridder et al. 2008).

### 1.3.3.2 TomoTherapie

Die TomoTherapie als helikale IMRT mit integrierter Bildführung kann als Kombination der Vorteile der IMRT und IGRT verstanden werden.

Der auf einer Liege positionierte Patient wird bei der Bestrahlung, ähnlich wie bei der CT, durch ein ringförmiges Portal geschoben, siehe Abbildung 2. Dabei rotiert ein 6 Millielektronenvolt Linearbeschleuniger als Strahlenquelle 360° um den liegenden Patienten, während Viel-Lamellen-Kollimatoren die Intensität der Strahlen modulieren. Die longitudinale Verschiebung des Patienten und Modulation der Strahlen durch Kollimatoren ermöglichen das Definieren von tausenden Bestrahlungsfelder und der gleichzeitigen Bestrahlung mehrerer Tumorherde in einer Sitzung (Mackie, Balog et al. 1999). Das helikal rotierende Gantry-System schafft zudem durch eine Bestrahlung aus jedem Winkel, beste Zielabdeckung auch von großen anatomisch-komplexen Zielvolumina (Kraus, Kampfer et al. 2020). Durch die Vielzahl an Bestrahlungsfeldern kann die Dosisverteilung präzise und individuell auf das Zielgewebe ausgerichtet werden, während das umliegende gesunde Gewebe geschont wird. Boost-Konzepte, wie ein simultan integrierter Boost (SIB), ermöglichen als Weiterentwicklung der IMRT die Bestrahlung mit verschiedenen Dosen auf unterschiedliches Gewebe. Die Präzision der Bestrahlung wird zudem durch die Integration von IGRT erhöht.

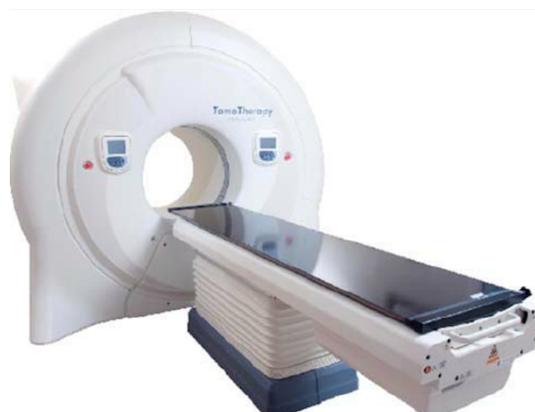


Abbildung 2 Darstellung eines TomoTherapie-Gerätes (Lecchi, Fossati et al. 2008)

## 2 Material und Methoden

Nach einer kurzen Erläuterung der generellen Vorgehensweise der Datenerhebung folgt zunächst eine Auflistung der relevanten erhobenen klinischen und prätherapeutischen Daten. Darüber hinaus wird in diesem Kapitel ausführlich auf die Daten der TomoTherapie eingegangen und die Datensammlung weiterer Therapieansätze der Patienten, wie der Chirurgie und Chemotherapie, kurz dargestellt. Abschließend folgt nach einer Vorstellung des gesamten Patientenkollektivs die Erläuterung der statistischen Auswertung.

### 2.1 Datenerhebung

Für die Datenerhebung, insbesondere in Bezug auf die Planung und Durchführung der Bestrahlungen, wurden die Akten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und RadioOnkologie am Klinikum rechts der Isar genutzt. In diesen wurden zusätzlich zu den Behandlungskonzepten auch die Nachsorgeuntersuchungen dokumentiert. Die aufgetretene Toxizität, die entweder während der Strahlentherapie oder innerhalb der Nachbeobachtungszeit erwähnt wurde, wurde prospektiv in der Forschungsdatenbank oder in der Patientenakte protokolliert. Ein Großteil der Patienten wurde zudem stationär in der Kinderklinik München Schwabing betreut, sodass auch die dort angelegten Patientenakten zur Auswertung hinzugezogen wurden. Diese waren auch hinsichtlich Informationen über weitere Therapieansätze der Patienten hilfreich.

Die erste Nachsorgeuntersuchung war sechs bis acht Wochen nach erfolgter RT geplant und umfasste neben der klinischen Beurteilung auch ein kontrastverstärktes Kontroll-CT. Während des ersten Jahres wurden regelmäßige Untersuchungen alle drei Monate durchgeführt, danach alle sechs bis zwölf Monate, je nach dem klinischen Bedarf des Patienten und der Prognose. Die Toxizität während und nach RT wurde mittels der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 4.03 eingestuft und in Symptome während RT, akut (0-6 Monate) und spät (>6 Monate) nach RT sowie langfristige Nebenwirkungen (>24 Monate nach RT) klassifiziert. Deskriptiv niedergeschriebene Toxizität aus den Stationsakten wurde entsprechend der CTCAE-Kriterien umgeschrieben. Um die Lebensqualität der Patienten zu objektivieren, wurden diese gebeten, ihre Lebensqualität auf einer Skala von 1 bis 7 gemäß den Fragebögen zur Lebensqualität (QoL C30) Version 3.0 der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) einzuschätzen, wobei 1 die geringste und 7 die beste Lebensqualität bei der Nachuntersuchung angab. Der allgemeine Gesundheitszustand und die Unabhängigkeit der Patienten wurden nach der Karnofsky-Performance-Score (KPS) gemessen.

Im Frühjahr 2018 wurden die Patientendaten mit Hilfe telefonischer Interviews, Anschreiben der Einwohnermeldeämter und der Datenbank des Tumorregisters München aktualisiert. Die telefonischen Interviews dienten der Ermittlung des aktuellen Befindens der Patienten. Zusätzlich wurden aber auch aufgetretene Nebenwirkungen während und nach RT retrospektiv nochmals erfragt und mittels CTCAE-Klassifikation dokumentiert. Des Weiteren erfolgte ein Abgleich der klinischen Verlaufsdaten und gegebenenfalls eine Aktualisierung der Todes- und Progressionsdaten durch die Datenbank des Tumorregisters München und des Anschreibens der Einwohnermeldeämter.

Jegliche Daten und Informationen wurden in einer eigens erstellten Excel-Tabelle gesammelt und für die statistische Auswertung anonymisiert.

### **2.1.1 Klinische Parameter und Nachsorge**

Für jeden Patienten wurden biographische Daten, wie das Geburtsdatum, Geschlecht und relevante Vorerkrankungen ermittelt. Zusätzlich wurden das Datum des letzten Kontakts, sowie gegebenenfalls das Sterbedatum und Datum eines eventuellen Krankheitsprogresses protokolliert. In Bezug auf die Hauptdiagnose sind die prätherapeutischen Daten in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Prätherapeutische Daten in Bezug auf die Hauptdiagnose

---

<b>Prätherapeutische Daten</b>
Zeitpunkt der Erstdiagnose/des Rezidivs
Tumorlokalisation
Tumorhistologie
Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose
T-Status: Tumorgröße und Infiltration von Nachbarorganen
N-Status: Anzahl und Lokalisation von mit Tumorzellen befallener Lymphknoten
M-Status: Anzahl und Lokalisation vorhandener Fernmetastasen
Differenzierungsgrad ( <i>Grading</i> ) des Tumorgewebes

---

### **2.1.2 Daten zur TomoTherapie**

Alle Patienten wurden mittels helikal intensitäts-modulierter Radiotherapie (TomoTherapy HI-ART, Accuray, Sunnyvale, CA) behandelt. Für die Behandlungsplanung erfolgte zuvor eine generelle Planungs-CT, um OAR und Zielvolumina zu definieren. Das GTV mit einem zusätzlichen Sicherheitsabstand von ungefähr 5 mm definierte das CTV. Bei mtRT wurden kleinere Sicherheitsabstände gewählt, um die Toxizität weiter zu minimieren. Immobilisation

während der RT wurde bei Bedarf mittels verschiedener Hilfsmittel, wie einer Vakuum-Matratze, Wingboard oder Maske, sichergestellt.

Folgend werden in Tabelle 3 die für die RT relevanten Daten aufgeführt.

*Tabelle 3 Strahlentherapeutische Daten*

---

<b>Strahlentherapeutische Daten</b>
Anzahl vorausgegangener Bestrahlungen
Patientenalter zum Zeitpunkt der TomoTherapie
Startdatum der RT
Enddatum der RT
Anzahl applizierter Fraktionen
Zielvolumina
Geplante Einzeldosis
Geplante Gesamtdosis
Boost-Konzepte, inklusive Einzel- und Gesamtdosis
Bestrahlungszeit
Eventuell benötigte Hilfsmittel

---

### **2.1.3 Daten zusätzlicher Therapien**

Ist bei Patienten eine zusätzliche Chemotherapie im Rahmen bestimmter Studienprotokolle appliziert worden, wurde der Studientyp vermerkt, sowie gegebenenfalls die jeweilige Behandlungs- beziehungsweise (bzw.) Risikogruppe, die dann über Intensität und Dauer der Chemotherapie entscheidet. Osteosarkome wurden im Rahmen der *European and American Osteosarcoma Study Group* (EURAMOS), EURAMOS-1 Studie behandelt (Health 2005). Patienten mit Ewing Sarkomen erhielten eine Therapie nach Studienprotokollen der *Children's Oncology Group Study AEWS0331 EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups Ewing Tumour Studies 1999* (EURO E.W.I.N.G. 99) (Health 2001) und EWING 2008 (Health 2009). Patienten mit Weichteilsarkomen wurden im Rahmen der Kooperativen Weichteilsarkom Studie (*CWS-Guidance*) behandelt (Health 2009).

Sind die Patienten auch operativ behandelt worden, wurde das Operationsdatum sowie der Resektionsstatus erfasst. Weitere Besonderheiten, wie aufgetretene Nebenwirkungen durch die notwendige zusätzliche Therapie, die Gabe einer Hochdosischemotherapie und eventuelle Stammzelltransplantationen wurden ebenfalls protokolliert.

## **2.2 Patientenkollektiv**

In den Jahren von 2008 bis 2017 wurden 43 Kinder mittels einer TomoTherapie in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar in München behandelt. In der retrospektiven Auswertung dieser Dissertation wurden Kinder und Jugendliche mit einem Alter von bis zu 19 Jahre inkludiert. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche älter als 19 Jahre waren oder einen anderen Bestrahlungstyp bekamen.

Die lokale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigte die Studie (Votum: 470/17 S).

Das mediane Alter des gesamten Patientenkollektives betrug 16 Jahre (6-19 Jahre). Die meisten Patienten (n=27) waren männlich, 16 Patienten waren weiblich. Ein Großteil der Patienten (n=38) erkrankte an Sarkomen, fünf weitere Patienten wurden mit anderen Tumorentitäten diagnostiziert und werden dementsprechend gesondert behandelt.

Da ein spezieller Fokus der Dissertationsschrift auf mtRT, speziell von Sarkomen, liegt, wird das Kollektiv der Sarkompatienten je nach Behandlungsstrategie nochmals in single-target RT und mtRT unterteilt und nachfolgend vorgestellt.

### **2.2.1 Patienten mit Sarkomen**

Von den 43 Patienten sind 38 Patienten (88%) an Sarkomen erkrankt. Tabelle 4 führt die einzelnen histologischen Untertypen der Patienten auf. Das mediane Alter der Patienten lag bei 15 Jahren (6-19 Jahre). 23 Patienten (60,5%) waren männlich und 15 (39,5%) weiblich.

Die meisten Patienten (n=28 [74%]) erhielten die Indikation zur RT aufgrund einer Erstdiagnose. Bei 23 dieser Patienten (82%) war die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose bereits bis in das Tumorstadium IV fortgeschritten, drei Patienten (11%) hatte ein Tumorstadium II und zwei Patienten (7%) ein Tumorstadium III. Zehn Patienten (26%) wurde aufgrund eines Rezidivs bestrahlt, dabei hatten fünf Patienten ein Lokalrezidiv und fünf eine fortgeschrittene systemische Rezidiv-Erkrankung. Ein Großteil der Patienten (n=35 [92%]) wurde mit kurativer Intention bestrahlt, bei drei Patienten (8%) diente die Bestrahlung einem palliativen Behandlungsansatz. Die TNM-Klassifikation für die einzelnen histologischen Untergruppen, sowie für das Gesamtkollektiv der Sarkompatienten sind nachfolgend tabellarisch aufgeführt. Die Tumorausdehnung (T-Status) ist dabei in Tabelle 5, der Lymphknotenbefall (N-Status) in Tabelle 6 und die Metastasierung (M-Status) in Tabelle 7 dargestellt. Zusätzlich zeigt Tabelle 8 den jeweilige Differenzierungsgrad der Tumoren.

Tabelle 4 Histologische Untergruppen der Sarkome

Subtypen der Sarkome	n (%)
Ewing Sarkom	23 (61%)
Rhabdomyosarkom	6 (16%)
<i>Embryonales Rhabdomyosarkom</i>	1 (3%)
<i>Alveolares Rhabdomyosarkom</i>	5 (13%)
<b>Osteosarkom</b>	<b>2 (5%)</b>
Andere Weichteilsarkome	7 (18%)
<i>Synovial Sarkom</i>	2 (5%)
<i>Desmoidsarkom</i>	2 (5%)
<i>Unklassifiziertes Sarkom</i>	2 (5%)
<i>Fibromyxoid Sarkom</i>	1 (3%)

Tabelle 5 Tumorausdehnung (T-Status) nach TNM-Klassifikation der Sarkompatienten

Histologie der Tumoren	n (%)	T-Status			
		T1	T2	T3	Tx
Gesamtes Patientenkollektiv	38 (100%)	9	10	2	17
Ewing Sarkom	23 (61%)	7	6	0	10
Embryonales Rhabdomyosarkom	1 (3%)	0	0	1	0
Alveolares Rhabdomyosarkom	5 (13%)	0	2	0	3
Osteosarkom	2 (5%)	1	0	0	1
Synovial Sarkom	2 (5%)	1	1	0	0
Desmoidsarkom	2 (5%)	0	0	0	2
Unklassifiziertes Sarkom	2 (5%)	0	0	1	1
Fibromyxoid Sarkom	1 (3%)	0	1	0	0

Tabelle 6 Lymphknotenbefall (N-Status) nach TNM-Klassifikation der Sarkompatienten

Histologie der Tumoren	n (%)	N-Status		
		N0	N1	Nx
Gesamtes Patientenkollektiv	38 (100%)	25	8	5
Ewing Sarkom	23 (61%)	17	1	5
Embryonales Rhabdomyosarkom	1 (3%)	0	1	0
Alveolares Rhabdomyosarkom	5 (13%)	1	4	0
Osteosarkom	2 (5%)	1	1	0
Synovial Sarkom	2 (5%)	2	0	0
Desmoidsarkom	2 (5%)	2	0	0
Unklassifiziertes Sarkom	2 (5%)	1	1	0
Fibromyxoid Sarkom	1 (3%)	1	0	0

Tabelle 7 Metastasen-Status (M-Status) nach TNM-Klassifikation der Sarkompatienten

Histologie der Tumoren	n (%)	M-Status		
		M0	M1	Mx
Gesamtes Patientenkollektiv	38 (100%)	14	23	1
Ewing Sarkom	23 (61%)	7	16	0
Embryonales Rhabdomyosarkom	1 (3%)	0	1	0
Alveolares Rhabdomyosarkom	5 (13%)	0	4	1
Osteosarkom	2 (5%)	2	0	0
Synovial Sarkom	2 (5%)	1	1	0
Desmoidsarkom	2 (5%)	2	0	0
Unklassifiziertes Sarkom	2 (5%)	1	1	0
Fibromyxoid Sarkom	1 (3%)	1	0	0

Tabelle 8 Differenzierungsgrad (G-Status) der Sarkompatienten

Histologie der Tumoren	n (%)	G-Status			
		G1	G2	G3	Gx
Gesamtes Patientenkollektiv	38 (100%)	2	7	20	9
Ewing Sarkom	23 (61%)	0	1	19	3
Embryonales Rhabdomyosarkom	1 (3%)	0	0	0	1
Alveolares Rhabdomyosarkom	5 (13%)	0	2	0	3
Osteosarkom	2 (5%)	0	1	0	1
Synovial Sarkom	2 (5%)	1	1	0	0
Desmoidsarkom	2 (5%)	0	0	1	1
Unklassifiziertes Sarkom	2 (5%)	0	2	0	0
Fibromyxoid Sarkom	1 (3%)	1	0	0	0

### 2.2.1.1 TomoTherapie der Patienten mit Sarkomen

Die Indikation zur RT wurde bei allen Patienten individuell abhängig von Alter, Entität, anatomischer Lokalisation des Tumors, Tumorstadium und Möglichkeit der chirurgischen Exstirpation gestellt. Alle 38 Patienten erhielten fünf Fraktionen pro Woche mit einer medianen Einzeldosis von 2 Gy (1,8-2,27 Gy) und einer medianen Gesamtdosis von 54 Gy (40,5-66,0 Gy). Bei 26 Behandlungen (68%) wurde ein SIB in die Behandlung inkludiert. Die mediane Anzahl an Behandlungsfractionen betrug 25 Fraktionen (10-30 Fraktionen) mit einer medianen Bestrahlungszeit von 8,4 Minuten (3,5-34,8 Minuten).

Patienten mit einem Ewing Sarkom (n=23) erhielten eine mediane Gesamtdosis von 54 Gy (18-60 Gy) und eine mediane Einzeldosis von 2 Gy (1,5-2,27 Gy). Detailliertere Informationen zur RT bei Ewing Sarkomen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit Ewing Sarkom

<b>Ewing Sarkom (n=23)</b>	<b>Gebiet</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Gesamtdosis (Gy)</b>	<b>Einzeldosis (Gy)</b>
Single-target RT (n=9)	Kopf und Hals (n=1)	Halswirbelkörper	54,0	2,0
		Extremitäten (n=2)	Untere Extremitäten (n=1)	45,0
	Obere Extremitäten (n=1)		54,0	2,0
	Thorax (n=2)		Knöcherner Hemithorax (n=1)	54,0
		Pleura inkl. Mediastinum (n=1)	60,0	2,0
	Pelvis (n=4)	Os Ilium inkl. Gelenke (n=2)	57,7 (56,0-59,4)	2,1 (2,0-2,2)
		Os Coccygeum (n=1)	54,0	2,0
		Os Sacrum (n=1)	45,0	1,8
	Multi-target RT (n=14)	Kopf und Hals (n=1)	Schädelkalotte	39,6
Extremitäten (n=8)			Untere Extremitäten (n=6)	56,7 (46,0-60,0)
		Obere Extremitäten (n=2)	45,0	1,9 (1,8-2,0)
		Thorax (n=14)	Lungenmetastasen (n=11)	18,4 (15,0-46,0)
Knöcherner Hemithorax inkl. Pleura (n=3)			50,0 (40,5-54,0)	2,0 (1,8-2,27)
Brustwirbelkörper (n=3)			50,0 (46,0-50,0)	2,0
Abdomen/Pelvis (n=9)		Knöchernes Becken (n=6)	52,5 (45,0-60,0)	2,0 (1,8-2,2)
		Lendenwirbelkörper (n=2)	48,0 (46,0-50,0)	2,0
		Weichteile/Organe (n=2) (Niere, Gefäße, Lymphknoten)	54,0	2,0

Beide Patienten mit einem Osteosarkom bekamen einer RT mit einer medianen Gesamtdosis von 55 Gy (50-60 Gy) und Einzeldosis von 2 Gy. In Tabelle 10 sind weitere Information der RT bei Patienten mit einem Osteosarkom gelistet.

Tabelle 10 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit Osteosarkom

<b>Osteosarkom (n=2)</b>	<b>Gebiet</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Gesamtdosis (Gy)</b>	<b>Einzeldosis (Gy)</b>
Single-target RT (n=2)	Thorax (n=1)	Brustwirbelkörper	60,0	2,0
	Abdomen/Pelvis (n=1)	Os Sacrum	50,0	2,0

Alle sechs Patienten mit einem RMS (alveolar und embryonal) wurden mit einer medianen Gesamtdosis von 50 Gy (44-50 Gy) und einer medianen Einzeldosis von 2 Gy bestrahlt. Nähere Daten der RT von Patienten mit ERMS sind in Tabelle 11, und der Patienten mit einem ARMS in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 11 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit embryonalen Rhabdomyosarkom

Embryonales Rhabdomyosarkom (n=1)	Gebiet	Lokalisation	Gesamtdosis (Gy)	Einzeldosis (Gy)
Multi-target RT (n=1)	Thorax (n=1)	Lungenmetastasen	15,0	1,5
	Abdomen/Pelvis (n=1)	Blase inkl. Lymphknoten	50,0	2,0
		Os Ilium	50,0	2,0

Tabelle 12 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit alveolären Rhabdomyosarkom

Alveolares Rhabdomyosarkom (n=5)	Gebiet	Lokalisation	Gesamtdosis (Gy)	Einzeldosis (Gy)
Single-target RT (n=1)	Thorax (n=1)	Pleura, Diaphragma	50,0	2,0
Multi-target RT (n=4)	Kopf und Hals (n=3)	Lymphknoten, Nasenneben-/Oberkieferhöhlen	44,0 (44,0-50,0)	2,0
		Extremitäten (n=2)	Untere Extremitäten (n=2)	44,0
	Thorax (n=3)	Lungenmetastasen (n=1)	26,0	2,0
		Pleura inkl. Mediastinum (n=2)	47,0 (44,0-50,0)	2,0
		Brustwirbelkörper (n=1)	44,0	2,0
	Abdomen/Pelvis (n=3)	Knöchernes Becken (n=3)	44,0 (44,0-50,0)	2,0
Pankreaskopf (n=1)		44,0	2,0	

Die Patienten mit NRMS (n=7) erhielten eine mediane Gesamtdosis von 60 Gy (55-66 Gy) und eine Einzeldosis von 2 Gy. In Tabelle 13 sind weitere strahlentherapeutische Details gelistet.

Tabelle 13 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit Weichteilsarkom

Andere Weichteilsarkome* (n=7)	Gebiet	Lokalisation	Gesamtdosis (Gy)	Einzeldosis (Gy)
Single-target RT (n=6)	Kopf und Hals (n=1)	Nasenneben-/Oberkieferhöhlen, Orbita	63,0	2,1
	Extremitäten (n=4)	Untere Extremitäten (n=3)	60,0 (56,0-66,0)	2,0
		Obere Extremitäten (n=1)	54,0	2,0
	Pelvis (n=1)	Os Sacrum, Lendenwirbelkörper	60,0	2,0
Multi-target RT (n=1)	Kopf und Hals	Schädelkalotte	50,0	2,0
	Thorax	Mediastinum	50,0	2,0
	Abdomen/Pelvis	Pankreaskopf	50,0	2,0
	Extremitäten	Untere Extremitäten	50,0	2,0

\* Fibromyxoid Sarkom (n=1), Synovial Sarkom (n=2), Desmoid Sarkom (n=2), Unklassifiziertes Sarkom (n=2)

Die mediane Zeit zwischen Diagnose und Beginn der RT lag bei allen Sarkompatienten bei 4 Monaten (1-16 Monate). Die Zielvolumina waren bei 24 Patienten (63%) am Stamm bzw. im Bereich des Thorax lokalisiert, bei 21 Patienten (55%) im Abdomen und Becken, und bei 17 Patienten (45%) an den Extremitäten. Sieben Patienten (18%) erhielten die RT im Bereich des Kopf-und Halses. Die genaue Einteilung nach Lokalisation ist in Tabelle 14 zu sehen. Wurden Patienten an mehreren Arealen ( $\geq 2$  Lokalisationen) gleichzeitig bestrahlt, werden sie als mtRT Patienten definiert. In diesem Kollektiv bekamen insgesamt 20 Patienten (53%) eine mtRT. Ein Patient erhielt vier Jahre zuvor eine RT und wurde somit aufgrund eines lokalen Rezidivs eines Ewing Sarkoms erneut bestrahlt.

Tabelle 14 Bestrahlte Lokalisationen aller Sarkompatienten

Lokalisation	Histologie	Gesamt n (%)	Single-target RT n (%)	mtRT n (%)
Kopf-Hals-Bereich		<u>7 (18%)</u>		
	Ewing Sarkom	2 (5%)	1 (14%)	1 (14%)
	Alveoläres Rhabdomyosarkom	3 (8%)	0	3 (43%)
	Desmoidsarkom	1 (3%)	1 (14%)	0
	Unklassifiziertes Sarkom	1 (3%)	0	1 (14%)
Thorax		<u>23 (61%)</u>		
	Ewing Sarkom	16 (%)	2 (9%)	14 (61%)
	Alveoläres Rhabdomyosarkom	4 (%)	1 (4%)	3 (13%)
	Embryonales Rhabdomyosarkom	1 (3%)	0	1 (4%)
	Osteosarkom	1 (3%)	1 (4%)	0
	Unklassifiziertes Sarkom	1 (3%)	0	1 (4%)
Abdomen und Pelvis		<u>20 (53%)</u>		
	Ewing Sarkom	13 (34%)	4 (20%)	9 (45%)
	Alveolär Rhabdomyosarkom	3 (8%)	0	3 (15%)
	Embryonal Rhabdomyosarkom	1 (3%)	0	1 (5%)
	Osteosarkom	1 (3%)	1 (5%)	0
	Unklassifiziertes Sarkom	2 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
Extremitäten		<u>17 (45%)</u>		
	Ewing Sarkom	10 (26%)	2 (12%)	8 (47%)
	Alveolär Rhabdomyosarkom	2 (5%)	0	2 (12%)
	Synovial Sarkom	2 (5%)	2 (12%)	0
	Fibromyxoid Sarkom	1 (3%)	1 (6%)	0
	Desmoidsarkom	1 (3%)	1 (6%)	0
	Unklassifiziertes Sarkom	1 (3%)	0	1 (6%)

### 2.2.1.2 Weitere Therapien der Patienten mit Sarkomen

Von den 38 Patienten mit Sarkomen sind 30 Patienten (79%) im Verlauf ihrer Erkrankung operativ behandelt worden. Sieben Patienten (18%) bekamen eine neoadjuvante RT, um die

Tumorum volumina zu verkleinern und somit eine bessere chirurgische Entfernung der Tumormasse zu ermöglichen. Die R-Status der chirurgisch behandelten Patienten mit neoadjuvanter RT sind tabellarisch in Tabelle 15 aufgeführt. Bei 23 Patienten (61%) war eine adjuvante RT nach der Operation indiziert, die R-Status dieser Patienten sind in Tabelle 16 dargestellt. Acht Patienten (21%) erhielten eine definitive RT ohne operative Behandlung aufgrund von inoperablen Tumorlokalisationen.

Tabelle 15 Resektionsstatus operativ behandelter Sarkompatienten bei neoadjuvanter RT

Histologie	n	Resektionsstatus bei neoadjuvanter RT			
		R0	R1	R2	Rx
Ewing Sarkom (n=23)	5 (22%)	2 (40%)	-	-	3 (60%)
Rhabdomyosarkom (n=6)	1 (17%)	-	-	-	1 (100%)
Alveolär (n=5)	-	-	-	-	-
Embryonal (n=1)	1 (100%)	-	-	-	1 (100%)
Andere Weichteilsarkome (n=7) *	1 (14%)	1 (100%)	-	-	-
Osteosarkom (n=2)	-	-	-	-	-
Gesamt (n=38)	7 (18%)	3 (43%)	-	-	4 (57%)

\* Fibromyxoid Sarkom (n=1), Synovial Sarkom (n=2), Desmoid Sarkom (n=2), Unklassifiziertes Sarkom (n=2)

Tabelle 16 Resektionsstatus operativ behandelter Sarkompatienten bei adjuvanter RT

Histologie	n	Resektionsstatus bei adjuvanter RT			
		R0	R1	R2	Rx
Ewing Sarkom (n=23)	15 (65%)	7 (47%)	5 (33%)	2 (13%)	1 (7%)
Rhabdomyosarkom (n=6)	1 (17%)	1 (100%)	-	-	-
Alveolär (n=5)	1 (20%)	1 (100%)	-	-	-
Embryonal (n=1)	-	-	-	-	-
Andere Weichteilsarkome (n=7) *	5 (71%)	-	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)
Osteosarkom (n=2)	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
Gesamt (n=38)	23 (61%)	8 (35%)	7 (30%)	4 (17%)	4 (17%)

\* Fibromyxoid Sarkom (n=1), Synovial Sarkom (n=2), Desmoid Sarkom (n=2), Unklassifiziertes Sarkom (n=2)

Insgesamt wurden 37 Patienten im Verlauf Ihrer Erkrankung mittels Chemotherapie behandelt. Ein Patient mit einem Fibromyxoid Sarkom am Knie erhielt keinerlei Chemotherapie. Bei sieben Patienten mit einem Ewing Sarkom erfolgte eine standardisierte Chemotherapie nach dem Protokoll der EURO E.W.I.N.G. 99 Studie (R1-Zweig [n=3], R2-Zweig [n=2], R3-Zweig [n=1], keine weiteren Details [n=1]). Weitere 16 Patienten mit einem Ewing Sarkom waren in die EWING 2008 Studie inkludiert (R1-Zweig [n=2], R2-Zweig [n=6],

R3-Zweig [n=4], keine weiteren Details [n=4]). Eine Therapie nach dem Protokoll der CWS-*Guidance* erhielten zwölf Patienten mit RMS und NRMS (*very high risk* [n=5], *high risk* [n=3], keine weiteren Details [n=4]). Zwei Patienten mit einem Osteosarkom waren in die EURAMOS-1 Studie eingeschlossen. Die meisten Patienten (n=29 [76%]) erhielten eine simultane RCT. Nach RT erfolgte bei 17 Patienten (45%) eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation.

## **2.2.2 Patienten mit Sarkomen und single-target RT**

Von den 38 Patienten mit Sarkomen erhielten 18 Patienten eine single-target RT. Die meisten Patienten (n=8 [44%]) hatten bei der Diagnose eine Erkrankung im Stadium IV, zwei Patienten (11%) befanden sich im Stadium III und fünf Patienten (28%) im Stadium II. Bei drei Patienten (17%) war die Behandlungsabsicht palliativmedizinisch, alle anderen Patienten (n=15 [83%]) wurden kurativ behandelt. Zu dem Kollektiv mit single-target RT zählen neun Patienten mit Ewing Sarkom, zwei Patienten mit Osteosarkom, ein Patient mit ARMS und sechs Patienten mit weiteren Weichteilsarkomen (Desmoid Sarkom [n=2], Synovial Sarkom [n=2], Fibromyxoid Sarkom [n=1], unklassifiziertes Sarkom [n=1]).

Bei 56% der Patienten (n=10) war die Indikation zu einer RT aufgrund einer Primärerkrankung gestellt worden. Beide Osteosarkom-Patienten, drei Patienten mit Ewing Sarkomen und drei Patienten mit anderen Weichteilsarkomen (Desmoid Sarkom [n=2] und Fibromyxoid Sarkom [n=1]) wurden wegen Rezidiven behandelt (n=8 [44%]). Fünf dieser Patienten hatten Lokalrezidive. Drei Patienten erhielten eine RT aufgrund einer systemischen Rezidiv-Erkrankung, darunter ein Patient mit einer Wirbelmetastase eines Osteosarkoms und zwei Patienten mit pulmonal metastasierten Ewing Sarkom und einer knöchernen Metastase im Os Ilium. Die mediane Gesamtdosis aller Patienten in diesem Kollektiv betrug 54 Gy (45-66 Gy) mit einer medianen Einzeldosis von 2 Gy (1,8-2,1 Gy) Weitere Details zur RT sind entsprechend der verschiedenen Entitäten für Patienten mit einem Ewing Sarkom in Tabelle 9, für Patienten mit einem Osteosarkom in Tabelle 10, in Tabelle 12 für das ARMS und Tabelle 13 für NRMS dargestellt. Die mediane Zeit vom Zeitpunkt der Diagnose bis zur RT betrug vier Monate (1-15 Monate) mit einem medianen *Follow-up* nach RT von 29,7 Monaten (0-104,5 Monate).

Fast alle Patienten (n=17 [94%]) erhielten initial eine Chemotherapie. Zehn Patienten (56%) hatten eine simultane RCT. Zwei Patienten (11%) bekamen im weiteren Verlauf nach RT eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation.

### 2.2.3 Patienten mit Sarkomen und multi-target RT

Es wurden 20 Sarkompatienten mit mtRT und kurativer Intention behandelt. Alle Patienten hatten eine Erkrankung im Stadium IV. Die meisten Patienten (n=18 [90%]) erhielten mtRT für eine Ersterkrankung, bei zwei Patienten (10%) wurde die Indikation zur RT allerdings aufgrund multifokaler systemischer Rezidive eines Ewing Sarkom gestellt. Die häufigsten Sarkome waren das Ewing Sarkom (n=14), vier Patienten hatten ein ARMS und ein Patient war an einem ERMS erkrankt. Ein weiterer Patient hatte die Diagnose eines unklassifizierten Sarkoms. Eine Übersicht der einzelnen Entitäten wird in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17 Histologie der Patienten mit Sarkomen und mtRT

Histologie der Sarkome	n (%)
Gesamtkollektiv	20 (100%)
Ewing Sarkom	14 (70%)
Alveoläres Rhabdomyosarkom	4 (20%)
Embryonales Rhabdomyosarkom	1 (5%)
Unklassifiziertes Sarkom	1 (5%)

Die mediane Zeit vom Zeitpunkt der Diagnose bis zur RT betrug vier Monate (3-16 Monate) mit einem medianen *Follow-up* nach RT von 26,4 Monaten (0,1-73,4 Monate). Alle Patienten erhielten eine initiale Chemotherapie, wobei 19 Patienten (95%) zudem eine begleitende RCT hatten. Die RT wurde mit einer medianen Dosis von 54 Gy (40,5-60,0 Gy) und einer medianen Einzeldosis von 2 Gy (1,80-2,27 Gy) durchgeführt. Weitere Einzelheiten zur Dosis und Lokalisation können entsprechend der verschiedenen Entitäten in der Tabelle 9 für das Ewing Sarkom, Tabelle 10 für das Osteosarkom, Tabelle 11 für das ERMS und Tabelle 12 für das ARMS ,sowie Tabelle 13 für weitere Weichteilsarkome entnommen werden.

### 2.2.4 Patienten mit anderen Malignitäten

Das mediane Alter der Patienten mit anderen Malignitäten (n=5) lag bei 19 Jahren (18-19 Jahre). Vier Patienten (80%) waren männlich und ein Patient war (20%) weiblich. Vier Patienten (80%) hatten eine fortgeschrittene Tumorerkrankung im Stadium IV zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Ein Patient (20%) hatte eine Erkrankung m Tumorstadium III. In Tabelle 18 sind die verschiedenen Entitäten von den fünf Patienten mit weiteren Malignitäten tabellarisch aufgeführt. Des Weiteren kann der Tabelle 18 die Tumorausdehnung (T-Status) nach der TNM-Klassifikation entnommen werden.

Tabelle 18 Histologie und Tumorausdehnung (T-Status) nach TNM-Klassifikation der Patienten mit anderen Malignitäten

Histologie der Tumoren	n (%)	T-Status			
		T1	T2	T3	Tx
Medulloblastom	2 (40%)	-	-	-	-
Plattenepithelkarzinom	1 (20%)	0	0	1	0
Chorionkarzinom	1 (20%)	0	0	0	1
Hodgkin-Lymphom	1 (20%)	0	0	0	1

In Tabelle 19 wird der Lymphknotenbefall (N-Status) und in Tabelle 20 die Metastasierung (M-Status) der jeweiligen Entitäten zusammengefasst. Die einzige RT mit palliativer Intention war, die eines Patienten mit diagnostizierten Chorionkarzinom, welcher aufgrund von zerebralen Metastasen bestrahlt wurde.

Tabelle 19 Lymphknotenbefall (N-Status) nach TNM-Klassifikation der Patienten mit anderen Malignitäten

Histologie der Tumoren	n (%)	N-Status		
		N0	N1	Nx
Medulloblastom	2 (40%)	2	0	0
Plattenepithelkarzinom	1 (20%)	0	1	0
Chorionkarzinom	1 (20%)	0	1	0
Hodgkin-Lymphom	1 (20%)	0	1	0

Tabelle 20 Metastasen-Status (M-Status) nach TNM-Klassifikation der Patienten mit anderen Malignitäten

Histologie der Tumoren	n (%)	M-Status		
		M0	M1	Mx
Medulloblastom	2 (40%)	2	0	0
Plattenepithelkarzinom	1 (20%)	1	0	0
Chorionkarzinom	1 (20%)	0	1	0
Hodgkin-Lymphom	1 (20%)	0	1	0

### 2.2.4.1 TomoTherapie der Patienten mit anderen Malignitäten

Die Indikation zur RT wurde auch hier bei allen Patienten individuell abhängig von Alter, Entität, anatomischer Lokalisation des Tumors, Tumorstadium und Möglichkeit der chirurgischen Exstirpation gestellt. Alle fünf Patienten erhielten fünf Fraktionen pro Woche mit einer medianen Einzeldosis von 2,0 Gy (1,8-4,0 Gy) und einer medianen Gesamtdosis von 54,0 Gy (19,8-70,4 Gy). Bei zwei Behandlungen (40%) wurde ein SIB in die Behandlung inkludiert. Dabei handelte es sich um die Bestrahlung eines unreifen Plattenepithelkarzinoms

der Parotis und um die palliative RT von Gehirnmetastasen eines rezidivierten Chorionkarzinoms. Die Indikation zur RT wurde bei allen weiteren Patienten (n=4 [80%]) aufgrund einer Erstdiagnose gestellt. Die mediane Anzahl an Behandlungsfraktionen innerhalb des Behandlungsplans umfasste 13 Fraktionen (10-32 Fraktionen) mit einer medianen Bestrahlungszeit von 14,7 Minuten (9,2-17,4 Minuten). Tabelle 21 führt weitere Details zu den Zielvolumina und applizierten Strahlendosen der Patienten auf. Die genaue Einteilung nach Lokalisation ist Tabelle 22 zu entnehmen. Die mediane Zeit zwischen Diagnose und Beginn der RT lag bei 1 Monat (1-6 Monate). Lediglich ein Patient in dieser Kohorte erhielt mtRT.

*Tabelle 21 Strahlentherapeutische Charakteristika der Patienten mit anderen Malignitäten*

<b>Tumorentität</b>	<b>Single-target RT/ mtRT</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Gesamtdosis (Gy)</b>	<b>Einzel dosis (Gy)</b>
Morbus Hodgkin (nodulär sklerosierend)	mtRT	Lymphknoten (zervikal, supraclavikulär, mediastinal, intrapulmonal, Milz)	19,8	1,8
<b>Medulloblastom</b>	Single-target RT	Neuroachse (Gehirn, Rückenmark)	54,0	1,8
	Single-target RT	Neuroachse (Gehirn, Rückenmark)	54,0	1,8
<b>Unreifes Plattenepithelkarzinom</b>	Single-target RT	Parotis inkl. Lymphabflusswege	70,4	2,0
<b>Chorionkarzinom</b>	Single-target RT	Gehirnmetastasen	40,0	4,0

*Tabelle 22 Bestrahlte Lokalisationen der Patienten mit anderen Malignitäten*

<b>Tumorlokalisierung</b>	<b>Entität</b>	<b>n (%)</b>
<b>Kopf-Hals-Bereich</b>		<u>5 (100%)</u>
	Medulloblastom	2 (40%)
	Morbus Hodgkin	1 (20%)
	Chorionkarzinom	1 (20%)
	Plattenepithelkarzinom	1 (20%)
<b>Thorax</b>		<u>3 (60%)</u>
	Medulloblastom	2 (40%)
	Morbus Hodgkin	1 (20%)
<b>Abdomen und Pelvis</b>		<u>1 (20%)</u>
	Morbus Hodgkin	1 (20%)

### 2.2.4.2 Weitere Therapien der Patienten mit anderen Malignitäten

Alle Patienten wurden initial vor RT mit einer Chemotherapie behandelt. Zusätzlich erhielten vier Patienten (80%) eine simultane RCT und operative Behandlung der Tumorerkrankungen. Bei diesen vier Patienten wurde die RT adjuvant durchgeführt. Lediglich ein Patient mit Morbus Hodgkin hatte eine definitive RT ohne chirurgische Intervention oder simultaner RCT. Bei keinem der Patienten erfolgte eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation. Eine Übersicht der weiteren Therapiestrategien ist in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23 Übersicht weiterer Therapien bei Patienten mit anderen Malignitäten

Histologie der Tumoren	n (%)	Chemotherapie		Operation		RT
		vor RT	simultane RCT	ja/nein	R-Status	(neo)adjuvant/definitiv
Medulloblastom	2 (40%)	ja	ja	ja	2	adjuvant
		ja	ja	ja	0	adjuvant
Plattenepithelkarzinom	1 (20%)	ja	ja	ja	1	adjuvant
Chorionkarzinom	1 (20%)	ja	ja	ja	2	adjuvant
Morbus Hodgkin Lymphom	1 (20%)	ja	nein	nein	-	definitiv

### 2.3 Statistische Auswertung

Alle Datenanalysen wurden mit Hilfe der SPSS Statistiksoftware (Version 24.0) und mit dem Programm „Excel“ (Version 16.15) durchgeführt. Die biographischen und prätherapeutischen Daten wurden deskriptiv ausgewertet. Die prozentualen Häufigkeiten beziehen sich dabei auf das Gesamtkollektiv oder die jeweilige Subgruppe und ist jeweils angegeben. Errechnete P-Werte von  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet. Um den Zusammenhang zwischen verschiedenen klinischen Behandlungscharakteristika und der aufgetretenen Toxizität zu testen, wurde eine univariate Analyse durchgeführt. Dabei wurden nur eine Toxizität  $\geq 3$  Grad nach CTCAE berücksichtigt. Zudem wurde der nicht-parametrischen Mann-Whitney Test für quantitative Variablen und den exakter Fisher Test für qualitative Variablen genutzt. Ermittelte Toxizität  $< 3$  Grad nach CTCAE wurde lediglich deskriptiv nach Häufigkeit ausgewertet.

Für das *Outcome* wurden das *Follow-up* als Nachsorge, das OS und Progressionsfreie-Überleben (PFS) der Patienten analysiert. Das *Follow-up* ist dabei als der Zeitraum von erfolgter RT bis zum Datum des letzten Kontakts definiert. Das OS inkludiert in dieser Studie

zwar jegliche Todesfälle, allerdings sind nur tumorabhängige Todesfälle der Patienten bekannt. Das PFS ist als der Zeitraum bis zum erstmaligen Auftreten von Rezidiven, lokal oder systemisch, nach RT definiert. Mittels Kaplan-Meier-Methode erfolgten Schätzungen des OS und des PFS. Der Log-Rank-Test wurde zum Vergleich der Überlebenskurven verwendet. Die Ereignisse sind im Zeitverlauf mittels Überlebenskurven dargestellt.

## 3 Ergebnisse

Thema dieser Dissertationsschrift ist das Überleben und die auftretenden Nebenwirkungen nach einer TomoTherapie bei kindlichen Tumorerkrankungen.

Die folgenden Kapitel beschreiben zunächst die Ergebnisse der Überlebensanalysen des gesamten Patientenkollektives, speziell der Patienten mit Sarkomen separiert nach single-target RT und mtRT, sowie abschließend der Patienten mit anderen Malignitäten.

Nach Veranschaulichung des Outcomes werden die aufgetretenen Nebenwirkungen der RT aufgeführt, wiederum im stetigen Vergleich zwischen mtRT und single-target RT und gesondert der Patienten mit anderen Malignitäten.

Ein Großteil der Daten von den Patienten mit Sarkomen wurden bereits in *Salfelder MA, Kessel KA, Thiel U, Burdach S, Kampfer S, Combs SE. Prospective evaluation of multitarget treatment of pediatric patients with helical intensity-modulated radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2020;196(12):1103-1115* (Salfelder, Kessel et al. 2020) veröffentlicht.

### 3.1 Outcome

Durch schnelles Tumorwachstum und das häufig bei Diagnosestellung bereits multifokale Tumorstadium, stellte die aggressive RT für viele die einzige Chance auf Heilung dar. Da in dieser Dissertationsschrift verschiedenste Entitäten an unterschiedlichsten Lokalisationen inkludiert sind, ist es von Vorteil das Outcome der einzelnen Patientengruppen differenziert zu betrachten. Nachdem bereits zwischen den großen Patientengruppen der Patienten mit Sarkomen und anderen Malignitäten unterschieden wurde, fokussiert sich die Ausarbeitung der Überlebens- und Progressionsdaten darüber hinaus auf die Differenzierung von Patienten nach single-target RT oder mtRT. Dabei wird vor allem auch auf die einzelnen Entitäten, sowie Primär- und Rezidiv-Erkrankung eingegangen.

#### 3.1.1 Outcome aller Patienten mit Sarkomen

Das mediane *Follow-up* aller Patienten mit Sarkomen nach RT betrug 29,7 Monate (95% Konfidenzintervall (KI): 15,3-48,2 Monate). Das Fünf-Jahres-Überleben aller Patienten mit Sarkomen betrug 55,2%  $\pm$  9,5%, siehe auch Abbildung 3. Abbildung 4 veranschaulicht das mittlere PFS von 54,9 Monaten (95%-KI: 38,9-71,1 Monaten [Median wurde nicht erreicht]).

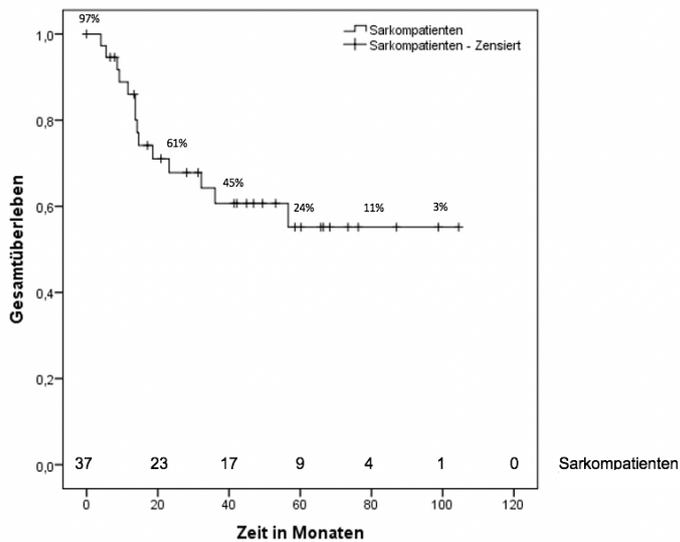


Abbildung 3 Kaplan-Maier-Schätzer des Gesamtüberlebens (OS) aller Sarkompatienten

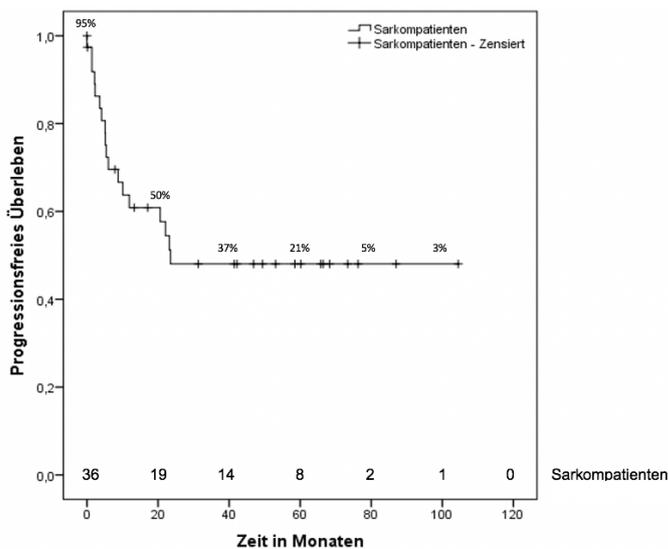


Abbildung 4 Kaplan-Maier-Schätzer des Progressionsfreien-Überlebens (PFS) aller Sarkompatienten

Abbildung 5 führt nochmals die Kaplan-Maier-Schätzer für das OS aller Patienten mit Sarkomen je nach Behandlungsstrategie, single-target RT oder mtRT, auf. Das Fünf-Jahres-Überleben aller Patienten mit mtRT (n=20) betrug dabei 37,1% ± 13,2%, während Patienten mit single-target RT (n=18) eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 75% ± 10,8% hatten. Abbildung 6 zeigt die PFS beider Gruppen im Vergleich. Patienten mit single-target RT hatten ein mittleres PFS von 69,5 Monaten (95%-KI: 47,0-92,0 Monate [Median wurde nicht erreicht]). Das mittlere PFS aller mit mtRT behandelten Patienten betrug 20,6 Monate (95%-KI: 0-42,1 Monate [Median

wurde nicht erreicht]). Aufgrund der hohen Zensur ergab sich dennoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen, sowohl bei dem OS ( $p=0,076$ ) als auch bei dem PFS ( $p=0,111$ ). In Tabelle 24 sind *Follow-up* und Überlebensdaten aller Patienten mit Sarkomen sowie nach Entitäten differenziert dargestellt.

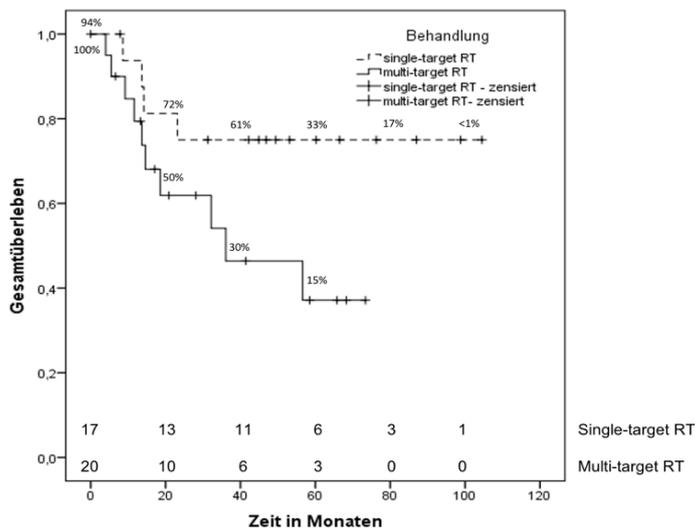


Abbildung 5 Gesamtüberleben (OS) aller Sarkompatienten je nach Behandlung, single-target RT oder multi-target RT (mtRT)

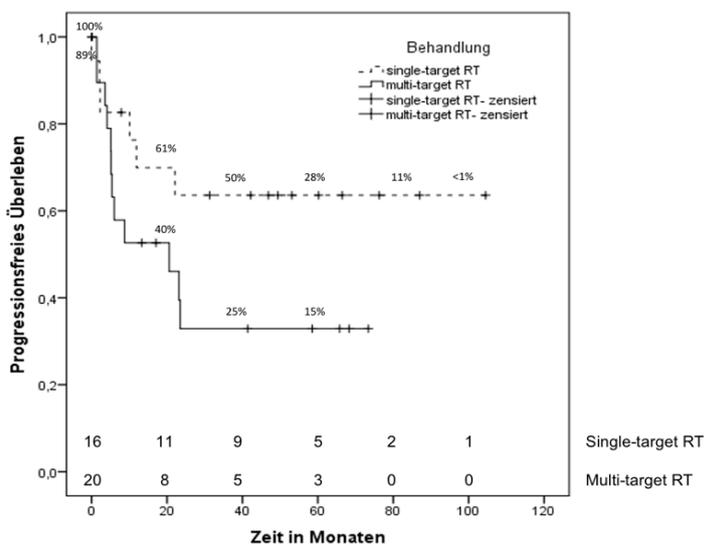


Abbildung 6 Progressionsfreies-Überleben (PFS) aller Sarkompatienten je nach Behandlung, single-target RT oder multi-target RT (mtRT)

Tabelle 24 Follow-up und Überlebensdaten aller Patienten mit Sarkomen

Histologie	n (%)	Medianes Follow-up	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies-Überleben (PFS)
Gesamtkollektiv	38 (100%)	29,7 Monate (95%-KI: 15,3-48,2)	5-Jahres-Überleben: 55,2% ± 9,5%	Mittleres PFS: 54,9 Monate (95%-KI: 38,9-71,1 Monate) <i>Median wurde nicht erreicht</i>
Ewing Sarkom	23 (61%)	28,1 Monate (95%-KI: 0,1-104,5)	5-Jahres-Überleben: 58,2% ± 13,7% Mittleres OS: 71,7 Monate (95%-KI: 52,2-91,2) <i>Median wurde nicht erreicht</i>	Mittleres PFS: 63,1 Monate (95%-KI: 42,3-83,7) <i>Median wurde nicht erreicht</i>
Rhabdomyosarkom	6 (16%)	14,2 Monate (95%-KI: 5,2-73,4)	5-Jahres-Überleben: 16,7% ± 15,2% Mittleres OS: 26 Monate (95%-KI: 7,4-44,7) Medianes OS: 13,7 Monate (95%-KI: 2,4-24,9)	Mittleres PFS: 20,8 Monate (95%-KI: 1,3-40,2) Medianes PFS: 8,8 Monate (95%-KI: 2,9-14,6)
Weitere Weichteilsarkome*	7 (18%)	44,9 Monate (95%-KI: 0-98,8)	5-Jahres-Überleben: 83,3% ± 15,2% Mittleres OS: 87,7 Monate (95%-KI: 67,8-107,5) <i>Median wurde nicht erreicht</i>	Mittleres PFS: 49,4 Monate (95%-KI: 18,9-79,8) <i>Median wurde nicht erreicht</i>
Osteosarkom	2 (5%)	41,8 Monate (95%-KI: 7,4-76,3)	Mittleres OS: 42,4 Monate (95%-KI: 0-89,3)	Mittleres PFS: 39,3 Monate (95%-KI: 0-90,5)

\* Fibromyxoid Sarkom (n=1), Synovial Sarkom (n=2), Desmoid Sarkom (n=2), Unklassifiziertes Sarkom (n=2)

### 3.1.2 Outcome der Patienten mit Sarkomen und single-target RT

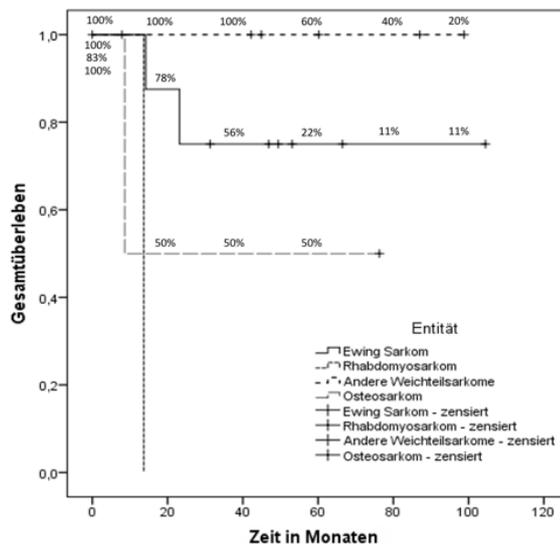
Alle Patienten mit single-target RT hatten ein mittleres OS von 82,1 Monaten (95%-KI: 63,1-101,2 Monate [Median wurde nicht erreicht]) und ein Fünf-Jahres Überleben von 75% ± 10,8%. Das *Follow-up* der einzelnen Entitäten ist in Tabelle 25 aufgezeigt. Die von der Entität abhängigen OS-Raten sind in Abbildung 7 dargestellt. Patienten mit einem Ewing Sarkom (n=9) hatten ein Fünf-Jahres-Überleben von 75% ± 15,3%. Sechs der Patienten mit Ewing Sarkomen erhielten eine single-Target RT für eine Primärerkrankung, von denen ein Patient nach 23,2 Monaten verstarb. Von den drei Patienten mit Rezidiven eines Ewing Sarkoms, hatte ein Patient ein OS von 14,2 Monaten. Das OS eines Patienten mit einer Ersterkrankung eines ARMS betrug 13,7 Monate. Alle Patienten mit NRMS-Weichteilsarkomen waren zum

Zeitpunkt der Auswertung dieser Studie noch am Leben. Die mittlere Überlebenszeit beider Patienten mit Osteosarkom-Rezidiven betrug 42 Monate (95%-KI: 0-89,3 Monate).

Tabelle 25 Medianes Follow-up der Patienten mit Sarkomen nach single-target RT

Histologie	n (%)	Medianes Follow-up
Gesamtpatienten	18 (100%)	45,9 Monaten (0-104,5 Monate)
Ewing Sarkom	9 (50%)	46,9 Monate (7,9-104,5 Monate)
Rhabdomyosarkom (alveolär)	1 (6%)	10,4 Monate
Weitere Weichteilsarkome*	6 (33%)	52,6 Monate (0-98,8 Monate)
Osteosarkom	2 (11%)	41,8 Monate (7,4-76,3 Monate)

\* Fibromyxoid Sarkom (n=1), Synovial Sarkom (n=2), Desmoid Sarkom (n=2), Unklassifiziertes Sarkom (n=1)

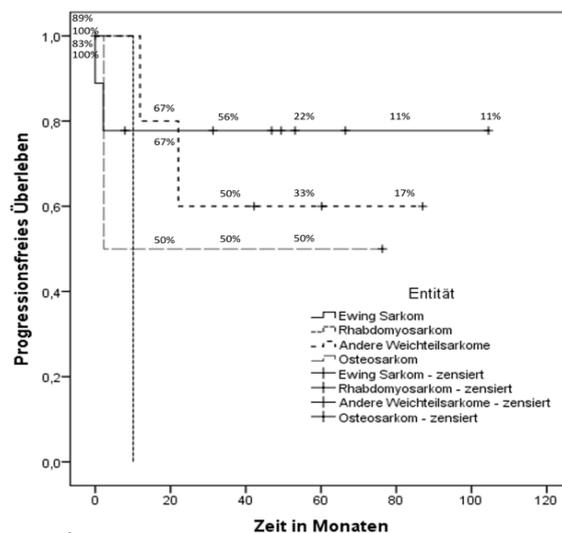


Zeit in Monaten	0	20	40	60	80	100
Ewing Sarkom	9	7	5	2	1	1
Rhabdomyosarkom	1	0	0	0	0	0
Andere Weichteilsarkome	5	5	5	3	2	1
Osteosarkom	2	1	1	1	0	0

Abbildung 7 Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens (OS) der Patienten mit single-target RT differenziert nach Entität

Die PFS-Raten aller Patienten mit single-target RT in Abhängigkeit von der Entität sind in Abbildung 8 dargestellt. Das mittlere PFS der Patienten mit Ewing Sarkomen (n=9) betrug 81,5 Monate (95%-KI: 53,4-109,6 Monate). Unterschieden nach primärer und rezidivierender Erkrankung wiesen Patienten mit einer Ersterkrankung eines Ewing Sarkoms (n=6) ein mittleres PFS von 55,4 Monaten (95%-KI: 35,5-75,2 Monate) auf, wobei ein Patient trotz RT stetigen Progress zeigte (17%). Patienten mit rezidivierendem Ewing Sarkomen (n=3) hatten

ein mittleres PFS von 70,3 Monaten (95%-KI: 15,7-124,9 Monate), auch dort erkrankte ein Patient nach 2,1 Monaten an einem weiteren Lokalrezidiv (33%). Ein Patient mit einer Ersterkrankung eines ARMS zeigte ein PFS von 101 Monaten. Alle Patienten mit anderen Weichteilsarkomen hatten ein mittleres PFS von 49,4 Monaten (95%-KI: 18,9-79,8 Monate), wobei zwei Patienten einen Progress nach jeweils 22,1 Monaten und 11,9 Monaten zeigten. Patienten mit einer Ersterkrankung eines NRMS-Weichteilsarkom (n=3) hatten ein mittleres PFS von 65,3 Monaten (95%-KI: 30,7-99,9 Monate) und Patienten mit rezidivierender Erkrankung ein mittleres PFS von 27 Monaten (95%-KI: 6-48 Monate). Das mittlere PFS beider Osteosarkom-Patienten betrug 39,3 Monate (95%-KI: 0-90,5 Monate), wobei ein Patient nach 2,1 Monaten bereits einen Progress zeigte.



Zeit in Monaten	Zeit in Monaten					
	0	20	40	60	80	100
Ewing Sarkom	8	6	5	2	1	1
Rhabdomyosarkom	1	0	0	0	0	0
Andere Weichteilsarkome	5	4	3	2	1	0
Osteosarkom	2	1	1	1	0	0

Abbildung 8 Kaplan-Meier-Schätzer des Progressionsfreien-Überlebens (PFS) der Patienten mit single-target RT differenziert nach Entität

### 3.1.3 Outcome der Patienten mit Sarkomen und multi-target RT

Das mediane OS aller mtRT-Patienten betrug 36,1 Monate (95%-KI 0,0-74,6 Monate) mit einem Fünf-Jahres Überleben von 37,1% ± 13,2%, siehe Abbildung 5. In Tabelle 26 ist das *Follow-up* der einzelnen Entitäten gelistet. Das OS der Patienten mit mtRT für eine Ersterkrankung sind in Abbildung 9 differenziert nach den einzelnen Entitäten dargestellt. Patienten mit einer multifokalen Ersterkrankung eines Ewing Sarkoms (n=12) hatten ein Fünf-Jahres-Überleben von 55,6% ± 18,7%. Das OS eines Patienten mit rezidierten multifokalen Ewing Sarkom betrug 13,7 Monate. Ein anderer Patient musste aufgrund eines *loss in Follow-up* in der Nachbeobachtung zensiert werden. Die Gesamtzahl der mit mtRT behandelten Ewing Sarkom Patienten hatte ein Fünf-Jahres-Überleben von 51,1% ± 17,8%. Bei Patienten mit einer Primärerkrankung eines RMS (n=5) lag das Fünf-Jahres-Überleben bei 20% ± 17,9%. Ein Patient mit einem nicht klassifizierten Weichteilsarkom zeigte ein OS von 32,2 Monaten.

Tabelle 26 Medianes Follow-up der Patienten mit Sarkomen nach multi-target RT

Histologie	n (%)	Medianes Follow-up
Gesamtpatienten	20 (100%)	26,4 Monaten (0,1-73,4 Monate)
Ewing Sarkom	14 (70%)	19 Monate (0,1-68,3 Monate)
Rhabdomyosarkom*	5 (25%)	17,9 Monate (5,2-73,4 Monate)
Unklassifiziertes Sarkom	1 (5%)	26,4 Monate

\*alveolär (n=4), embryonal (n=1)

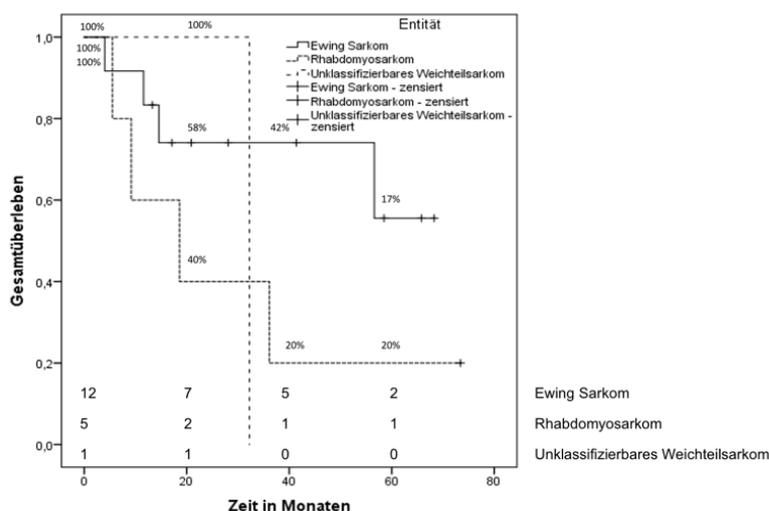


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens (OS) der Patienten mit mtRT und Ersterkrankung differenziert nach Entität

Die nach der Entität differenzierte PFS für Patienten mit einer Ersterkrankungen sind in Abbildung 10 dargestellt. Patienten mit Ersterkrankung eines Ewing Sarkoms (n=12) hatten eine mittleres PFS von 39,7 Monaten (95%-KI 21,7-57,6 Monate). Fünf dieser Patienten (42%) zeigten dabei einen Tumorprogress. Die Patienten mit einer Rezidiv-Erkrankung eines Ewing Sarkoms (n=2) hatten jeweils einen Progress nach 1,4 Monaten bzw. 6 Monaten. Vier Patienten (80%) mit RMS wiesen nach RT einen Progress mit einem mittleren PFS von 22,9 Monaten (95%-KI 0-45,8 Monate) auf. Ein Patient mit einem unklassifizierten Weichteilsarkom hatte ein PFS von 1,4 Monaten.

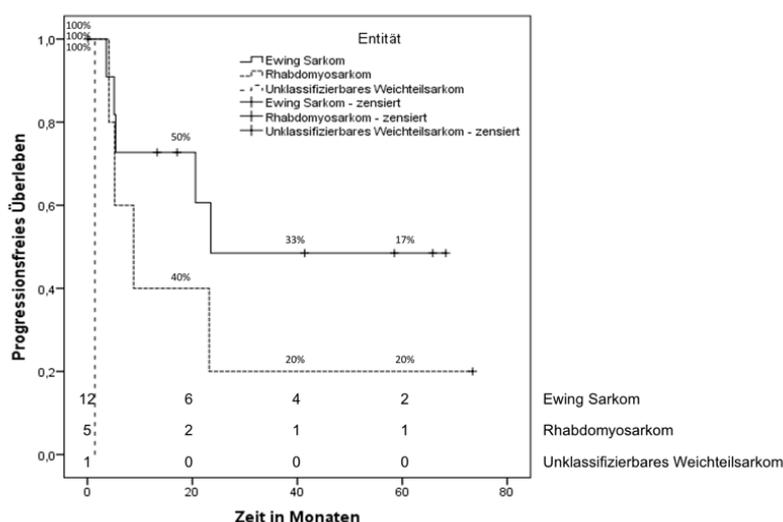


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Schätzer des Progressionsfreien-Überlebens (PFS) der Patienten mit mtRT und Ersterkrankung differenziert nach Entität

### 3.1.4 Outcome der Patienten mit anderen Malignitäten

Das mediane *Follow-up* aller Patienten mit anderen Malignitäten (n=5) lag bei 25,2 Monaten (0-110,8 Monate). Die genauen *Follow-up* Daten der einzelnen Entitäten sind in Tabelle 27 aufgeführt.

Tabelle 27 Medianes *Follow-up* der Patienten mit anderen Malignitäten

Histologie	n (%)	Medianes <i>Follow-up</i>
Gesamtpatienten	5 (100%)	25,2 Monaten (0-110,8 Monate)
Medulloblastom	2 (40%)	41,7 Monate (25,2-58,3 Monate)
Chorionkarzinom	1 (20%)	0 Monate
Morbus Hodgkin	1 (20%)	110,8 Monate
Unreifes Plattenepithelkarzinom	1 (20%)	5,5 Monate

Das OS und das PFS des Patienten mit einem multiplen metastasierten Morbus Hodgkin Lymphom lag bei 110,8 Monaten. Der Patient mit einem unreifen Plattenepithelkarzinom der Parotis hatte ein PFS von 1,4 Monaten und ein OS von 28,0 Monaten. Von den beiden Patienten mit Medulloblastomen, wies ein Patient nach 18,5 Monaten ein Progress auf und hatte ein OS von 25,2 Monaten. Der andere Patient mit Medulloblastom hatte ein PFS und OS von 58,3 Monaten. Der einzige Patient, welcher aufgrund eines multiplen metastasierten Rezidivs eines Chorionkarzinoms bestrahlt wurde, zeigte trotz RT stetigen Progress (PFS 0 Monate) und hatte ein OS von 1,7 Monaten. Tabelle 28 gibt eine Übersicht über das Überleben der Patienten mit anderen Malignitäten. In der Abbildung 11 sind die Überlebenskurve für das OS bzw. in Abbildung 12 für das PFS der einzelnen Entitäten dargestellt.

Tabelle 28 Übersicht über das Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreie-Überleben (PFS) der Patienten mit anderen Malignitäten

Histologie	n (%)	Medianes Gesamtüberleben (OS)	Medianes Progressionsfreies Überleben (PFS)
Medulloblastom	2 (40%)	58,3 Monate	58,3 Monate
		25,2 Monate	18,5 Monate
Chorionkarzinom	1 (20%)	1,7 Monate	0 Monate
Morbus Hodgkin	1 (20%)	110,8 Monate	110,8 Monate
Unreifes Plattenepithelkarzinom	1 (20%)	28,0 Monate	1,4 Monate

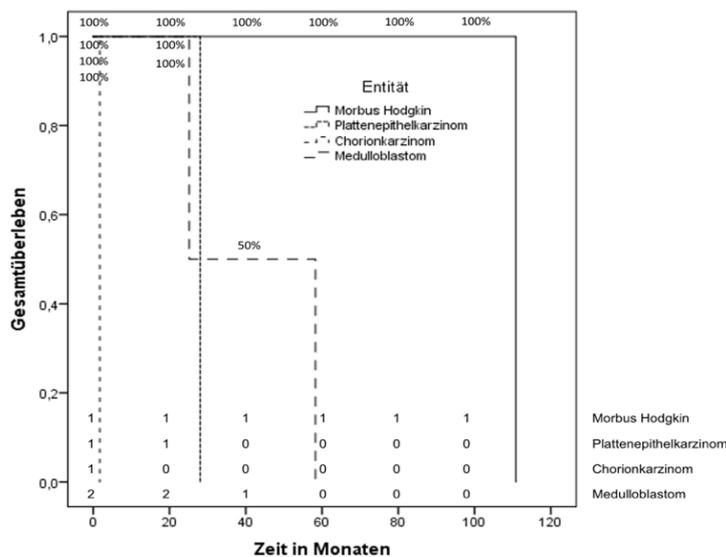


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens (OS) differenziert nach Entität

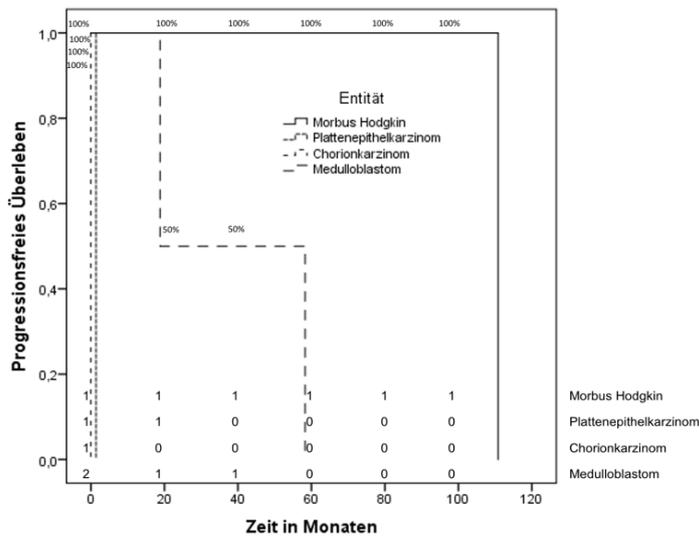


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Schätzer des Progressionsfreien-Überlebens (PFS) differenziert nach Entität

## 3.2 Toxizität

Ein weiterer Fokus dieser Dissertation liegt auf der Aufarbeitung aufgetretener Toxizität nach einer TomoTherapie. Gerade bei Kindern im heranwachsenden Alter ist eine Dokumentation möglicher Nebenwirkung ein wichtiger Bestandteil der Nachuntersuchungen. Wegen der sich stetig verbessernden Prognose und dem multimodalen Behandlungskonzept pädiatrischer Tumorerkrankungen, liegt ein weiteres Augenmerk dieser Arbeit zusätzlich auf möglichen Langzeitnebenwirkungen (>24 Monate nach RT) nach einer TomoTherapie. Genau wie im vorherigen Kapitel liegt auch in diesem Abschnitt ein besonderer Fokus auf mtRT und single-target RT bei Patienten mit Sarkomen. Den Abschluss bilden wiederum die gesondert betrachteten Patienten mit anderen Malignitäten.

### 3.2.1 Toxizität aller Patienten mit Sarkomen

Während der RT gaben 97% der Patienten (n=37) Toxizität von Grad 1 bis 2 an. Lediglich ein Patient zeigte keinerlei Nebenwirkungen. Der überwiegende Anteil der Patienten (n=27 [71%]) hatte während der RT einen KPS über 70%, sieben Patienten (18%) von 50-60%, bei vier Patienten (11%) lag der KPS <40%. Die am häufigsten während der RT aufgetretenen Nebenwirkungen waren: Hyperpigmentierung der Haut (n=19 [50%]), Fatigue (n=22 [58%]) und Radiodermatitis (n=29 [76%]). Alle Nebenwirkungen während der RT sind in Tabelle 29 aufgezählt. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) traten bei 47% (n=18) während der RT auf. Dabei gab es zwei Fälle von nicht-hämatologischer Toxizität Grad 4 während der

RT: eine Radiodermatitis und eine Mukositis. Insgesamt erkrankten 79% (n=30) Patienten an schwerer (Grad 3 oder 4) hämatologische Toxizität während RT.

Tabelle 29 Nebenwirkungen während RT aller Patienten mit Sarkomen

Toxizität	Während RT (n=38)			
	Grad 1 Absolut/ (%)	Grad 2 Absolut/ (%)	Grad 3 Absolut/ (%)	Grad 4 Absolut/ (%)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	12 (32%)	9 (24%)	2 (5%)	-
<b>Appetitlosigkeit</b>	6 (16%)	4 (11%)	1 (3%)	-
<b>Radiodermatitis</b>	13 (34%)	8 (21%)	7 (18%)	1 (3%)
<b>Mukositis</b>	5 (13%)	4 (11%)	1 (3%)	1 (3%)
<b>Dysphagie</b>	3 (8%)	4 (11%)	3 (8%)	-
<b>Diarrhoe</b>	5 (13%)	2 (5%)	1 (3%)	-
<b>Urogenitale Infektionen</b>	-	-	1 (3%)	-
<b>Schmerzen</b>	18 (47%)	2 (5%)	3 (8%)	-
<b>Hämatologische Toxizität</b>	-	-	18 (47%)	12 (32%)
<b>Dyspnoe</b>	2 (5%)	-	-	-

Innerhalb von sechs Monaten nach RT waren 33 Patienten beurteilbar. Die meisten Patienten (n=25 [76%]) zeigten weiterhin eine Hyperpigmentierung des bestrahlten Areals. Zudem hatten 20 Patienten (53%) eine Radiodermatitis von Grad 1 und 2. Der KPS lag bei 29 Patienten (88%) über 70%, vier Patienten (12%) hatten einen KPS von 50-60%. Alle akut nach RT aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 30 dargestellt. Sechs Patienten (18%) äußerten weiterhin Fatigue vom Grad 1. Schwere Nebenwirkungen kamen nach RT nur in Einzelfällen (n=9 [27%]) vor. Ein Patient mit einem multifokalen unklassifizierten Sarkom entwickelte neben einer Perikarditis mit Perikard Erguss Grad 4, auch eine Grad 4 Gastritis, sowie eine Grad 3 Enterokolitis.

Tabelle 30 Nebenwirkungen akut nach RT aller Patienten mit Sarkomen

Toxizität	Akut nach RT (n=33)			
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	Absolut/ (%)	Absolut/ (%)	Absolut/ (%)	Absolut/ (%)
<b>Appetitlosigkeit</b>	6 (18%)	2 (6%)	1 (3%)	-
<b>Riodermatitis</b>	16	4 (12%)	4 (12%)	-
<b>Mukositis</b>	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	-
<b>Dysphagie</b>	4 (12%)	-	-	-
<b>Perikarditis</b>	1 (3%)	1 (3%)	-	1 (3%)
<b>Perikarderguss</b>	-	4 (12%)	-	1 (3%)
<b>Pneumonitis</b>	3 (9%)	3 (9%)	1 (3%)	-
<b>Pleura Erguss</b>	5 (15%)	3 (9%)	-	-
<b>Enterokolitis</b>	5 (15%)	1 (3%)	1 (3%)	-
<b>Gastritis</b>	2 (6%)	-	1 (3%)	1 (3%)

In dieser Studie sind 23 Patienten hinsichtlich Spättoxizität beurteilbar gewesen. Die meisten Patienten (n=20 [87%]) hatten einen KPS von über 70%. Drei Patienten hatten einen KPS von 50-60% mehr als sechs Monate nach RT. Alle aufgetretenen Nebenwirkungen mehr als sechs Monate nach RT sind in Tabelle 31 dargestellt. Sieben Patienten (30%) zeigten weiterhin eine Hyperpigmentierung im bestrahlten Gebiet. Schwerwiegende Spättoxizität traten bei zwei Patienten (9%) auf. Ein Patient mit einem multiplen metastasierten Ewing Sarkom litt unter einer Grad 3 Dyspnoe nach einer Pneumonitis von Grad 2. Ein weiterer Patient mit einem multifokalen ARMS hatte einen Perikarderguss von Grad 3.

Tabelle 31 Spättoxizität nach einer TomoTherapie aller Patienten mit Sarkomen

Toxizität	Spät nach RT (n=23)		
	Grad 1	Grad 2	Grad 3
	Absolut/ (%)	Absolut/ (%)	Absolut/ (%)
<b>Riodermatitis</b>	3 (13%)	-	-
<b>Perikarderguss</b>	-	-	1 (4%)
<b>Pneumonitis</b>	-	1 (4%)	-
<b>Pleura Erguss</b>	2 (9%)	-	-
<b>Dyspnoe</b>	-	-	1 (4%)

Es konnten 14 Patienten bezüglich möglicher Langzeittoxizität nach einer TomoTherapie ausgewertet werden. Die mediane Nachbeobachtung betrug 59,4 Monate (28,1-104,5 Monate). Die meisten Patienten (n=13 [93%]) hatten einen KPS von  $\geq 90\%$ , ein Patient hatte langfristig ein KPS von 80%. Zwei Patienten (14%) erwähnten eine verminderte Lebensqualität ( $< 6/7$ ).

Fünf Patienten (36%) wiesen eine milde Dyspnoe auf. Zwei Patienten (14%) zeigten eine Wachstumsretardierung (unter der 3. Perzentile der Wachstumskurve). Beiden Patienten waren an einem Ewing Sarkom erkrankt und erhielten RT im Bauch- und Beckenbereich mit einer mittleren Dosis von 55 Gy (Bereich, 54-56 Gy) und einer Einzeldosis von 2 Gy. Ein weiterer Patient (7%) zeigte eine permanente Alopezie Grad 2 der Kopfhaut. Zwei Patienten (14%) hatten eine bestehende Hyperpigmentierung in der bestrahlten Körperlokalisierung.

### 3.2.2 Toxizität der Patienten mit Sarkomen und single-target RT

Es wurden 18 Patienten mit einer single-target RT behandelt. Unter Berücksichtigung der Schweregrade 1 und 2 nach CTCAE stellten die häufigsten durch RT hervorgerufenen Nebenwirkungen neu aufgetretene Fatigue (n=13 [72%]), Radiodermatitis (n=10 [56%]) und Übelkeit und Erbrechen (n=9 [50%]) dar. Zehn Patienten (56%) zeigten eine Hyperpigmentierung der Haut, elf Patienten (61%) gaben während der RT Schmerzen von Grad 1 (n=9) und Grad 2 (n=2) an. Alle Patienten hatten eine KPS von 70% während der single-target RT. Tabelle 32 listet alle schwerwiegenden ( $\geq 3$  Grad) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen, die während und akut nach der RT auftraten. Keine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen hatte eine statistisch signifikante Assoziation zu strahlentherapeutischen Behandlungsmerkmalen, siehe Tabelle 33. Bei einem Patienten (6%) wurde eine Unterbrechung der Behandlung wegen starker Schmerzen im Bauchraum erforderlich. Vier Patienten (27%) hatten schwere Toxizität akut nach RT. Wie in Tabelle 33 zu sehen, gab es auch hier keine signifikante Relation von schwerwiegender akuter Toxizität zu Behandlungscharakteristika.

Tabelle 32 Schwerwiegende ( $\geq 3$  Grad) Toxizität während und akut nach single-target RT

Toxizität	Während RT (n=18)		Akut nach RT (n=15)
	Grad 3 Absolut/ (%)	Grad 4 Absolut/ (%)	Grad 3 Absolut/ (%)
<b>Radiodermatitis</b>	4 (22%)	1 (6%)	2 (13%)
<b>Dysphagie</b>	1 (6%)	-	-
<b>Schmerzen</b>	1 (6%)	-	-
<b>Hämatologische Toxizität</b>	8 (44%)	4 (22%)	-
<b>Mukositis</b>	-	-	1 (7%)
<b>Appetitlosigkeit</b>	-	-	1 (7%)

Zwölf Patienten (67%) entwickelten während der RT hämatologische Nebenwirkungen. Bei zwei Patienten (11%) mit simultaner RCT führte eine starke Leukozytopenie zu einer Behandlungspause und Verschiebung weiterer Fraktionen ( $p=0,529$ ). Zusätzlich zeigte sich auch ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,008$ ) zwischen simultaner RCT ( $n=10$  [56%]) und schwerer Leukozytopenie während der RT. Bei keinem Patienten mit single-target RT traten gravierende Nebenwirkungen als Spättoxizität auf.

Neun Patienten (50%) konnten hinsichtlich möglicher Langzeittoxizität evaluiert werden. Das mediane *Follow-up* lag bei 53,1 Monaten (31,3-104,5 Monate). Drei Patienten (33%) wiesen eine milde Dyspnoe Grad 1 auf. Zwei Patienten (22%) zeigten eine Wachstumsretardierung (unter der 3. Perzentile der Wachstumskurve). Beiden Patienten waren an einem Ewing Sarkom erkrankt und erhielten RT im Bauch- und Beckenbereich mit einer mittleren Dosis von 55 Gy (54-56 Gy) und einer Einzeldosis von 2 Gy. Insgesamt war die Lebensqualität bei der Mehrheit der Patienten ( $n=7$  [78%]) nach der Skala von EORTC QLQ C30 unbeeinträchtigt ( $\geq 6/7$ ) und auch der allgemeine Gesundheitszustand wies bei acht Patienten (89%) mit einem KPS von  $\geq 90\%$  keine Einschränkungen auf. Zwei Patienten (22%) gaben eine geringere Lebensqualität ( $< 6/7$ ) an, wobei bei einem auch ein reduzierter Gesundheitszustand mit einem KPS von 80% nachgewiesen wurde.

Tabelle 33 P-Werte für schwerwiegende Toxizität ( $\geq 3$  Grad) bei single-target RT

Charakteristika	Radiodermatitis	Leukozytopenie	Thrombopenie	Dysphagie	Schmerz	Radiodermatitis akut
Alter	0,582	0,665	0,224	0,142	0,493	0,627
Geschlecht	0,114	0,245	1,000	1,000	1,000	1,000
Simultane RCT	0,608	0,008	1,000	1,000	1,000	1,000
Stammzelltransplantation	1,000	1,000	1,000	0,167	1,000	1,000
Lokalisation: Kopf-Hals-Bereich	0,490	0,450	1,000	0,111	1,000	1,000
Lokalisation: Thorax	0,249	0,516	1,000	1,000	1,000	1,000
Lokalisation: Abdomen	0,314	1,000	1,000	1,000	0,444	0,467
Lokalisation: Extremitäten	0,268	1,000	0,313	1,000	1,000	0,083
RT-Dauer in Minuten	0,218	0,467	0,745	0,210	0,386	0,751
Zeit zwischen Diagnose und RT (Monate)	0,081	0,579	0,271	0,845	0,242	0,809
Gesamtdosis (Gy)	0,653	0,580	0,124	0,625	0,282	0,873
Behandlungspause	0,522	0,529	1,000	0,167	0,167	1,000

### 3.2.3 Toxizität der Patienten mit Sarkomen und multi-target RT

Insgesamt wurden 20 Patienten mit mtRT behandelt. Die häufigste Toxizität der Grade 1 und 2 während RT waren Übelkeit und Erbrechen (n=12 [60%]), eine Radiodermatitis (n=11 [55%]) und Fatigue (n=9 [45%]). Neun Patienten (45%) zeigten eine Hyperpigmentierung der Haut, weitere neun Patienten (45%) äußerten Schmerzen von Grad 1. Tabelle 34 zeigt alle schweren nicht-hämatologischen Toxizität ( $\geq$ Grad 3), die während und akut nach einer RT auftraten.

Tabelle 34 Schwerwiegende ( $\geq 3$  Grad) Toxizität während und akut nach mutli-target RT

Toxizität	Während RT (n=20)		Akut nach RT (n=18)	
	Grad 3 Absolut/ (%)	Grad 4 Absolut/ (%)	Grad 3 Absolut/ (%)	Grad 4 Absolut/ (%)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	2 (10%)	-	-	-
<b>Appetitlosigkeit</b>	1 (5%)	-	-	-
<b>Radiodermatitis</b>	3 (15%)	-	2 (11%)	-
<b>Mukositis</b>	1 (5%)	1 (5%)	-	-
<b>Dysphagie</b>	2 (10%)	-	-	-
<b>Diarrhoe</b>	1 (5%)	-	-	-
<b>Urogenitale Infektionen</b>	1 (5%)	-	-	-
<b>Schmerzen</b>	2 (10%)	-	-	-
<b>Hämatologische Toxizität</b>	10 (50%)	8 (40%)	-	-
<b>Perikarditis</b>	-	-	-	1 (6%)
<b>Perikarderguss</b>	-	-	-	1 (6%)
<b>Pneumonitis</b>	-	-	1 (6%)	-
<b>Enterokolitis</b>	-	-	1 (6%)	-
<b>Gastritis</b>	-	-	1 (6%)	1 (6%)

Bei zwei Patienten (10%) verschlechterte sich der KPS während der RT auf unter 40% mit einer signifikanten Korrelation ( $p=0,044$ ) zur Dauer der RT. Die Dauer der RT korrelierte auch signifikant ( $p=0,044$ ) mit schweren Mukositiden. Dabei war die Mukositis von Grad 4 die einzige nicht-hämatologische Toxizität von Grad 4 während RT. Die meisten Patienten (n=18 [90%]) entwickelten während der mtRT schwere hämatologische Nebenwirkungen, jedoch ohne signifikanten Zusammenhang mit Behandlungscharakteristika, siehe Tabelle 35.

Bei sieben Patienten (35%) führte eine hämatologische Toxizität zu einer Unterbrechung der RT, jedoch ohne signifikante Korrelation (Leukozytopenie [ $p=1,000$ ], Thrombozytopenie

[p=0,650]). Jeder der sieben Patienten erhielt simultane RCT, Hochdosischemotherapie und wurden im Anschluss stammzelltransplantiert.

Tabelle 35 P-Werte für schwerwiegende Toxizität (≥3 Grad) bei multi-target RT

Charakteristika	KPS nach RT	Übelkeit und Erbrechen	Radiodermatitis	Leukozytopenie	Thrombopenie	Dysphagie	Muositis	Schmerz	Radiodermatitis Akut	Gastritis Akut
Alter	0,702	0,483	0,391	0,117	0,216	0,610	0,702	0,610	1,000	0,353
Geschlecht	0,189	0,189	0,074	1,000	0,179	0,479	0,189	0,189	1,000	0,471
Simultane RCT	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-
Stammzelltransplantation	1,000	1,000	0,521	0,263	1,000	1,000	1,000	1,000	0,490	0,490
Lokalisation: Kopf-Hals Bereich	0,053	0,447	0,140	1,000	1,000	0,447	0,053	0,447	1,000	0,065
Lokalisation: Thorax	0,100	1,000	0,150	1,000	0,474	1,000	0,100	1,000	1,000	1,000
Lokalisation: Abdomen	1,000	0,521	1,000	0,316	0,350	0,521	1,000	0,521	1,000	0,529
Lokalisation: Extremitäten	1,000	0,479	1,000	0,474	1,000	1,000	1,000	0,479	0,183	1,000
RT-Dauer in Minuten	0,044	0,705	0,223	1,000	0,142	0,131	0,044	0,166	0,399	0,482
Zeit zwischen Diagnose und RT (Monate)	0,144	0,550	0,265	0,332	0,794	0,550	0,144	0,144	0,375	0,554
Gesamtdosis (Gy)	0,249	0,249	0,282	0,926	0,647	0,249	0,249	0,109	0,156	0,256
Behandlungspause	1,000	0,147	0,537	1,000	0,650	0,147	1,000	0,147	0,477	1,000

Es wurden 18 Patienten hinsichtlich akuter Toxizität nach RT untersucht, wobei in acht Fällen (44%) schwere Nebenwirkungen im Bauchraum oder Thorax auftraten. Keine dieser gravierenden Nebenwirkungen wies eine signifikante Korrelation mit Behandlungscharakteristika auf, siehe Tabelle 35. Ein Patient mit einem multifokalen unklassifizierten Sarkom entwickelte innerhalb von sechs Monaten nach RT eine Gastritis Grad 4, eine Perikarditis mit Perikarderguss, sowie eine Enterokolitis von Grad 3. Eine weitere akute Gastritis Grad 3 trat bei einem Patienten mit ARMS auf. Zwei Patienten mit Ewing Sarkomen im Bereich des Rumpfes litten an einer akuten Radiodermatitis Grad 3 nach RT. Ein Patient mit einem pulmonal metastasiertem Ewing Sarkom hatte akut nach RT eine Pneumonitis von Grad 3. Zwei Grad 3 Nebenwirkungen, eine Dyspnoe und ein Perikarderguss, traten als Spättoxizität bei 12 evaluierten Patienten mit mtRT auf.

Fünf Patienten wurden auf Langzeittoxizität nach mtRT mit einem medianen *Follow-up* von 65,8 Monaten (Bereich, 28,1-73,4 Monate) untersucht. Zwei Patienten (40%) hatten eine milde

Dyspnoe Grad 1, ein weiterer Patient zeigte eine permanente Alopezie Grad 2 der Kopfhaut. Laut objektiver Skala nach EORTC QLQ C30 gab keiner der Patienten bei Nachsorgegesprächen mehr als zwei Jahre nach mtRT eine Beeinträchtigung (<6/7) der Lebensqualität an. Auch der allgemeine Gesundheitszustand war mit einem KPS >90% bei allen fünf Patienten uneingeschränkt.

### 3.2.4 Toxizität der Patienten mit anderen Malignitäten

In dieser Studie wurden fünf Patienten mit anderen Malignitäten als Sarkomen bestrahlt. Vier der Patienten erhielten single-target RT, lediglich ein Patient mit einem multifokalen Morbus Hodgkin hatte eine mtRT. Während und akut nach RT hatte keiner der evaluierten Patienten schwerwiegende (≥3 Grad) nicht-hämatologische Toxizität. Tabelle 36 listet alle aufgetretenen Nebenwirkungen während und akut nach RT tabellarisch auf.

*Tabelle 36 Nebenwirkungen während und akut nach RT bei Patienten mit anderen Malignitäten*

Toxizität	Während RT (n=5)		Akut nach RT (n=2)	
	Grad 1 Absolut/ (%)	Grad 2 Absolut/ (%)	Grad 1 Absolut/ (%)	Grad 2 Absolut/ (%)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	-	2 (40%)	-	-
<b>Fatigue</b>	-	2 (40%)	1 (50%)	-
<b>Mukositis</b>	1 (20%)	-	-	-
<b>Dysphagie</b>	2 (40%)	1 (20%)	-	-
<b>Appetitlosigkeit</b>	-	1 (20%)	-	-
<b>Radiodermatitis</b>	1 (20%)	1 (20%)	-	-
<b>Pneumonitis</b>	-	-	-	1 (50%)

Bei den meisten Patienten (n=4) lag der KPS während RT über 70%, ein Patient mit Medulloblastom hatte während RT ein KPS von 50%. Bei zwei Patienten trat schwere hämatologische Toxizität während der RT auf; ein Patient mit multifokalen Morbus Hodgkin und mtRT hatte eine Grad 3 Leukozytopenie und eines Patienten mit Medulloblastom und single-target RT eine von Grad 4.

Zusätzlich erlitt der Patient mit multiplen metastasierten Morbus Hodgkin und mtRT auch eine leichte Grad 1 Dysphagie während RT. Während RT trat bei dem Patienten mit unreifen Plattenepithelkarzinom der Parotis auch Übelkeit und Erbrechen von Grad 2 sowie eine Grad 2 Radiodermatitis auch. Des Weiteren berichtete der Patient über eine milde Grad 1 Mukositis und Fatigue von Grad 2.

Ein Patient mit Gehirnmastasen eines rezidivierten Chorionkarzinoms und single-target RT äußerte außer einer Grad 1 Dysphagie und Grad 1 Radiodermatitis keine weiteren Beschwerden während RT. Von den beiden Patienten mit Medulloblastom, hatte lediglich ein Patient während RT Übelkeit und Erbrechen, Dysphagie und Inappetenz sowie Fatigue von Grad 2. Der andere Patient zeigte keinerlei Nebenwirkungen.

Hinsichtlich akuter, spät sowie Langzeitnebenwirkungen waren zwei Patienten nach RT auswertbar. Außer einer Strahlenpneumonitis von Grad 2 des Morbus Hodgkin Patienten, zeigte ein Patient mit Medulloblastom eine leichte Fatigue von Grad 1 und Hyperpigmentierung im bestrahlten Gebiet akut nach RT. Dieser gab auch mehr als zwei Jahre nach RT auf der Skala nach EORTC QLQ C30 eine Beeinträchtigung der Lebensqualität (5/7) an, wobei keine weiteren spät und Langzeitnebenwirkungen bekannt sind. Bei beiden Patienten lag der KPS mehr als zwei Jahre nach RT über 90%.

## 4 Diskussion

Die im vorherigen Kapitel vorgestellten Überlebensdaten und Informationen über aufgetretenen Nebenwirkungen nach strahlentherapeutischer Behandlung der pädiatrischen Patienten werden nachfolgend diskutiert und in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet. Ziel ist es, aus den gewonnenen Daten Erkenntnisse über die Behandlung pädiatrischer Tumorerkrankung mittels RT, speziell mtRT zu gewinnen und diese Therapiestrategie bei besonders fortgeschrittenen Erkrankungen zu verbessern.

Bisher zeigen mehrere Studien, dass IMRT nicht nur eine effektive Behandlung darstellt, sondern aufgrund geringer Nebenwirkungen auch Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität von Tumorpatienten bietet (Yang, Wexler et al. 2013, Lopez Guerra, Marrone et al. 2014, Guo, Cui et al. 2016). Mit zusätzlicher Integration von IGRT und einer helikalen Rotation der Strahlenquelle ist zudem eine noch genauere RT und Behandlung anatomisch komplexer Tumoren möglich (Rochet, Sterzing et al. 2008).

Nichtsdestotrotz ist die Studienlage zu mtRT momentan nicht nur bei erwachsenen Krebspatienten gering (Jang, Kay et al. 2009, Kim, Kay et al. 2009, Lee, Seong et al. 2009), sondern auch bei pädiatrischen Patienten sind das Outcome und Toxizitätsraten der mtRT mittels TomoTherapie bisweilen nur wenig untersucht. Zwar wurde bereits von Fogliata, Yartsev et al. (2009) veröffentlicht, dass die TomoTherapie im Vergleich zu anderen Bestrahlungstechniken eine zufriedenstellende Behandlungsmethode für große pädiatrische Tumoren in der Nähe von OAR darstellt, jedoch ohne Fokus auf mtRT (Fogliata, Yartsev et al. 2009). Diese Dissertationsschrift ist daher eine der ersten Studien mit Schwerpunkt auf mtRT mittels einer TomoTherapie bei pädiatrischen Tumorpatienten und speziell bei Sarkomen.

In der Arbeit sind 38 Patienten mit histologisch verschiedenen Sarkomen und fünf Patienten mit weiteren Entitäten inkludiert. Zum Zeitpunkt der RT hatten die meisten Patienten eine fortgeschrittene Erkrankung im Stadium III oder IV und damit im Allgemeinen eine schlechte Überlebensprognose (Rodriguez-Galindo, Navid et al. 2008, Ladenstein, Potschger et al. 2010, Fuchs, Urla et al. 2018). Aufgrund der schlechten Prognose der meisten Patienten wurde als einzige Chance auf Heilung das Risiko einer hochtoxischen multimodalen Therapie mit RT in semi-kurativer Absicht in Kauf genommen, da diverse Studien bereits zeigen, dass eine RT besonders die Prognose von Hochrisikopatienten mit strahlenempfindlichen Ewing Sarkom und RMS optimiert (Wharam, Hanfelt et al. 1997, Dunst and Schuck 2004).

Generell wurden 20 Patienten mit Sarkomen und ein Patient mit Morbus Hodgkin mit mtRT behandelt. Eine single-target RT wurde bei 18 Patienten mit Sarkomen, zwei Patienten mit Medulloblastom, einem Patienten mit zerebralen Metastasen eines Chorionkarzinoms und bei

einem unreifen Plattenepithelkarzinom der Parotis durchgeführt. Aufgrund der in dieser Studie vorkommenden zahlreichen Entitäten in verschiedensten Lokalisationen, ist ein Vergleich des allgemeinen OS und PFS mit Überlebensdaten anderer Studien nicht sinnvoll. Das Fünf-Jahres-Überleben mit  $37,1\% \pm 13,2\%$  von allgemein metastasierten Sarkompatienten und mtRT ist dennoch beachtlich und sollte hervorgehoben werden. Speziell Patienten mit einem multifokal metastasierten Ewing Sarkom hatten in dieser Studie ein ausgezeichnetes Fünf-Jahres-Überleben von  $55,6\% \pm 18,7\%$ . Das Überleben der Patienten mit einem primär metastasierten Ewing Sarkom ist besonders vielversprechend im Vergleich zu den Überlebensdaten von Ladenstein, Potschger et al. (2010), welche ein Drei-Jahres-Überleben von nur  $34\% \pm 4\%$  veröffentlichten, sowie von Pape, Laws et al., die ein Drei-Jahres-Überleben von  $40\%$  zeigten (Pape, Laws et al. 1999, Ladenstein, Potschger et al. 2010). Auch Hamilton, Carlson et al. (2017) veröffentlichten ein ungünstiges Fünf-Jahres-Überleben von  $27\%$  bei Patienten mit metastasierten Ewing Sarkom, welches unser bereits erwähntes Fünf-Jahres-Überleben von  $55,6\% \pm 18,7\%$  bei Patienten mit einem multifokalen Ewing Sarkom zusätzlich hervorhebt (Hamilton, Carlson et al. 2017).

In Folge der geringen Anzahl von Patienten mit einem rezidierten Ewing Sarkom ( $n=5$ ) und metastasierten RMS ( $n=5$ ) ist der Vergleich mit Überlebensraten anderer Studien nicht besonders aussagekräftig. Mit einem Fünf-Jahres-Überleben von  $48\%$  publizierte Bacci et al. (2003) und  $30\%$  Leavey et al., (2008) in ihren Studien eine insgesamt schlechte Prognose von Patienten mit einem rezidierten Ewing Sarkom (Bacci, Ferrari et al. 2003, Leavey, Mascarenhas et al. 2008). Bei drei Patienten mit rezidierten Ewing Sarkoms in dieser Dissertation lag das mittlere OS allerdings bei erstaunlichen  $59,3$  Monaten (95%-KI:  $0-121,9$  Monate) nach single-target RT. Ein weiterer Patient hatte allerdings nur ein OS von  $13,7$  Monaten nach mtRT eines multifokal rezidierten Ewing Sarkoms.

Patienten mit metastasierten RMS wiesen in dieser Studie ein verhältnismäßig gutes Fünf-Jahres-Überleben von  $20\% \pm 17,9\%$  auf, verglichen mit den veröffentlichten Daten von Rudzinski et al. (2017), die ein ungefähres OS von  $20-40\%$  angaben, und Breneman et al., welche ein Drei-Jahres-Überleben von Patienten mit metastasierten RMS von nur  $39\%$  (95%-KI:  $30\%-48\%$ ) erwähnten (Breneman, Lyden et al. 2003, Rudzinski, Anderson et al. 2017).

Hinsichtlich lokaler Erkrankung hatten Patienten mit single-target RT insgesamt ein Fünf-Jahres-Überleben von  $75\% \pm 10,8\%$  und schlossen vor allem Patienten mit einem Ewing Sarkom ( $n=9$ ) und NRMS ( $n=6$ ) ein. Diese Überlebensraten sind akzeptabel verglichen zu Publikationen von Spunt, Skapek et al. (2008) und Williams, Fernandez-Pineda et al. (2016), die beide je nach Risikoprofil Fünf-Jahres-Überleben von  $50\%$  bis  $90\%$  beim lokalen pädiatrischen NRMS-Weichteilsarkomen erwähnten (Spunt, Skapek et al. 2008, Williams,

Fernandez-Pineda et al. 2016). Auch Hamilton, Carlson et al. (2017) publizierten ein Fünf-Jahres-Überleben von 85% bei lokaler Erkrankung eines Ewing Sarkoms (Hamilton, Carlson et al. 2017). Aussagekräftig ist ein Vergleich der single-target RT-Kohorte aufgrund der verschiedenen Entitäten, primärer und rezidivierender Erkrankungen und nicht zuletzt wegen der geringen Anzahl von Patienten, allerdings nicht.

Die RT stellt nicht nur einen bedeutsamen Zweig in der Behandlung strahlensensitiver Tumore dar. Auch die Prognose von Patienten mit ansonsten strahlenresistenten Osteosarkomen konnte mittels RT durch eine Senkung der Lokalrezidiv-Rate verbessert werden (Ozaki, Flege et al. 2003, Reed, Hayashi et al. 2017). Die Vorteile einer RT insbesondere in palliativen Situationen von Patienten mit Osteosarkomen wurden auch in einer Studie von Chen, Yoo et al. (2020) beschrieben. Diese publizierten ein medianes OS von 19,4 Monaten und medianes PFS von 17,5 Monaten bei Patienten mit einem Osteosarkom und Fokus auf Symptomkontrolle (Chen, Yoo et al. 2020). Die Dissertation beinhaltet zwei Patienten mit einem Osteosarkom, welche zur Senkung des Risikos eines Lokalrezidivs adjuvant bestrahlt wurden. Ein Patient zeigte allerdings nach 2,3 Monaten einen Progress und hatte ein OS von nur 8,6 Monaten, der andere Patient war jedoch auch nach 76,3 Monaten weiterhin tumor- und beschwerdefrei. Trotz der geringen Anzahl von zwei Patienten kann die TomoTherapie als vielversprechenden Ansatz in der Symptom- und Lokalrezidiv-Kontrolle von Osteosarkom Patienten gesehen werden. Sicherlich sind zukünftig, für eine relevante Aussage über Outcome und Prognose nach RT bei Osteosarkomen, mehr Patienten erforderlich.

Die Überlebensdaten des Patienten mit metastasierten testikulären Chorionkarzinom (OS: 1,7 Monate) und des Patienten mit einem primären Plattenepithelkarzinom der Parotis (OS: 28,0 Monate) waren trotz RT in dieser Studie relativ schlecht, sind allerdings den veröffentlichten Drei-Jahres-Überleben von 50% (Kawakita, Terachi et al. 1994) für das Chorionkarzinom bzw. dem Fünf-Jahres-Überleben von <50% für das Plattenepithel der Parotis (Chen, Roman et al. 2015, Wang, Li et al. 2015, Fang, Wu et al. 2019) entsprechend. Auch die Überlebensdaten der beiden Patienten mit einem Medulloblastom (OS: 25,2 und 58,3 Monate) sind bei einem zu erwartenden OS von 50-60% (Rutkowski, von Hoff et al. 2010) nicht besonders beachtlich. Allerdings war der Patient mit multiplen metastasierten Morbus Hodgkin und mtRT nach 110,8 Monaten weiterhin tumorfrei und bestätigt damit die gute Prognose mit Heilung von 80% der Patienten (Ansell 2018) und somit Wirksamkeit der mtRT. Bei all den Patienten mit anderen Malignitäten sollte allerdings ein besonderes Augenmerk auf den geringen Toxizitätsraten der Behandlung liegen, vor allem vor dem Hintergrund der teils palliativen Behandlungsindikation. Während und akut nach RT hatte keiner der der Patienten mit anderen Malignitäten, trotz großer und komplizierter Tumorumfänge, schwerwiegende ( $\geq 3$

Grad) nicht-hämatologische Toxizität. Auch die geringe Rate von milde (Grad 1 und 2) Nebenwirkungen sollte hervorgehoben werden.

Aufgrund der allgemeinen Verbesserung der Prognose bei pädiatrischen Krebspatienten wird die Reduktion von Nebenwirkungen immer bedeutsamer. Insbesondere das Risiko von Zweitmalignomen stellt ein wichtiges Anliegen in der Behandlung von Krebserkrankungen im Kindesalter dar. Im Bereich der Radioonkologie liefert die Protonenstrahltherapie eine weitere präzise Bestrahlungsmethode, welche zur Behandlung empfindlicher Tumorareale in der Nähe von OAR genutzt werden kann (Levin, Kooy et al. 2005, Mohan and Grosshans 2017). Einige Studien zeigen für die Protonentherapie vielversprechende Ergebnisse mit niedrigen Toxizitätsraten durch eine gute Dosisverteilung, wobei die Autoren ähnlich der TomoTherapie grundsätzlich auf die Notwendigkeit weiterer Studien hinsichtlich Langzeittoxizität bei pädiatrischen Patienten verweisen (Baliga and Yock 2019, Thomas and Timmermann 2019). Angesichts dieser Tatsache wäre es interessant, das Überleben und die Toxizität bei pädiatrischen Patienten mit Schwerpunkt auf mtRT mittels einer TomoTherapie in weiteren Studien mit der Protonentherapie zu vergleichen. Eine Studie von Qiu, Peng et al. (2017) äußerte zwar bereits eine gute Wirksamkeit und geringe Toxizität der IMRT im Vergleich zur anderen RT-Techniken, allerdings nur bei speziell pädiatrischen Nasopharynxkarzinomen (Qiu, Peng et al. 2017). Dieses veranschaulicht nochmals die Notwendigkeit zukünftiger Vergleiche von strahlentherapeutischen Techniken bei verschiedenen pädiatrischen Entitäten mit Fokus auf mtRT und Langzeittoxizität.

Die Inzidenz von schwerer Toxizität durch eine TomoTherapie ist in dieser Dissertation auffallend gering, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, single-Target RT und mtRT, gab. Während der RT erlitten 13 Patienten mit Sarkomen 13 (65%) und mtRT und sechs Patienten (33%) mit single-Target RT eine Toxizität des Grades 3.

Vor allem aber nicht-hämatologische Toxizität von Grad 4 trat sehr selten während der RT (n=2 [5%]) auf. Patienten mit anderen Malignitäten hatten, wie zuvor bereits erwähnt, während der RT keinerlei nicht-hämatologische schwerwiegende  $\geq 3$  Grad Nebenwirkungen. Unter Berücksichtigung der schlechten Prognose der meisten Patienten mit der Notwendigkeit einer aggressiven RT mit einer mittleren Dosis von 54 Gy und oftmals simultaner RCT, sind derart niedrige Raten schwerer nicht-hämatologischer Toxizität umso überraschender. Vergleicht man beide Untergruppen der Patienten mit Sarkomen hinsichtlich der hämatologischen Toxizität, so war der Prozentsatz bei den Patienten mit mtRT (n=18 [90%]) höher als bei den Patienten, welche eine single-target-RT (n=12 [67%]) erhielten.

Lediglich zwei der Patienten mit anderen Malignitäten hatten während RT schwere hämatologische Nebenwirkungen. Hohe Raten von schwerer Leukozytopenie bei Patienten

während mtRT wurden auch von Lee, Seong et al. (2009) erwähnt (Lee, Seong et al. 2009). Ferner stellte die Chemotherapie die einzige signifikante Assoziation zwischen schwerer Leukozytopenie während RT bei Patienten mit single-target RT dar. Bei Patienten mit Sarkomen und mtRT korrelierte die Dauer der RT in Minuten zudem signifikant mit dem KPS der Patienten während RT. Hierbei sollte allerdings die Größe der Zielläsionen und der damit einhergehende Schweregrad der Erkrankung berücksichtigt werden.

Nach RT zeigten nur wenige Patienten eine akute schwere Toxizität. Toxizität des Grades 3 trat in fünf Fällen akut nach mtRT und in vier Einzelfällen nach single-target RT auf. Nur ein Patient, welcher ein multifokales unklassifiziertes Weichteilsarkom hatte, litt nach mtRT an mehreren nicht-hämatologischen Toxizitäten des Grades 4 (Gastritis, Perikarditis und Perikarderguss). Patienten mit single-target RT hatten keinerlei akute nicht-hämatologische Toxizität des Grades 4. Dasselbe gilt für schwere Toxizität als Spätfolge, wobei ein Patient nach der mtRT wegen eines multifokalen auch pulmonal metastasiertem Ewing Sarkoms unter schwerer Dyspnoe Grad 3 litt. Ein weiterer Patient mit ARMS hatte einen Grad 3 Perikarderguss als Spätfolge der mtRT unter anderem des hinteren Mediastinums.

Bei Patienten mit single-target RT zeigte sich keinerlei schwere Toxizität als Spätfolge. Erwähnenswert ist zudem, dass bei keinem Patienten aus der Gruppe mit anderen Malignitäten schwerwiegende Nebenwirkungen akut oder spät nach RT auftraten.

Diese Studie ist hinsichtlich der Analyse von Langzeitnebenwirkungen der TomoTherapie einzigartig. Wir untersuchten 16 pädiatrische Patienten, sechs Patienten mit mtRT und zehn Patienten mit single-Target RT, mehr als zwei Jahre nach RT. Bei keinem der Patienten traten schwerwiegende Langzeitnebenwirkungen speziell der TomoTherapie auf. Zwei Patienten zeigten eine Wachstumsretardierung (<3 Perzentil unter der Wachstumskurve) nach single-target RT für Ewing Sarkome im Bauch- und Beckenbereich, wobei in diesen Fällen der Schweregrad der Erkrankung und die intensive multimodale Therapie zu berücksichtigen ist. Lediglich drei Patienten gaben auf einer objektiven Skala nach EORTC QLQ C30 eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität (<6/7) an, allerdings war bei nur einem Patienten auch der Allgemeinzustand mit einem KPS von 80% verringert. Auch in diesen Einzelfällen sollte die notwendige aggressive multimodale Therapie als Faktor für die später eingeschränkte Lebensqualität in Betracht gezogen werden. Alle weiteren hinsichtlich Langzeittoxizität evaluierten Patienten hatten einen KPS >90% und eine uneingeschränkte Lebensqualität ( $\geq 6/7$ ) nach EORTC QLQ C30. Bemerkenswert ist, dass vor allem keiner der sechs Patienten mit multifokal metastasierten Tumorstadien mehr als zwei Jahre nach mtRT Einschränkungen des Gesundheitszustandes (KPS <90%) und der Lebensqualität (<6/7) nach EORTC QLQ C30 angaben.

Eine wichtige Langzeittoxizität bei der Krebsbehandlung stellt das Risiko der Entwicklung sekundärer Neoplasien dar. Besonders Kinder und Jugendliche sind von den langfristigen Nebenwirkungen der RT und der damit verbundenen erhöhten Sterblichkeit betroffen (Gold, Neglia et al. 2003, Paulino and Fowler 2005).

Sicherlich erlaubt eine mediane Nachbeobachtungszeit von 29,7 Monaten (95%-KI: 15,3-48,2 Monate) von Patienten mit Sarkomen und 25,2 Monate (0-110,8 Monate) von Patienten mit anderen Malignitäten in dieser Studie nur eine begrenzte Aussage zur Langzeittoxizität und Risikobeurteilung von sekundären Neoplasien. Dennoch ist es beachtenswert, dass keiner der 16 hinsichtlich Langzeittoxizität evaluierten Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum bis zu 110,8 Monaten bisher nach Photonentherapie sekundären Neoplasien entwickelte und dass schwere Spätfolgen und Langzeittoxizität selten auftraten.

Ferner führt auch die begrenzte Patientenzahl in unserer Studie zu einer unzureichenden statistischen Aussagekraft. Daher sind für die Zukunft weitere Studien zu Langzeittoxizität und Prognose pädiatrischer Patienten nach einer TomoTherapie und insbesondere nach mtRT erforderlich. Insbesondere in Hinblick auf die Risikobewertung von Zweitmalignomen nach der TomoTherapie, ist für eine relevante Schlussfolgerung eine längere Nachbeobachtungszeit sinnvoll. Zudem wäre es auch hilfreich, die Toxizität in Bezug auf verschiedene Tumorlokalisationen sowie Tumorentitäten zu analysieren, welches wiederum eine höhere Anzahl von Patienten notwendig macht.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse akzeptable Raten akuter und später Toxizität, vor allem unter Berücksichtigung der weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und der Notwendigkeit multimodaler Behandlungen der meisten Patienten. Die TomoTherapie ist somit eine geeignete Behandlungsmethode insbesondere für junge Patienten mit Tumoren komplexer Anatomie oder multipler Metastasierung. Hinsichtlich der Langzeittoxizität lässt sich schlussfolgern, dass durch RT verursachte Nebenwirkungen selten sind, auch wenn die Nachbeobachtungszeit in dieser Dissertationsschrift zugrundeliegenden Studie relativ kurz ist. Insbesondere bei Kindern mit multifokalen Tumorstadien und nach mtRT, traten im Vergleich zu Patienten, die nur an einer Tumorstelle bestrahlt wurden, keinerlei langfristigen Nebenwirkungen auf. Darüber hinaus zeigten Patienten mit Sarkomen und mtRT ein beachtliches Fünf-Jahres-Überleben von  $37,1\% \pm 13,2\%$  mit einem medianen OS von 36,1 Monaten (95%-KI: 0,0-74,6 Monate). Somit stellt speziell die mtRT mittels der TomoTherapie einen vielversprechenden Ansatz und eine innovative Behandlungsmethode für pädiatrische Sarkome dar.

## 5 Zusammenfassung

Die RT gewinnt bei der Behandlung von pädiatrischen Tumoren immer mehr an Bedeutung. Jedoch wird dieser Ansatz durch individuelle Merkmale eines heranwachsenden Körpers, oftmals multifokale Stadien und seltene Tumorentitäten erschwert. Die TomoTherapie als Hochpräzisions-RT bietet eine lokale Behandlungsmöglichkeit von anatomisch komplexen Tumoren mit einem geringen Risiko von Nebenwirkungen. Aufgrund der Seltenheit und enormen Variabilität von pädiatrischen Sarkomen ist die Studienlage zu Toxizität und Outcome nach einer TomoTherapie dennoch unzureichend. Speziell Daten zu Langzeitnebenwirkungen nach mtRT bei Kindern sind spärlich zu finden. Die dieser Dissertationsschrift zugrundeliegenden Studie berichtet über die Toxizität und das Überleben nach einer TomoTherapie mit einem besonderen Schwerpunkt auf mtRT von Sarkomen im Kindesalter.

Von 2008 bis 2017 wurden 38 Kinder mit Sarkomen und fünf weitere Patienten mit anderen Malignitäten mit der TomoTherapie behandelt. Das mittlere Alter aller Patienten betrug 16 Jahre (6-19 Jahre). Insgesamt erhielten 21 Patienten (49%) eine mtRT. Die RT wurde mit einer medianen Gesamtdosis von 54 Gy (18,0-70,4Gy) und einer Einzeldosis von 2 Gy (1,5-4,0 Gy) appliziert. Die häufigsten milden Nebenwirkungen waren Fatigue (56%), Radiodermatitis (53%) und eine Hyperpigmentierung (44%). Nicht-hämatologische Toxizität von Grad 3 während RT bekamen 19 Patienten (44%). Grad 4 Toxizität während der RT trat mit lediglich 2 Fällen (5%) insgesamt sehr selten auf. Nach RT zeigten nur wenige Patienten eine schwere Toxizität akute (n=9 [27%]), auch als Spätfolge (n=2 [9%]). Es konnten 16 Patienten mehr als zwei Jahre nach RT evaluiert werden. Bei keinem der Patienten traten schwere Langzeitnebenwirkungen nach einer TomoTherapie auf. Patienten mit Sarkomen und mtRT (n=20) zeigten ein außergewöhnlich hohes Fünf-Jahres-Überleben von  $37,1\% \pm 13,2\%$ . Speziell Patienten mit multifokal metastasierten Ewing Sarkomen hatten in dieser Studie ein ausgezeichnetes Fünf-Jahres-Überleben von  $55,6\% \pm 18,7\%$ .

Unsere Ergebnisse sind hinsichtlich akuter und später Toxizität besonders in Anbetracht der oftmals weit fortgeschrittenen Krankheit und multimodale Behandlung akzeptabel. Nachdem in der durchgeführten Studie unerwartet hohe Überlebensraten für Patienten mit multifokalen Ewing Sarkomen aufgetreten sind, stellt insbesondere die mtRT einen vielversprechenden und innovativen Behandlungsansatz bei pädiatrischen und anatomisch komplexen Sarkomen dar, wobei bei der Interpretation stets die begrenzte Anzahl von Patienten berücksichtigt werden sollte.

## 6 Literaturverzeichnis

- Amankwah, E. K., A. P. Conley and D. R. Reed (2013). "Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma." Clin Epidemiol **5**: 147-162.
- Anderson, M. E. (2016). "Update on Survival in Osteosarcoma." Orthop Clin North Am **47**(1): 283-292.
- Ansell, S. M. (2018). "Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management." Am J Hematol **93**(5): 704-715.
- Bacci, G., S. Ferrari, M. Mercuri, A. Longhi, S. Giacomini, C. Forni, F. Bertoni, M. Manfrini, E. Barbieri, S. Lari and D. Donati (2003). "Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic Ewing sarcoma of pelvis." J Pediatr Hematol Oncol **25**(2): 118-124.
- Bacci, G., A. Longhi, F. Bertoni, P. Bacchini, P. Ruggeri, M. Versari and P. Picci (2005). "Primary high-grade osteosarcoma: comparison between preadolescent and older patients." J Pediatr Hematol Oncol **27**(3): 129-134.
- Baliga, S. and T. I. Yock (2019). "Proton beam therapy in pediatric oncology." Curr Opin Pediatr **31**(1): 28-34.
- Baskar, R., K. A. Lee, R. Yeo and K. W. Yeoh (2012). "Cancer and radiation therapy: current advances and future directions." Int J Med Sci **9**(3): 193-199.
- Berrington de Gonzalez, A., A. Kutsenko and P. Rajaraman (2012). "Sarcoma risk after radiation exposure." Clin Sarcoma Res **2**(1): 18.
- Bhatnagar, A. and M. Deutsch (2006). "The Role for intensity modulated radiation therapy (IMRT) in pediatric population." Technol Cancer Res Treat **5**(6): 591-595.
- Breitfeld, P. P. and W. H. Meyer (2005). "Rhabdomyosarcoma: new windows of opportunity." Oncologist **10**(7): 518-527.
- Breneman, J. C., E. Lyden, A. S. Pappo, M. P. Link, J. R. Anderson, D. M. Parham, S. J. Qualman, M. D. Wharam, S. S. Donaldson, H. M. Maurer, W. H. Meyer, K. S. Baker, C. N. Paidas and W. M. Crist (2003). "Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma--a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV." J Clin Oncol **21**(1): 78-84.
- Brown, L. C., R. A. Lester, M. P. Grams, M. G. Haddock, K. R. Olivier, C. A. Arndt, P. S. Rose and N. N. Laack (2014). "Stereotactic body radiotherapy for metastatic and recurrent ewing sarcoma and osteosarcoma." Sarcoma **2014**: 418270.
- Burnet, N. G., S. J. Thomas, K. E. Burton and S. J. Jefferies (2004). "Defining the tumour and target volumes for radiotherapy." Cancer Imaging **4**(2): 153-161.
- Chen, E. L., C. H. Yoo, P. M. Gutkin, D. J. Merriott, R. S. Avedian, R. J. Steffner, S. L. Spunt, A. K. Pribnow, L. Million, S. S. Donaldson and S. M. Hiniker (2020). "Outcomes for pediatric patients with osteosarcoma treated with palliative radiotherapy." Pediatr Blood Cancer **67**(1): e27967.
- Chen, M. M., S. A. Roman, J. A. Sosa and B. L. Judson (2015). "Prognostic factors for squamous cell cancer of the parotid gland: an analysis of 2104 patients." Head Neck **37**(1): 1-7.
- Choong, P. F., I. A. Petersen, A. G. Nascimento and F. H. Sim (2001). "Is radiotherapy important for low-grade soft tissue sarcoma of the extremity?" Clin Orthop Relat Res(387): 191-199.
- Crist, W., E. A. Gehan, A. H. Ragab, P. S. Dickman, S. S. Donaldson, C. Fryer, D. Hammond, D. M. Hays, J. Herrmann, R. Heyn and et al. (1995). "The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study." J Clin Oncol **13**(3): 610-630.

- Cunningham, R. M., M. A. Walton and P. M. Carter (2018). "The Major Causes of Death in Children and Adolescents in the United States." N Engl J Med **379**(25): 2468-2475.
- Dasgupta, R., J. Fuchs and D. Rodeberg (2016). "Rhabdomyosarcoma." Semin Pediatr Surg **25**(5): 276-283.
- Delattre, O., J. Zucman, T. Melot, X. S. Garau, J.-M. Zucker, G. M. Lenoir, P. F. Ambros, D. Sheer, C. Turc-Carel, T. J. Triche, A. Aurias and G. Thomas (1994). "The Ewing Family of Tumors -- A Subgroup of Small-Round-Cell Tumors Defined by Specific Chimeric Transcripts." **331**(5): 294-299.
- Dunst, J. and A. Schuck (2004). "Role of radiotherapy in Ewing tumors." Pediatr Blood Cancer **42**(5): 465-470.
- Eilber, F., A. Giuliano, J. Eckardt, K. Patterson, S. Moseley and J. Goodnight (1987). "Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial." J Clin Oncol **5**(1): 21-26.
- Esiashvili, N., M. Goodman and R. B. Marcus, Jr. (2008). "Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data." J Pediatr Hematol Oncol **30**(6): 425-430.
- Fang, Q., J. Wu and F. Liu (2019). "Oncologic outcome and potential prognostic factors in primary squamous cell carcinoma of the parotid gland." BMC Cancer **19**(1): 752.
- Ferrari, A. and M. Casanova (2005). "New concepts for the treatment of pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas." Expert Rev Anticancer Ther **5**(2): 307-318.
- Fleming, J. B., S. B. Cantor, D. G. Varma, D. Holst, B. W. Feig, K. K. Hunt, S. R. Patel, R. S. Benjamin, R. E. Pollock and P. W. Pisters (2001). "Utility of chest computed tomography for staging in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas." Cancer **92**(4): 863-868.
- Flynn, M. B., S. Maguire, S. Martinez and T. Tesmer (1999). "Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: the importance of correct histological diagnosis." Ann Surg Oncol **6**(8): 768-770.
- Fogliata, A., S. Yartsev, G. Nicolini, A. Clivio, E. Vanetti, R. Wytenbach, G. Bauman and L. Cozzi (2009). "On the performances of Intensity Modulated Protons, RapidArc and Helical Tomotherapy for selected paediatric cases." Radiat Oncol **4**: 2.
- Fuchs, J., C. Urla, M. Sparber-Sauer, A. Schuck, I. Leuschner, T. Klingebiel, G. Blumenstock, G. Seitz and E. Koscielniak (2018). "Treatment and outcome of patients with localized intrathoracic and chest wall rhabdomyosarcoma: a report of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS)." J Cancer Res Clin Oncol **144**(5): 925-934.
- Gaspar, N., D. S. Hawkins, U. Dirksen, I. J. Lewis, S. Ferrari, M. C. Le Deley, H. Kovar, R. Grimer, J. Whelan, L. Claude, O. Delattre, M. Paulussen, P. Picci, K. Sundby Hall, H. van den Berg, R. Ladenstein, J. Michon, L. Hjorth, I. Judson, R. Luksch, M. L. Bernstein, P. Marec-Berard, B. Brennan, A. W. Craft, R. B. Womer, H. Juergens and O. Oberlin (2015). "Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration." J Clin Oncol **33**(27): 3036-3046.
- Gaughan, R. K., K. D. Olsen and J. E. Lewis (1992). "Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **118**(8): 798-801.
- Glaser, S. L. and R. F. Jarrett (1996). "The epidemiology of Hodgkin's disease." Baillieres Clin Haematol **9**(3): 401-416.
- Gold, D. G., J. P. Neglia and K. E. Dusenbery (2003). "Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors." Cancer **97**(10): 2588-2596.
- Grohar, P. J., K. A. Janeway, L. D. Mase and J. D. Schiffman (2017). "Advances in the Treatment of Pediatric Bone Sarcomas." Am Soc Clin Oncol Educ Book **37**: 725-735.

- Grunewald, T. G. P., F. Cidre-Aranaz, D. Surdez, E. M. Tomazou, E. de Alava, H. Kovar, P. H. Sorensen, O. Delattre and U. Dirksen (2018). "Ewing sarcoma." Nat Rev Dis Primers **4**(1): 5.
- Guillamondegui, O. M., R. M. Byers, M. A. Luna, H. Chiminazzo, Jr., R. H. Jesse and G. H. Fletcher (1975). "Aggressive surgery in treatment for parotid cancer: the role of adjunctive postoperative radiotherapy." Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med **123**(1): 49-54.
- Guo, Q., X. Cui, S. Lin, J. Lin and J. Pan (2016). "Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: Analysis of 95 patients treated with combined chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy." Head Neck **38 Suppl 1**: E665-672.
- Gurria, J. P. and R. Dasgupta (2018). "Rhabdomyosarcoma and Extraosseous Ewing Sarcoma." Children (Basel) **5**(12).
- Hamilton, S. N., R. Carlson, H. Hasan, S. R. Rassekh and K. Goddard (2017). "Long-term Outcomes and Complications in Pediatric Ewing Sarcoma." Am J Clin Oncol **40**(4): 423-428.
- Harel, M., F. A. Ferrer, L. H. Shapiro and J. H. Makari (2016). "Future directions in risk stratification and therapy for advanced pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma." Urol Oncol **34**(2): 103-115.
- Harms, D., I. Leuschner, M. Krams, T. Pilgrim and J. J. V. d. D. G. f. P. Treuner (1998). "Rhabdomyosarcoma and extraosseous Ewing's sarcoma." **82**: 83-98.
- Health, N. I. o. (2001). "European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups Ewing Tumour Studies 1999 (EURO-E.W.I.N.G.99)." \_\_\_ Retrieved 24.09., 2021, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00020566>
- Health, N. I. o. (2005). "Combination Chemotherapy, PEG-Interferon Alfa-2b, and Surgery in Treating Patients With Osteosarcoma. ." Retrieved 24.09., 2021, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00134030>
- Health, N. I. o. (2009). "Study in Localized and Disseminated Ewing Sarcoma (EWING2008)." Retrieved 24.09., 2021, from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>
- Health, N. I. o. (2009). "Trial for Localised High-risk Rhabdomyosarcoma and Rhabdomyosarcoma-like Soft Tissue Sarcoma (CWS-2007-HR)." Retrieved 07.10.2021, from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00876031>.
- Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working, G. (2001). "Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest." Int J Radiat Oncol Biol Phys **51**(4): 880-914.
- Jang, J. W., C. S. Kay, C. R. You, C. W. Kim, S. H. Bae, J. Y. Choi, S. K. Yoon, C. W. Han, H. S. Jung and I. B. Choi (2009). "Simultaneous multitarget irradiation using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple extrahepatic metastases." Int J Radiat Oncol Biol Phys **74**(2): 412-418.
- Jo, V. Y. and C. D. Fletcher (2014). "WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition." Pathology **46**(2): 95-104.
- Kattner, P., H. Strobel, N. Khoshnevis, M. Grunert, S. Bartholomae, M. Pruss, R. Fitzel, M. E. Halatsch, K. Schilberg, M. D. Siegelin, A. Peraud, G. Karpel-Massler, M. A. Westhoff and K. M. Debatin (2019). "Compare and contrast: pediatric cancer versus adult malignancies." Cancer Metastasis Rev **38**(4): 673-682.
- Kawakita, M., T. Terachi, S. Hida, H. Takeuchi and O. Yoshida (1994). "Survival and prognostic factors associated with metastatic nonseminomatous testicular and extragonadal germ cell tumors." Int J Urol **1**(2): 172-176.

- Kim, J. Y., C. S. Kay, Y. S. Kim, J. W. Jang, S. H. Bae, J. Y. Choi, S. K. Yoon and K. J. Kim (2009). "Helical tomotherapy for simultaneous multitarget radiotherapy for pulmonary metastasis." Int J Radiat Oncol Biol Phys **75**(3): 703-710.
- Kraus, K. M., S. Kampf, J. J. Wilkens, L. Schüttrumpf and S. E. Combs (2020). "Helical tomotherapy: Comparison of Hi-ART and Radixact clinical patient treatments at the Technical University of Munich." Scientific Reports **10**(1): 4928.
- Kuppers, R. (2009). "Molecular biology of Hodgkin lymphoma." Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 491-496.
- Kuppers, R., K. Rajewsky, M. Zhao, G. Simons, R. Laumann, R. Fischer and M. L. Hansmann (1994). "Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development." Proc Natl Acad Sci U S A **91**(23): 10962-10966.
- Ladenstein, R., U. Potschger, M. C. Le Deley, J. Whelan, M. Paulussen, O. Oberlin, H. van den Berg, U. Dirksen, L. Hjorth, J. Michon, I. Lewis, A. Craft and H. Jurgens (2010). "Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial." J Clin Oncol **28**(20): 3284-3291.
- Leavey, P. J., L. Mascarenhas, N. Marina, Z. Chen, M. Krailo, J. Miser, K. Brown, N. Tarbell, M. L. Bernstein, L. Granowetter, M. Gebhardt, H. E. Grier and G. Children's Oncology (2008). "Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: A report from the Children's Oncology Group." Pediatr Blood Cancer **51**(3): 334-338.
- Lecchi, M., P. Fossati, F. Elisei, R. Orecchia and G. Lucignani (2008). "Current concepts on imaging in radiotherapy." Eur J Nucl Med Mol Imaging **35**(4): 821-837.
- Lee, I. J., J. Seong, C. G. Lee, Y. B. Kim, K. C. Keum, C. O. Suh, G. E. Kim and J. Cho (2009). "Early clinical experience and outcome of helical tomotherapy for multiple metastatic lesions." Int J Radiat Oncol Biol Phys **73**(5): 1517-1524.
- Lessnick, S. L. and M. Ladanyi (2012). "Molecular pathogenesis of Ewing sarcoma: new therapeutic and transcriptional targets." Annu Rev Pathol **7**: 145-159.
- Levin, W. P., H. Kooy, J. S. Loeffler and T. F. DeLaney (2005). "Proton beam therapy." Br J Cancer **93**(8): 849-854.
- Lindsey, B. A., J. E. Markel and E. S. Kleinerman (2017). "Osteosarcoma Overview." Rheumatol Ther **4**(1): 25-43.
- Link, M. P., A. M. Goorin, A. W. Miser, A. A. Green, C. B. Pratt, J. B. Belasco, J. Pritchard, J. S. Malpas, A. R. Baker, J. A. Kirkpatrick and et al. (1986). "The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity." N Engl J Med **314**(25): 1600-1606.
- Logothetis, C. J. C. B. (1984). "Choriocarcinoma syndrome." **36**: 118-120.
- Lopez Guerra, J. L., I. Marrone, J. Jaen, M. Bruna, C. Sole, A. Sanchez-Reyes, E. Rivin, M. J. Ortiz, F. Calvo and R. Matute (2014). "Outcome and toxicity using helical tomotherapy for craniospinal irradiation in pediatric medulloblastoma." Clin Transl Oncol **16**(1): 96-101.
- Louis, D. N., H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvet, B. W. Scheithauer and P. Kleihues (2007). "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system." Acta Neuropathol **114**(2): 97-109.
- Louis, D. N., A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, W. K. Cavenee, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, P. Kleihues and D. W. Ellison (2016). "The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary." Acta Neuropathol **131**(6): 803-820.

- Mackie, T. R., J. Balog, K. Ruchala, D. Shepard, S. Aldridge, E. Fitchard, P. Reckwerdt, G. Olivera, T. McNutt and M. Mehta (1999). "Tomotherapy." Semin Radiat Oncol **9**(1): 108-117.
- Mastrangelo, G., E. Fadda, L. Cegolon, M. C. Montesco, I. Ray-Coquard, A. Buja, U. Fedeli, A. Frasson, P. Spolaore and C. R. Rossi (2010). "A European project on incidence, treatment, and outcome of sarcoma." BMC Public Health **10**: 188.
- Mazeron, J. J. and H. D. Suit (1987). "Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue." Cancer **60**(8): 1800-1808.
- Mesbah, L., R. Matute, S. Usyckin, I. Marrone, F. Puebla, C. Minguez, R. Garcia, G. Garcia, C. Beltran and H. Marsiglia (2011). "Helical tomotherapy in the treatment of pediatric malignancies: a preliminary report of feasibility and acute toxicity." Radiat Oncol **6**: 102.
- Meyer, J. S., H. R. Nadel, N. Marina, R. B. Womer, K. L. Brown, J. F. Eary, R. Gorlick, H. E. Grier, R. L. Randall, E. R. Lawlor, S. L. Lessnick, P. J. Schomberg and M. D. Kailo (2008). "Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee." Pediatr Blood Cancer **51**(2): 163-170.
- Mialou, V., T. Philip, C. Kalifa, D. Perol, J. C. Gentet, P. Marec-Berard, H. Pacquement, P. Chastagner, A. S. Defaschelles and O. Hartmann (2005). "Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience." Cancer **104**(5): 1100-1109.
- Millard, N. E. and K. C. De Braganca (2016). "Medulloblastoma." J Child Neurol **31**(12): 1341-1353.
- Miller, R. W., J. L. Young, Jr. and B. Novakovic (1995). "Childhood cancer." Cancer **75**(1 Suppl): 395-405.
- Mirabello, L., R. J. Troisi and S. A. Savage (2009). "Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program." Cancer **115**(7): 1531-1543.
- Mohan, R. and D. Grosshans (2017). "Proton therapy - Present and future." Adv Drug Deliv Rev **109**: 26-44.
- Oberlin, O., A. Rey, E. Lyden, G. Bisogno, M. C. Stevens, W. H. Meyer, M. Carli and J. R. Anderson (2008). "Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups." J Clin Oncol **26**(14): 2384-2389.
- Ozaki, T., S. Flege, M. Kevric, N. Lindner, R. Maas, G. Delling, R. Schwarz, A. R. von Hochstetter, M. Salzer-Kuntschik, W. E. Berdel, H. Jurgens, G. U. Exner, P. Reichardt, R. Mayer-Steinacker, V. Ewerbeck, R. Kotz, W. Winkelmann and S. S. Bielack (2003). "Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group." J Clin Oncol **21**(2): 334-341.
- Pape, H., H. J. Laws, S. Burdach, B. van Kaik, M. Glag, S. Gripp, M. Wittkamp, H. Jurgens, U. Gobel and G. Schmitt (1999). "Radiotherapy and high-dose chemotherapy in advanced Ewing's tumors." Strahlenther Onkol **175**(10): 484-487.
- Pappo, A. S., B. N. Rao, J. J. Jenkins, T. Merchant, C. A. Poquette, A. Cain and C. B. Pratt (1999). "Metastatic nonrhabdomyosarcomatous soft-tissue sarcomas in children and adolescents: the St. Jude Children's Research Hospital experience." Med Pediatr Oncol **33**(2): 76-82.
- Pappo, A. S., D. N. Shapiro, W. M. Crist and H. M. Maurer (1995). "Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma." J Clin Oncol **13**(8): 2123-2139.
- Paulino, A. C. and B. Z. Fowler (2005). "Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor." Pediatr Hematol Oncol **22**(2): 89-101.

- Perez, E. A., N. Kassira, M. C. Cheung, L. G. Koniaris, H. L. Neville and J. E. Sola (2011). "Rhabdomyosarcoma in children: a SEER population based study." J Surg Res **170**(2): e243-251.
- Qiu, W. Z., X. S. Peng, H. Q. Xia, P. Y. Huang, X. Guo and K. J. Cao (2017). "A retrospective study comparing the outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy versus two-dimensional conventional radiotherapy for the treatment of children and adolescent nasopharyngeal carcinoma." J Cancer Res Clin Oncol **143**(8): 1563-1572.
- Rainusso, N., L. L. Wang and J. T. Yustein (2013). "The adolescent and young adult with cancer: state of the art -- bone tumors." Curr Oncol Rep **15**(4): 296-307.
- Raney, R. B., H. M. Maurer, J. R. Anderson, R. J. Andrassy, S. S. Donaldson, S. J. Qualman, M. D. Wharam, E. S. Wiener and W. M. Crist (2001). "The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols." Sarcoma **5**(1): 9-15.
- Reed, D. R., M. Hayashi, L. Wagner, O. Binitie, D. A. Steppan, A. S. Brohl, E. T. Shinohara, J. A. Bridge, D. M. Loeb, S. C. Borinstein and M. S. Isakoff (2017). "Treatment pathway of bone sarcoma in children, adolescents, and young adults." Cancer **123**(12): 2206-2218.
- Reilley, M. J. and L. C. Pagliaro (2015). "Testicular choriocarcinoma: a rare variant that requires a unique treatment approach." Curr Oncol Rep **17**(2): 2.
- Reilly, B. K., A. Kim, M. T. Pena, T. A. Dong, C. Rossi, J. G. Murnick and S. S. Choi (2015). "Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: review and update." Int J Pediatr Otorhinolaryngol **79**(9): 1477-1483.
- Ries, L. A. G. and SEER Program (National Cancer Institute (U.S.)) (1999). Cancer incidence and survival among children and adolescents : United States SEER program 1975-1995 / [edited by Lynn A. Gloecker Ries ... et al.]. Bethesda, MD, National Cancer Institute, SEER Program.
- Rochet, N., F. Sterzing, A. Jensen, J. Dinkel, K. Herfarth, K. Schubert, M. Eichbaum, A. Schneeweiss, C. Sohn, J. Debus and W. Harms (2008). "Helical tomotherapy as a new treatment technique for whole abdominal irradiation." Strahlenther Onkol **184**(3): 145-149.
- Rodriguez-Galindo, C., F. Navid, T. Liu, C. A. Billups, B. N. Rao and M. J. Krasin (2008). "Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors." Ann Oncol **19**(4): 814-820.
- Rose, S. R., V. E. Horne, J. Howell, S. A. Lawson, M. M. Rutter, G. E. Trotman and S. D. Corathers (2016). "Late endocrine effects of childhood cancer." Nat Rev Endocrinol **12**(6): 319-336.
- Rosenberg, S. A., J. Tepper, E. Glatstein, J. Costa, A. Baker, M. Brennan, E. V. DeMoss, C. Seipp, W. F. Sindelar, P. Sugarbaker and R. Wesley (1982). "The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy." Ann Surg **196**(3): 305-315.
- Rudzinski, E. R., J. R. Anderson, Y. Y. Chi, J. M. Gastier-Foster, C. Astbury, F. G. Barr, S. X. Skapek, D. S. Hawkins, B. J. Weigel, A. Pappo, W. H. Meyer, M. A. Arnold, L. A. Teot and D. M. Parham (2017). "Histology, fusion status, and outcome in metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group." Pediatr Blood Cancer **64**(12).
- Rutkowski, S., K. von Hoff, A. Emser, I. Zwiener, T. Pietsch, D. Figarella-Branger, F. Giangaspero, D. W. Ellison, M. L. Garre, V. Biassoni, R. G. Grundy, J. L. Finlay, G. Dhall, M. A. Raquin and J. Grill (2010). "Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis." J Clin Oncol **28**(33): 4961-4968.

Salfelder, M. A., K. A. Kessel, U. Thiel, S. Burdach, S. Kampfer and S. E. Combs (2020). "Prospective evaluation of multitarget treatment of pediatric patients with helical intensity-modulated radiotherapy." Strahlenther Onkol **196**(12): 1103-1115.

Seddon, B. M., A. M. Cassoni, M. J. Galloway, J. H. Rees and J. S. Whelan (2005). "Fatal radiation myelopathy after high-dose busulfan and melphalan chemotherapy and radiotherapy for Ewing's sarcoma: a review of the literature and implications for practice." Clin Oncol (R Coll Radiol) **17**(5): 385-390.

Seifert, G., K. Hennings and J. Caselitz (1986). "Metastatic tumors to the parotid and submandibular glands--analysis and differential diagnosis of 108 cases." Pathol Res Pract **181**(6): 684-692.

Smeland, S., S. S. Bielack, J. Whelan, M. Bernstein, P. Hogendoorn, M. D. Krailo, R. Gorlick, K. A. Janeway, F. C. Ingleby, J. Anninga, I. Antal, C. Arndt, K. L. B. Brown, T. Butterfass-Bahloul, G. Calaminus, M. Capra, C. Dhooge, M. Eriksson, A. M. Flanagan, G. Friedel, M. C. Gebhardt, H. Gelderblom, R. Goldsby, H. E. Grier, R. Grimer, D. S. Hawkins, S. Hecker-Nolting, K. Sundby Hall, M. S. Isakoff, G. Jovic, T. Kuhne, L. Kager, T. von Kalle, E. Kabickova, S. Lang, C. C. Lau, P. J. Leavey, S. L. Lessnick, L. Mascarenhas, R. Mayer-Steinacker, P. A. Meyers, R. Nagarajan, R. L. Randall, P. Reichardt, M. Renard, C. Reznitzer, C. L. Schwartz, S. Strauss, L. Teot, B. Timmermann, M. R. Sydes and N. Marina (2019). "Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort." Eur J Cancer **109**: 36-50.

Smith, M. A., S. F. Altekruse, P. C. Adamson, G. H. Reaman and N. L. Seibel (2014). "Declining childhood and adolescent cancer mortality." Cancer **120**(16): 2497-2506.

Smoll, N. R. and K. J. Drummond (2012). "The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children." J Clin Neurosci **19**(11): 1541-1544.

Spunt, S. L., D. A. Hill, A. M. Motosue, C. A. Billups, A. M. Cain, B. N. Rao, C. B. Pratt, T. E. Merchant and A. S. Pappo (2002). "Clinical features and outcome of initially unresected nonmetastatic pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma." J Clin Oncol **20**(15): 3225-3235.

Spunt, S. L., C. A. Poquette, Y. S. Hurt, A. M. Cain, B. N. Rao, T. E. Merchant, J. J. Jenkins, V. M. Santana, C. B. Pratt and A. S. Pappo (1999). "Prognostic factors for children and adolescents with surgically resected nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: an analysis of 121 patients treated at St Jude Children's Research Hospital." J Clin Oncol **17**(12): 3697-3705.

Spunt, S. L., S. X. Skapek and C. M. Coffin (2008). "Pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas." Oncologist **13**(6): 668-678.

Stang, A., L. Jansen, B. Trabert, C. Rusner, A. Eberle, A. Katalinic, K. Emrich, B. Holleczeck, H. Brenner and G. C. S. W. Group (2013). "Survival after a diagnosis of testicular germ cell cancers in Germany and the United States, 2002-2006: a high resolution study by histology and age." Cancer Epidemiol **37**(4): 492-497.

Steliarova-Foucher, E., M. Colombet, L. A. G. Ries, F. Moreno, A. Dolya, F. Bray, P. Hesselting, H. Y. Shin, C. A. Stiller and I.-. contributors (2017). "International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study." Lancet Oncol **18**(6): 719-731.

Sultan, I., I. Qaddoumi, S. Yaser, C. Rodriguez-Galindo and A. Ferrari (2009). "Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients." J Clin Oncol **27**(20): 3391-3397.

Taylor, R. E. (1996). "Cancer in children: radiotherapeutic approaches." Br Med Bull **52**(4): 873-886.

Thomas, H. and B. Timmermann (2019). "Paediatric proton therapy." Br J Radiol: 20190601.

- Verellen, D., M. De Ridder and G. Storme (2008). "A (short) history of image-guided radiotherapy." Radiother Oncol **86**(1): 4-13.
- Vroobel, K., D. Gonzalez, D. Wren, L. Thompson, J. Swansbury, C. Fisher and K. Thway (2016). "Ancillary molecular analysis in the diagnosis of soft tissue tumours: reassessment of its utility at a specialist centre." J Clin Pathol **69**(6): 505-510.
- Wang, L., H. Li, Z. Yang, W. Chen and Q. Zhang (2015). "Outcomes of Primary Squamous Cell Carcinoma of Major Salivary Glands Treated by Surgery With or Without Postoperative Radiotherapy." J Oral Maxillofac Surg **73**(9): 1860-1864.
- Waxweiler, T. V., C. G. Rusthoven, M. S. Proper, C. R. Cost, N. G. Cost, N. Donaldson, T. Garrington, B. S. Greffe, T. Heare, M. E. Macy and A. K. Liu (2015). "Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas in Children: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis Validating COG Risk Stratifications." Int J Radiat Oncol Biol Phys **92**(2): 339-348.
- Wharam, M. D., J. J. Hanfelt, M. C. Tefft, J. Johnston, L. G. Ensign, J. Breneman, S. S. Donaldson, C. Fryer, E. A. Gehan, R. B. Raney and H. M. Maurer (1997). "Radiation therapy for rhabdomyosarcoma: local failure risk for Clinical Group III patients on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II." Int J Radiat Oncol Biol Phys **38**(4): 797-804.
- Whelan, J., M. C. Le Deley, U. Dirksen, G. Le Teuff, B. Brennan, N. Gaspar, D. S. Hawkins, S. Amler, S. Bauer, S. Bielack, J. Y. Blay, S. Burdach, M. P. Castex, D. Dilloo, A. Eggert, H. Gelderblom, J. C. Gentet, W. Hartmann, W. A. Hassenpflug, L. Hjorth, M. Jimenez, T. Klingebiel, U. Kontny, J. Kruseova, R. Ladenstein, V. Laurence, C. Lervat, P. Marec-Berard, S. Marreaud, J. Michon, B. Morland, M. Paulussen, A. Ranft, P. Reichardt, H. van den Berg, K. Wheatley, I. Judson, I. Lewis, A. Craft, H. Juergens, O. Oberlin, E. W. I. N. G. Euro and E.-. Investigators (2018). "High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008." J Clin Oncol: JCO2018782516.
- Widhe, B. and T. Widhe (2000). "Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma." J Bone Joint Surg Am **82**(5): 667-674.
- Williams, R. F., I. Fernandez-Pineda and A. Gosain (2016). "Pediatric Sarcomas." Surg Clin North Am **96**(5): 1107-1125.
- Wittekind, C. (1997). TNM-Klassifikation maligner Tumoren, Springer.
- Worch, J., A. Ranft, S. G. DuBois, M. Paulussen, H. Juergens and U. Dirksen (2018). "Age dependency of primary tumor sites and metastases in patients with Ewing sarcoma." Pediatr Blood Cancer **65**(9): e27251.
- Yang, J. C., A. E. Chang, A. R. Baker, W. F. Sindelar, D. N. Danforth, S. L. Topalian, T. DeLaney, E. Glatstein, S. M. Steinberg, M. J. Merino and S. A. Rosenberg (1998). "Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity." J Clin Oncol **16**(1): 197-203.
- Yang, J. C., L. H. Wexler, P. A. Meyers, L. Happersett, M. P. La Quaglia and S. L. Wolden (2013). "Intensity-modulated radiation therapy with dose-painting for pediatric sarcomas with pulmonary metastases." Pediatr Blood Cancer **60**(10): 1616-1620.

## **Danksagung**

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich zuerst bei meiner Doktormutter und der Direktorin der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums Rechts der Isar, Frau Univ. Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs, für die Ermöglichung der Promotion und die umfassende Unterstützung.

Ebenso danke ich meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Kerstin Eitz, für Ihre große Hilfsbereitschaft, die sehr engagierte wissenschaftliche Betreuung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten. Besonders möchte ich mich auch für Ihre Unterstützung bei der Veröffentlichung des korrespondierenden Papers und der gesamten Organisation des Projekts bedanken.

Mein Dank gilt auch dem Kinderklinikum Schwabing und dem gesamten Team der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar, ohne deren freundliche Kooperation die Daten für diese Arbeit nicht hätten erhoben werden können.

Zu guter Letzt danke ich von Herzen meiner Familie für die liebe und geduldige Unterstützung während der gesamten Zeit.