

Clemens Maximilian Gudden
Dr. med.

Inzidenzen intrazerebraler radiogener Veränderungen nach Protonenbestrahlung und Photonbestrahlung bei Patienten mit Hirntumoren

Fach/Einrichtung: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Herfarth

Neue Bestrahlungstechniken wie die intensitätsmodulierte Photonentherapie oder die Protonentherapie erlauben die Anwendung von hohen Bestrahlungsdosen bei der Behandlung von intrazerebralen Tumoren. Die Anwendungen höherer Gesamtdosen gehen allerdings mit einer erhöhten Inzidenz radiogener Veränderungen einher. Radiogene Veränderungen nach Bestrahlung von Hirntumoren sind eine seltene Nebenwirkung. Diese können in der Maximalform der Radionekrose allerdings sehr schwerwiegende Verläufe annehmen. Eine Herausforderung bleibt nach wie vor die Differenzierung zwischen postoperativen Veränderungen, Gliosen, einem Tumorprogress und therapieassoziierten Veränderungen in der Magnetresonanztomographie der Nachsorgeuntersuchungen. Vorhandene Daten in der Literatur bezüglich radiogener Veränderungen beziehen sich vor allem auf die konventionelle Bestrahlung mit Photonen. Die stete Zunahme der Behandlung vor allem neuroonkologischer Erkrankungen mit der Protonenbestrahlung erfordert eine Evaluation der Sicherheit dieser Therapieart. Hierfür wurden in der vorliegenden Arbeit die Inzidenzen und Charakteristika der radiogenen Veränderungen und vor allem der Radionekrosen betrachtet.

Insgesamt wurden 406 Patienten mit einem medianen Alter von 44 Jahren (1-85 Jahre) betrachtet. Diese wurden bei der Diagnose eines Meningeoms oder niedriggradigen bzw. anaplastischen Glioms zwischen 2009 und 2015 einer Strahlentherapie mit entweder Protonen ($n = 256$) oder Photonen ($n = 150$) unterzogen. Die mediane Gesamtdosis betrug 54 Gray (50-60 Gray). Klinische und radiologische Informationen, die im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen erhoben wurden sowie 2.650 magnetresonanztomographische Bilder wurden bei einer medianen Nachuntersuchungszeit von 17 Monaten (1-78 Monate) ausgewertet. Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie wurden von Radioonkologen nachbefundet, markiert und mit den Bestrahlungsplänen verglichen. Zusätzlich wurden für ausgewählte Patienten verschiedene Berechnungen wie der lokale Energietransfer oder die relative biologische Effektivität für die Dosisverteilung angestellt. Dafür wurden diverse Modelle genutzt: McNamara, Wedenberg und das „Local Effect Model – IV“. Risikofaktoren wurden mittels einer logistischen Regressionsanalyse identifiziert und mit der aktuellen Studienlage verglichen.

Bei der Protonentherapie betrug die kumulative Inzidenz der radiogenen Veränderungen 11,7 % ($n = 30$) und bei der Photonentherapie 6,6 % ($n = 10$). Die 1-Jahresinzidenz betrug 10,2 % bei der Protonentherapie versus 4,7 % bei der Photonentherapie, die 2-Jahresinzidenz 10,9 % versus 5,3 % und die 3-Jahresinzidenz 11,3 % versus 6,6 %. Die mediane Latenz bis zum Auftreten der radiogenen Veränderungen lag bei der Protonentherapie bei 5 Monaten (1-43 Monate) und bei der Photonentherapie bei 4 Monaten (1-36 Monate). Die Inzidenz der

Radionekrosen betrug bei der Bestrahlung mit Protonen 3,5 % (n = 9) und bei der Bestrahlung mit Photonen 0,7 % (n = 1). Die mediane Latenz bis zum Auftreten von Radionekrosen lag bei der Protonenbestrahlung bei 8 Monaten (1-34 Monate) und bei der Photonenbestrahlung bei 27 Monaten. In Hinblick auf die spezifischen therapeutischen Strahlenparameter konnten keine signifikanten Risikofaktoren wie die Bestrahlungstechnik („Single Beam Optimization“, „Intensity Modulated Proton Therapy“), die Anzahl der Bestrahlungsfelder, die Anzahl der Vor-Operationen oder die Gesamtdosis gefunden werden. Allerdings konnte eine Häufung von radiogenen Veränderungen bei Patienten beobachtet werden, die eine konkomitierende Chemotherapie erhielten. Zudem betrafen die Radionekrosen vor allem den periventrikulären Randbereich und lagen zu 90 % am distalen Ende des „Spread Out Bragg Peaks“.

Die Unterschiede der Inzidenzen in der vorliegenden Arbeit basieren am ehesten auf den Tumorentitäten, der Behandlungsdauer, der Länge der Nachsorgeuntersuchungen und auf Fortschritten der diagnostischen Möglichkeiten.

Radionekrosen können sich als seltene, aber sehr schwere Nebenerscheinung nach einer Protonentherapie entwickeln. Die Nebenwirkungen der radiogenen Veränderungen und vor allem der Radionekrosen treten allerdings in der Protonentherapie nahezu gleich selten auf wie in der Photonentherapie, vor allem bei Vergleich der Daten mit anderen Studien in der Literatur. Die signifikante Häufung der Radionekrosen im periventrikulären Randbereich und am distalen Ende des „Spread Out Bragg Peaks“ erfordern weitere radiobiologische Nachforschungen.

Die in verschiedenen Studien benannten Risikofaktoren wie hohe Einzelbestrahlungsdosen, geringe Anzahl an Bestrahlungsfraktionen und somit eine kürzere Gesamtbehandlungszeit sowie eine hohe Gesamtdosis, das weibliche Geschlecht, häufige Operationen vor der Bestrahlung, ein höheres Alter bei Bestrahlung und ein Diabetes mellitus erwiesen sich in dieser Arbeit nicht als signifikante Risikofaktoren. Als signifikante Risikofaktoren zeigten sich eine konkomitierende Chemotherapie (vor allem Temozolomid), eine kurze Behandlungsdauer, ein junges Alter und die Nähe des Bestrahlungsgebietes zu periventrikulären Randbereichen. Mitbedacht werden sollten diese Risikofaktoren bei bestrahlten Patienten, wenn der Verdacht eines Tumorprogresses aufkommt. Bei gleichzeitiger Chemotherapie ist die Differentialdiagnose der radiogenen Veränderung auszuschließen. Diese Analyse hat zu einer intensiveren Aufklärung der Patienten durch den behandelnden Arzt vor einer Bestrahlung geführt. Patienten werden seitdem explizit auf die potentiellen Nebenwirkungen einer radiogenen Veränderung und deren Therapiemöglichkeiten hingewiesen. Außerdem fand eine Anpassung der Bestrahlungsplanung statt: Es wird vermieden, das distale Ende des „Spread Out Bragg Peaks“ in periventrikuläre Bereiche zu legen.

Die vorliegende Arbeit ist die erste, die einen direkten Vergleich zwischen Patienten mit radiogenen Veränderungen nach Protonentherapie und Photonentherapie bei vergleichbarem Patientenkollektiv und einer so hohen Anzahl an Patienten durchgeführt hat. Dennoch ist aufgrund der geringen Inzidenz von radiogenen Veränderungen keine statistisch signifikante Herausarbeitung von prognostischen und prädiktiven Faktoren möglich. Dieses Problem kann durch Metaanalysen und den Einschluss mehrerer vergleichbarer Studien gelöst werden. Bei prospektiv angelegten Studien ist ein Vorher-Nachher-Vergleich bezüglich der Symptomatik in Form eines Fragebogens zu empfehlen.