

Martina Öttl
Dr. med.

Stereotaktische Bestrahlung von Patienten mit Meningiom: Methodik und Ergebnisse

Geboren am 21.02.1976 in Heidelberg
Reifeprüfung am 23.06.1995 in Neckargemünd
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis SS 2003
Physikum am 30.03.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Freiburg
Praktisches Jahr in Freiburg und Montpellier (Frankreich)
Staatsexamen am 27.05.2003 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Strahlentherapie (DKFZ)
Doktorvater: PD. Dr. Dr. Jürgen Debus

Meningiome gehören mit einem Anteil von 20% zu den häufigsten intrakraniellen Tumoren. Die weitaus größte Anzahl wird als benigne klassifiziert und gehört damit zu den langsam wachsenden Tumoren. Trotzdem stellen sie aufgrund ihrer häufigen Nachbarschaft zu wichtigen Strukturen wie Nerven und Gefäßen und ihres nicht selten infiltrierenden Wachstums in Dura und Knochen im therapeutischen Vorgehen immer wieder eine Herausforderung dar. Die erste Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion. Aber auch die strahlentherapeutische Behandlung hat sich als eine Therapie mit hohem Stellenwert etabliert, deren häufigste Indikation die Bestrahlung subtotal resezierter Meningiome ist. In der Literatur sind bislang noch keine Ergebnisse einer fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie beschrieben. Die vorliegende Studie beschreibt und analysiert die Auswirkungen einer stereotaktischen Strahlentherapie, mit der ein Patientenkollektiv zwischen Februar 1985 und November 1998 wegen des Vorliegens eines intrakraniellen Meningioms behandelt wurde. Dazu wurde der radiologische Verlauf der Tumoren anhand von CT- oder MRT-Diagnostik beurteilt und ihre Abhängigkeit von patienten- bzw. behandlungsspezifischen Faktoren überprüft. Große Bedeutung wurde dabei dem Einfluß der Histologie auf Tumorkontrolle und Überleben zugemessen. Weiterhin wurde der klinische Verlauf der Patienten bewertet. Neben dem Allgemeinzustand wurde vor allem die Entwicklung neurologischer Symptome verfolgt und das Auftreten strahleninduzierter Nebenwirkungen erfaßt.

Es wurden 155 Frauen und 69 Männer mit insgesamt 224 Meningiomen stereotaktisch bestrahlt. Der Altersdurchschnitt lag bei 55 Jahren (11 – 84 Jahre). Das mittlere Followup lag bei 31 Monaten. Die beiden häufigsten Indikationen zur stereotaktischen Strahlentherapie stellten die subtotale Tumorresektion bzw. das postoperative Rezidiv und die Anwendung der Bestrahlung als Primärtherapie ohne vorherige Operation dar.

In dieser Studie wurden 3 Behandlungskonzepte analysiert:

- Bei 195 Patienten wurde eine primär fraktionierte Konvergenzbestrahlung durchgeführt.
- 15 Patienten wurden mit einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung therapiert.
- 14 Patienten wurden wegen eines Zweitmeningioms oder eines Rezidivs nach primärer Strahlentherapie mit einer sogenannten Rezidivtherapie entweder fraktioniert oder mit einer Einzeitbestrahlung behandelt.

Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung basierte auf CT- und MRT-Bildern, in denen Risikoorgane und das Zielvolumen definiert wurden. Die stereotaktischen Koordinaten des Isozentrums wurden mit Hilfe eines bei der Bestrahlungsplanung angebrachten Lokalisationssystems ermittelt und Einstrahlrichtungen sowie Feldformen durch eine virtuelle Therapiesimulation festgelegt. Mit Hilfe eines Zielsystem erfolgte eine präzise Patientenpositionierung am Linearbeschleuniger, bei der über ein Laserfadenkreuz der Zielpunkt mit dem Isozentrum der Bestrahlungseinheit in Deckung gebracht wurde. Bei der Durchführung der fraktionierten Präzisionsbestrahlung wurden 3 bis 6 multiple, irregulär geformte und nicht-koplanare Stehfelder genutzt. Im Median wurde eine Isozentrumsdosis von 57,6 Gy appliziert. Die stereotaktische Einzeitbestrahlung wurde als Bogenbestrahlung in nicht-koplanaren Ebenen bei verschiedenen Tischpositionen durchgeführt. Die im Median applizierte Isozentrumsdosis betrug bei diesem Therapieverfahren 22,5 Gy. Für die Photonenkonvergenzbestrahlung wurden umgerüstete 6 bzw. 15 MeV Linearbeschleuniger genutzt.

Diese Analyse zeigt, daß bei 180 primär fraktioniert bestrahlten Patienten mit einem Tumor ungesicherter Histologie oder einem Meningiom des WHO° I die besten Ergebnisse erzielt werden konnten: Es wurde eine zeitlich unkorrigierte Tumorkontrollrate von 98,3% erreicht. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidiv-freien Überlebens lag nach 5 Jahren bei 95,9% und nach 10 Jahren noch bei 94,4%. Bei 9 Patienten mit einem Meningiom des WHO° II konnte eine Tumorkontrollrate in Höhe von 77,8% erzielt werden. Für das Rezidiv-freie Überleben ergaben sich Werte von 77,8% nach 5 und 8 Jahren. Deutlich schlechter fielen die Ergebnisse

für die 6 Patienten mit einem Meningiom des WHO° III aus: Die Tumorkontrollrate lag bei 50,0%. Für eine Überleben ohne Tumorprogreß ergaben sich Werte von 63,0% nach 3 Jahren und 0,0% nach 3,5 Jahren. Damit konnte in dieser Arbeit die prognostische Relevanz des histologischen Gradings gezeigt werden.

Der klinische Verlauf stellte sich bei Patienten mit einem Tumor ungesicherter Histologie oder einem Meningiom des WHO° I wie folgt dar: Der mediane Karnofsky-Index lag vor und nach Bestrahlung bei 90%. Hinsichtlich der neurologischen Symptomatik zeigte sich bei einigen Patienten eine Verbesserung: Bei insgesamt 166 symptomatischen Patienten kam es bei 8% zu einer partiellen Remission, bei 28% zu einer kompletten Remission von mindestens einem Symptom. Von der Progredienz eines Symptoms waren 7% der primär symptomatischen Patienten betroffen.

Ein ähnlich positives Bild zeigte sich bei Patienten mit einem Meningiom des WHO° II oder III. Der mediane Karnofsky-Index lag vor und nach Radiatio bei 80%. Bei der Mehrheit der symptomatischen Patienten lagen nur leichte neurologische Defizite vor. Nur bei einem Patienten verschlechterte sich die Symptomatik im weiteren Verlauf. Es konnte hier gezeigt werden, daß nur bei einer geringen Anzahl primär fraktioniert bestrahlter Patienten radiogene Nebenwirkungen auftraten. Bei nur 6 Patienten (3,1%) manifestierten Spätschäden sich in Form eines unilateralen Visus- oder Hörverlust, Gesichtsfeldausfällen, einer Trigemiusneuralgie oder einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. In 3 Fällen handelte es sich dabei um schwerwiegende, behandlungsbedürftige Symptome: 2 Patienten erblindeten unilateral und bei einer weiteren Patientin kam es zu einer massiven Verstärkung der Trigemiusneuralgie. Bei den anderen 3 Patienten war nur eine milde Symptomatik festzustellen.

Bei den 15 Patienten mit Einzeittherapie wurde eine Tumorkontrollrate von 86,7% erreicht. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidiv-freien Überlebens lag bei 88,9% nach 5 bzw. 74,1% nach 10 Jahren. Der Allgemeinzustand wurde im Median vor und nach der Bestrahlung mit einem Karnofsky-Index von 80% bewertet. 80% der Patienten litten zu beiden Zeitpunkten unter neurologischen Störungen, bei denen es sich in den meisten Fällen nur um leichte Defizite handelte. Bei 3 Patienten allerdings kam es im weiteren Verlauf zu einer gravierenden Progredienz der Symptomatik. Die durchgeführte Analyse zeigte, daß diese Entwicklung auf das gehäufte Auftreten radiogener Spätschäden zurückzuführen war: Bei insgesamt 5 Patienten dieser Gruppe (33,3%) manifestierten sich Nebenwirkungen in Form eines passageren Hirnödems, einer Erblindung, einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz oder einer Radionekrose. Bei der Interpretation dieser Daten muß berücksichtigt werden, daß diese Patienten mit einem Dosiskonzept aus den Anfangszeiten der Stereotaxie bestrahlt wurden.

Bei den 14 Patienten, die sich einer Rezidivtherapie unterzogen hatten, betrug die zeitlich unkorrigierte Tumorkontrollrate 42,9%. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv-freies Überleben lag nach 5 Jahren bei 14,5%. Dabei ist zu erwähnen, daß 11 Patienten unter einem Meningiom des WHO° II oder III litten. Während das Absinken des medianen Karnofsky-Index von 80% vor auf 65% nach Strahlenbehandlung die Verschlechterung des Allgemeinzustands bei einigen Patienten verdeutlicht, konnten im Hinblick auf die neurologische Symptomatik nur geringe Veränderungen festgestellt werden. Radiogene Spätschäden traten in dieser Gruppe nicht auf. Damit konnte in dieser Arbeit verdeutlicht werden, daß die stereotaktische Strahlentherapie die Möglichkeit bietet, nach einer Bestrahlung aufgetretene Rezidive zu behandeln, die Ergebnisse jedoch deutlich schlechter als bei einer Primärtherapie sind.

Dies ist der erste Bericht in der Literatur, der Langzeitergebnisse der fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie in der Behandlung von Meningiomen darstellt. Die hohe Patientenzahl und die lange Nachbeobachtungszeit verleihen ihm eine hohe Aussagekraft über die Effektivität dieser Bestrahlungstechnik. Auf der Basis der Daten dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß diese Art der Bestrahlung bei benignen Meningiomen höchst effektiv in der Eindämmung eines weiteren Tumorwachstums ist und ein langes Rezidiv-freies Überleben resultiert. Im Vergleich zu Berichten aus der konventionellen Strahlentherapie über Tumorkontrolle und Überlebenswahrscheinlichkeiten stellen sich die Ergebnisse dieser Studie sehr günstig dar. Diese Analyse bestätigt die positive Auswirkung auf die Tumorkontrolle bei postoperativ bestrahlten Patienten, weist aber ebenfalls darauf hin, daß die Strahlentherapie eine Rolle in der Primärtherapie spielen kann.

Trotz der Bestrahlung großer, irregulär geformter Zielvolumina blieb die Inzidenz an Nebenwirkungen gering. Diese Tatsache macht den Vorteil der fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung gegenüber der Einzeittherapie deutlich, deren Anwendung aufgrund des hohen Risikos, Strahlenschäden zu erzeugen, auf kleine Volumina beschränkt bleiben muß.

Für Meningiome des WHO° I konnte mit dieser Arbeit erstmals gezeigt werden, daß mit einer fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie eine klinische Verbesserung erzielt werden kann, das radiologische Ansprechen von Meningiomen langsam ist und damit nicht mit dem klinischen Ansprechen korreliert. Diese Untersuchung macht deutlich, daß die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung ein effektives und nebenwirkungsarmes Therapieverfahren ist.