

Verena Petra Widmer  
Dr. med.

## **Die Rolle der Stereotaktischen Radiochirurgie in der Behandlung von progredientem Glioblastoma multiforme**

Geboren am 27.07.1976 in Heidelberg  
(Staats-)Examen am 16.11.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Debus

In meiner Arbeit untersuche ich die Auswirkungen der stereotaktischen Einzeitbestrahlung auf Überlebenszeit und Lebensqualität der Patienten mit Astrozytom Grad IV (Glioblastoma multiforme), wobei der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Untersuchung der Glioblastompatienten in der Rezidivsituation liegt. Glioblastome, die mit einem Anteil von 50% die häufigsten Gliome darstellen und 15% - 20% der intrakraniellen Tumore ausmachen, gehören zu den bösartigsten Tumoren im Erwachsenenalter. Sie zeichnen sich durch ihr schnelles und infiltrierendes Wachstum und eine äußerst ungünstige Prognose aus. Der Krankheitsverlauf beträgt ohne Therapie wenige Monate. Die Therapie der Wahl des Primärtumors besteht in einer möglichst radikalen chirurgischen Resektion mit anschließender konventioneller externer Radiotherapie, wobei in meiner Studie eine mediane Gesamtdosis von 54 Gy appliziert und in 13 Fällen begleitend eine chemotherapeutische Behandlung durchgeführt wurde. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten kam es durchschnittlich 12 Monate (1 – 77 Monate) nach Abschluss der Primärtherapie zum Auftreten eines Rezidivs. Die Rezidivtherapie bestand in einer am Dkfz im Zeitraum vom Januar 1993 bis August 2004 durchgeführten stereotaktischen Einzeitbestrahlung. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Gruppe von insgesamt 40 Patienten mit Glioblastomrezidiv und Astrozytom Grad III-Rezidiv, die aus 15 Frauen und 25 Männern im Alter von 27 bis 76 Jahren bestand, stereotaktisch bestrahlt. Das mediane Alter der Patienten bei Auftreten des Rezidivs betrug 54 Jahre (27 – 76 Jahre). Um anhand einer ausreichend großen Patientenzahl eine signifikante Aussage treffen zu können, wurden nur die 35 Patienten mit einem Glioblastomrezidiv in der statistischen Auswertung berücksichtigt. Die mediane Nachsorgezeit (Followup) lag insgesamt bei 13 Monaten (1 - 89 Monate), während sie nach der stereotaktischen Einzeitrezidivbestrahlung 10 Monate (1 - 25 Monate) betrug. Alle Patienten dieser Studie verstarben im Zeitraum der Nachsorge an den Folgen der Tumorprogression.

Die Methode der stereotaktischen Strahlenchirurgie zeichnet sich dadurch aus, dass extrem fokussierte hochdosierte ionisierende Strahlen auf ein zuvor definiertes Zielvolumen appliziert werden, um pathologisch veränderte Zellen zu zerstören und dabei das umliegende gesunde Hirngewebe zu schonen. Möglichst genaue Informationen über Tumorlokalisierung, Tumorausdehnung und Abgrenzung zu Nachbarstrukturen, die durch die auf CT- und MRT-Bildern basierende dreidimensionale Bestrahlungsplanung (Voxelplan-Heidelberg) geliefert werden, sind für die Festlegung des Zielvolumens notwendig. Die für die Bestrahlungsplanung erforderliche Berechnung der stereotaktischen Koordinaten des Isozentrums erfolgt mit Hilfe einer Lokalisationsvorrichtung, die am stereotaktischen Rahmen angebracht wird. Durch eine virtuelle Therapiesimulation ist es möglich, Einstrahlrichtungen und Feldformen festzulegen und die physikalische Dosisverteilung exakt vorauszuberechnen. Mit Hilfe einer Zielpunktlokalisationsvorrichtung erfolgt eine präzise Patientenpositionierung

am Linearbeschleuniger, bei der über ein Laserfadenkreuz die vorausberechnete Lage des Isozentrums des Zielvolumens genau mit dem Isozentrum der Bestrahlungseinheit in Deckung gebracht wird. Für die stereotaktische Einzeitbestrahlung wurden 3 bis 4 irregulär geformte non-koplanare Stehfelder genutzt. Die Photonenkonvergenzbestrahlung wurde mit einem für diese Zwecke umgerüsteten 6 bzw. 15 MeV Linearbeschleuniger des Typs Linac, Siemens Mevatron, Siemens, Erlangen durchgeführt. Den Patienten dieser Studie wurde eine mediane Isozentrumsdosis von 15 Gy (10 - 20 Gy) appliziert. Es wurde eine Isodose von 80% festgelegt, die das Zielvolumen sicher umschloss. Die Nachsorgeuntersuchungen nach der stereotaktischen Einzeitbestrahlung erfolgten zunächst nach 6 Wochen und danach im Abstand von 3 Monaten. Die in dieser Studie untersuchte allgemeine Überlebenszeit der Patienten wurde von zwei verschiedenen Zeitpunkten aus berechnet. Zum einen wurde das Überleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tod berechnet. Dabei ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten (9 - 133 Monate). Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug 90%, nach zwei Jahren lag die Überlebensrate bei 49% und nach drei Jahren bei 26%. Zum anderen wurde die Zeitspanne vom Zeitpunkt der Einzeitbestrahlung bis zum Tod ermittelt und ergab einen Wert von median 10 Monaten (1 - 25 Monate). Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug nach Kaplan-Meier nach 6 Monaten 72% und nach 12 Monaten 28%. Bei der Auswertung der Patientendaten zeigte sich, dass der Karnofsky-Index einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit besaß, während das Alter der Patienten, das Ausmaß der chirurgischen Resektion und die Größe des Tumolvolumens zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die allgemeine Überlebenszeit nicht signifikant beeinflussten. Nach der stereotaktischen Einzeitbestrahlung ließen sich keine prognostischen Faktoren ermitteln, die sich signifikant auf die Überlebenszeit auswirkten.

Beim Vergleich meiner Studie mit verschiedenen in der Literatur beschriebenen Therapiekonzepten, die in der Rezidivsituation des Glioblastoms zur Anwendung kommen, zeigte sich, dass die radiochirurgische Behandlung als eine nichtinvasive, sichere und nebenwirkungsarme Methode einige Vorteile gegenüber anderen Therapiemöglichkeiten aufweist. Während die Chemotherapie in der Primärtherapie des Glioblastoms erfolgreich eingesetzt wird, wird ihre Anwendung in der Rezidivbehandlung kontrovers diskutiert. Sie wird zwar in dieser Situation am häufigsten verordnet, ihre Wirksamkeit ist jedoch nicht mit der stereotaktischen Radiochirurgie oder der Brachytherapie zu vergleichen. Ein neuer vielversprechender Ansatz für die Rezidivbehandlung des Glioblastoms liegt in der Kombination von stereotaktischer Radiochirurgie mit Temozolomid, einem in letzter Zeit entwickelten Chemotherapeutikum, mit dem sich progressionsfreie Überlebensraten von 46 - 60 % nach 6 Monaten bei verbesserter Lebensqualität und geringer Toxizität erzielen lassen. Eine Reoperation des Glioblastomrezidivs als bevorzugte Therapieoption ist in vielen Fällen nicht mehr durchführbar. Die Immuntherapie befindet sich im experimentellen Stadium und wird noch nicht routinemäßig angewandt. Die brachytherapeutische Therapie, die zu ähnlich guten Behandlungsergebnissen in der Rezidivsituation führt wie die stereotaktische Einzeitbestrahlung, weist jedoch einige wesentliche Nachteile auf. Als invasives Verfahren mit einer erforderlichen Krankenhausaufenthaltsdauer von 5 - 7 Tagen, den Komplikationen eines operativen Eingriffs und deutlich erhöhten Reoperationsraten, stellt die Brachytherapie eine größere Belastung für die Patienten dar als die stereotaktische Bestrahlung und ist als Therapieoption hauptsächlich für ausgewählte jüngere Patienten mit einem guten Allgemeinzustand geeignet. Die Gegenüberstellung von stereotaktischer Radiochirurgie mit fraktionierter stereotaktischer Bestrahlung zeigt, dass sich mit beiden Verfahren ähnlich lange mediane Überlebenszeiten erzielen lassen. Da die bei der fraktionierten Bestrahlung auf mehrere Wochen verteilte Applikation einer geringen Strahlendosis vom Hirngewebe besser toleriert wird als eine einmalige hohe Dosis, und auch deutlich weniger Spät komplikationen zu erwarten sind als bei der Einzeitbestrahlung, empfiehlt sich die fraktionierte Bestrahlung

bei größeren Tumorumina und bei Tumoren in der Nähe von eloquenten Strukturen. Die Einzeitbestrahlung eignet sich dagegen bei kleineren Tumorumina und Patienten mit gutem Allgemeinzustand und kann als sichere und nebenwirkungsarme Therapieform für entsprechend qualifizierte Patienten eine Verlängerung der Überlebenszeit bewirken.