

Sigrid Martina Volk  
Dr. med. dent.

## **Fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (FSRT) von Patienten mit Akustikusneurinomen: Methodik und Ergebnisse**

Geboren am 09.04.1979 in Heilbronn  
Staatsexamen am 09.12.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter E. Huber

Am Deutschen Krebsforschungszentrum werden seit etwa 15 Jahren auch kraniale Tumoren benignen Dignität wie z.B. Akustikusneurinome bestrahlt. Diese Neurinome gehen von den Schwann'schen Hüllzellen des Nervus vestibulocochlearis (VIII. Hirnnerv) aus. Sie stellen fast 6 % aller intrakraniellen Neoplasien dar und treten meist sporadisch als Einzeltumoren auf. Ihr Wachstum verläuft in der Regel sehr langsam und nicht infiltrierend. Dennoch bedeuten sie aufgrund von Nerven- und Gefäßverdrängungen und ihrer engen Relation zu anderen Gehirnstrukturen stets eine Herausforderung für die Therapeuten. Neben der chirurgischen Resektion oder der alleinigen Überwachung und Kontrolle des Tumors, steht den Behandlern auch die Radiotherapie (sei es nun in Form der Einzeitbestrahlung oder der fraktionierten Bestrahlung) zur Wahl. Die Entscheidung über die Behandlungsart ist individuell zu treffen und hängt von vielen Faktoren ab, u. a. von der Größe und Lokalisation des Tumors, der klinischen Symptomatik und dem Allgemeinzustand des Patienten sowie den zu erwartenden Behandlungsergebnissen und möglichen Risiken. Da jedoch zur **fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung (FSRT) von Akustikusneurinomen** bisher noch keine Langzeitstudien vorlagen, fehlten den Behandlern aussagekräftige Daten für ihre Therapiewahl. Daher bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit in der Evaluierung der FSRT als einer Therapiemöglichkeit von Akustikusneurinomen. Durch Analyse von Langzeitdaten sollten der klinische und radiologische Verlauf der Erkrankung und somit die Effektivität der FSRT überprüft werden. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der lokalen Tumorkontrolle. Zum anderen sollte auch die Toxizität dieser Behandlungsmethode untersucht werden. Insbesondere Änderungen der Hörfunktion und anderer Hirnnervenfunktionen sowie das Auftreten weiterer radiogener Nebenwirkungen waren von Interesse. Insgesamt sollte so die Indikation und der Stellenwert der FSRT bei Akustikusneurinompatienten geklärt werden.

Untersucht wurde hierzu ein Kollektiv von insgesamt **106 Patienten** (59 Frauen, 47 Männer), welche zwischen Oktober 1989 und Januar 2004 mittels FSRT behandelt wurden. Ihr medianes Alter betrug 60 Jahre (19- 83 Jahre). Die Neurinome traten bei 92 Patienten unilateral als sporadische Erkrankung und bei 14 Patienten bilateral auf, wobei in 13 dieser 14 Fälle die gesicherte Diagnose einer Neurofibromatose-Typ-II als Grunderkrankung vorlag.

13 Akustikusneurinome waren rein intrameatal lokalisiert, 4 nur extrameatal und die übrigen 89 bestanden jeweils aus beiden Komponenten. Das mediane Tumolvolumen des Gesamtkollektivs betrug 3,9 cm<sup>3</sup> (0,3- 30,7 cm<sup>3</sup>), das allein der NF-II-Patienten 12 cm<sup>3</sup> (6,3- 30,7 cm<sup>3</sup>). Die FSRT stellte bei 85 Erkrankten die Primärtherapie dar, während bei 21 Erkrankten ein- oder mehrmalige Tumorresektionen vorausgegangen waren.

Essentielle Grundlage für die Planung und Durchführung der FSRT ist die **Immobilisation** des Patienten, welche durch ein spezielles non-invasives Kopfmaskensystem erreicht wurde. Nach Durchführung von CT und MRT wurden die Datensätze mit Hilfe des Programms VOXELPLAN bearbeitet, so dass eine **dreidimensionale Bestrahlungsplanung** erfolgen konnte. Zuerst wurden das Zielvolumen und die Risikoorgane bestimmt. Anschließend definierte der Behandler anhand von Simulationen die Einstrahlrichtungen und legte die irregulären Feldformen fest. Es folgten die Dosisberechnung und die Beurteilung der Dosisverteilung mittels Dosis-Volumen-Histogramm. Nachdem die Bestrahlungsparameter auf den Patienten übertragen worden waren, konnte die Radiotherapie vorgenommen werden. Sie erfolgte an **Linearbeschleunigern** mit einer Photonenenergie von 6 bzw. 15 MeV, wobei die Zahl der isozentrischen, irregulär geformten, non-koplanaren Felder zwischen 3 und 6 lag. Die mediane Gesamtdosis betrug 57,6 Gy (48,6- 66 Gy) und wurde üblicherweise in 32 Einzelfractionen (23- 33) à 1,8 Gy appliziert. Die Nachsorge wurde in regelmäßigen Abständen durchgeführt und fand nach Möglichkeit am DKFZ statt. Sie umfasste jeweils klinische und radiologische (MRT/CT) Untersuchungen. Im Medianen betrug der Zeitraum des **Follow-up 48,5 Monate** (ca. 4 Jahre) mit einer Spanne von 3- 172 Monaten.

Zusätzlich wurde im Rahmen dieser Arbeit auch ein spezieller **Fragebogen** erstellt. Er wurde an die noch lebenden 93 Patienten versandt und in 79 Fällen beantwortet. Die Fragen bezogen sich einerseits auf die Lebensqualität und neurologische Symptomatik der Patienten. Andererseits dienten sie der Erfassung ihres subjektiven Hörvermögens.

Insgesamt wurde die FSRT von allen Patienten gut toleriert. Lediglich geringe akute Nebenwirkungen waren zu beobachten. Bei 101 der 106 Patienten war im Nachbeobachtungszeitraum kein Tumorwachstum festgestellt worden. Es errechnete sich eine **aktuarische lokale Tumorkontrollrate** von **94,3 %** nach 3 Jahren und von **93 %** nach 5 Jahren. Bei 63 Patienten blieb der Tumor größenkonstant; bei 38 Patienten fand sogar eine Größenreduktion statt. Nur in 5 Fällen zeigte sich eine Zunahme des Tumors, wobei bei zwei dieser 5 Patienten nicht sicher geklärt werden konnte, ob tatsächlich ein Progress oder lediglich eine vorübergehende radiogen bedingte Reaktion des Tumorgewebes vorlag. Erfreulicherweise hatten weder die Tumorgöße, noch das Alter der Patienten oder eine NF-II-Erkrankung einen signifikanten Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle.

Zur Beurteilung des Verlaufs des Hörvermögens wurden verschiedene Informationsquellen verwendet: ärztliche Anamnesen/ Untersuchungen vor und nach FSRT, Auskünfte von Haus- und HNO-Ärzten, Tonaudiogramme und ausgewertete Patientenfragebögen. Schließlich wurde so die Hörqualität jedes Einzelnen gemäß der Gardner-Robertson-Klassifikation bestimmt. Vor Strahlentherapie besaßen 65 Patienten ein adäquates Hörvermögen (= Grad I und II), 11 Patienten ein inadäquates Hörvermögen (= Grad III und IV) und 30 Patienten waren ipsilateral ertaubt (= Grad V). Die **Wahrscheinlichkeit für den Erhalt des vor FSRT nutzbaren Hörens** lag nach 5 Jahren bei **94 %**. Das Vorliegen einer NF-II-Erkrankung zeigte aber einen signifikant negativen Einfluss auf die Hörerhaltungswahrscheinlichkeit. Sie betrug bei Patienten mit NF-II nach 2 bzw. 5 Jahren 64 %, bei Patienten ohne NF-II nach 2 bzw. 5 Jahren hingegen 98 %.

Spättoxizitäten anderer Hirnnerven zeigten sich sehr selten. Nur 3 Patienten entwickelten nach FSRT eine **irreversible Trigeminesschädigung** leichten bis mittleren Grades, was einer Toxizitätsrate von **3,4 %** entsprach. Dagegen konnte durch die FSRT sogar die Beseitigung einer präradial vorhandenen Trigeminessymptomatik bei 8 von 19 Personen erreicht werden. Bleibende Fazialisdysfunktionen in moderatem Ausmaß traten nach FSRT bei lediglich 2 Patienten auf, welche beide an NF-II erkrankt waren. Die Wahrscheinlichkeit für **irreversible Fazialisschädigungen** lag somit bei **2,3 %**. Von den 18 fazial vorgeschädigten Patienten hatten 15 ein- oder mehrmalige operative Tumovorbehandlungen erhalten. Weitere strahlenbedingte Nervenschädigungen oder Neoplasien traten nicht auf.

Insgesamt kann dieser Langzeitstudie aufgrund der außergewöhnlich hohen Patientenanzahl und dem langen Nachbeobachtungszeitraum ein hoher Aussagewert zugemessen werden, den sich der Behandler für seine Therapiewahl nun zu Nutze machen kann.

Zusammenfassend kommt die Analyse dabei zu dem Ergebnis, dass die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (FSRT) eine **sichere, effektive und gut verträgliche Methode** zur Behandlung von Akustikusneurinomen jeglicher Art und Größe darstellt. Schließlich werden die wichtigen Kriterien einer Akustikusneurinombehandlung erfüllt. So ist einerseits die lokale Tumorkontrollrate sehr hoch und mit denen in der Mikrochirurgie erzielten Ergebnissen vergleichbar, aber nicht mit deren operativen Risiken verbunden. Zugleich können die Wahrscheinlichkeiten für therapiebedingte Schädigungen des trigeminalen und fazialen Hirnnervens als äußerst gering eingestuft werden. Dies ist umso bemerkenswerter, da dank der irregulären Feldformen und des positiven Fraktionierungseffekts auch sehr große Tumorumfänge behandelt wurden, was die uneingeschränkte Anwendbarkeit der FSRT widerspiegelt. Und andererseits übertrifft die Hörerhaltungsrate der FSRT die erreichten Hörerhaltungswahrscheinlichkeiten der anderen Therapieformen, auch wenn sie für NF-II-Patienten nicht ganz zufriedenstellend ist.

Daher bekräftigt diese Untersuchung die Annahme, dass die FSRT zum Vorteil und Nutzen von Akustikusneurinompatien ist und unterstützt somit ihre Anwendung.

Dennoch muss letztendlich immer eine sorgfältige Abwägung zwischen allen bestehenden Behandlungsoptionen stattfinden, um anhand der individuellen Patientencharakteristiken stets die für den Patienten optimale Therapie zu erreichen.