

- Zusammenfassung -

Katharina Isabel Weusthof
Dr. med.

State-of-the-Art Radiotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Hirntumoren: Analyse des neurokognitiven Outcomes und des Hippocampusvolumens

Fach: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Rieken

Das Langzeitüberleben pädiatrischer Hirntumorpatienten konnte in den letzten Jahrzehnten durch multimodale Therapieansätze mit Operation, Bestrahlung und Chemotherapie deutlich verbessert werden. Daher rücken nun zunehmend die Therapiespätfolgen der intensiven multimodalen Therapie in den Fokus. Insbesondere die cerebrale Radiotherapie ist auf Basis älterer neuropsychologischer Studien mit schweren neurokognitiven Beeinträchtigungen assoziiert. Durch technologische Fortschritte, wie der Protonen- oder der IMRT-Photonenbestrahlung, kann zunehmend eine hochkonforme Dosisapplikation erfolgen mit einer verbesserten Schonung des umliegenden Gewebes. Aktuelle Studien konnten bereits ein deutlich gebessertes neurokognitives Outcome nach moderner cerebraler Bestrahlung feststellen, z.T. ohne Unterschiede des neurokognitiven Outcomes zur Operation oder Chemotherapie.

In dieser Dissertationsarbeit wurde das neurokognitive Outcome nach Protonenbestrahlung ermittelt und die Ergebnisse mit dem neurokognitiven Outcome nach moderner Photonbestrahlung und Operation verglichen. Zudem wurde der longitudinale Verlauf innerhalb dieser Therapiegruppen analysiert. Das neurokognitive Outcome wurde anhand von 103 Patienten (Protonenbestrahlung n=26, Photonbestrahlung n=30, Operation n=47) vor und an bis zu vier Zeitpunkten im Verlauf bestimmt. Die neurokognitiven Daten bestanden aus Testungen von acht funktionell unterschiedlichen Domänen sowie einem detaillierten Überblick über die soziale und schulische Leistungsfähigkeit der Patienten. Neben dem funktionellen Outcome wurde anhand einer weiteren, unabhängigen Patientenkohorte nach Protonenbestrahlung das strukturelle Outcome des Hippocampus untersucht, indem mittels automatischer Segmentierung im longitudinalen Verlauf die Volumina des Hippocampus bestimmt wurden. Diese Analyse wurde auf Basis longitudinaler cerebraler MRT-Bildgebung von 10 Patienten vor und drei Mal nach Protonenbestrahlung durchgeführt.

Die Limitationen dieser Studie erklären sich vor allem durch das retrospektive Design der Datenerhebung und -auswertung sowie durch die niedrigen Patientenzahlen. Zudem waren auch die drei verschiedenen Patientenkohorten der neurokognitiven Auswertung sehr heterogen in Bezug auf die Patientencharakteristika, insbesondere hinsichtlich der Therapieintensität. Die Bestrahlungsgruppen (Protonen- und Photonkohorte) haben zu über 90% zusätzlich zur Bestrahlung eine Operation erhalten und signifikant häufiger als in der OP-Gruppe auch eine Chemotherapie. Die Stärken der Studie bestehen in der umfassenden, detaillierten neuropsychologischen Aufarbeitung der Patienten, die acht neurokognitive Domänen und die Implikationen der Therapie auf das alltägliche Leben beinhaltet. Zudem konnte die langfristige Entwicklung über 4 Jahre, in der Photonengruppe sogar über 7 Jahre analysiert werden.

Im Vergleich des neurokognitiven Outcomes zwischen den drei Therapiegruppen ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen. In einer angeschlossenen Äquivalenzanalyse zeigten sich in 60% der neurokognitiven Domänen statistisch äquivalente Ergebnisse im Vergleich der drei Therapiegruppen. Im langfristigen Follow-Up konnte in der Protonenkohorte keine signifikante Abnahme der Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Dahingegen konnte vier Jahre nach Photonenbestrahlung in den Domänen der allgemeinen nonverbalen Intelligenz (-9,6%; $p=0.01$) und der Visuokonstruktion (-14,9%; $p=0.02$) eine statistisch signifikante Abnahme der Leistungsfähigkeit gesehen werden. In der Operationsgruppe wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Leistungsfähigkeit in der allgemeinen nonverbalen Intelligenz (-10,7%; $p=0.01$) und in der Verarbeitungsgeschwindigkeit (-14,9%; $p=0.002$) festgestellt. Die schulischen Leistungen der Kinder waren in allen drei Gruppen vergleichbar. Verglichen mit der Normalpopulation wurden leicht höhere Raten an Schuljahrs wiederholung (9,7%) und Schulwechsel (16,0%) beobachtet, die Mehrheit der jungen Patienten konnte jedoch in ihre ursprüngliche Klasse zurückkehren.

Die Volumenentwicklung des Hippocampus zeigte eine statistisch signifikante Volumenabnahme im kurzfristigen Follow-Up bis 18 Monate nach Protonenbestrahlung mit einer Zunahme des Volumens und somit vollständigem Ausgleichen auf Ausgangsniveau im langfristigen Verlauf 4 Jahre nach Therapie. Diese Entwicklung zeigte keine Korrelation mit der Bestrahlungsdosis und ließ sich auch bei Hippocampi ohne direkte Dosisdepletion beobachten.

Die neurokognitiven Outcome-Ergebnisse sind unabhängig der Therapieform vergleichbar und sind, im Gegensatz zu älteren Publikationen, in den allermeisten Fällen nicht stark beeinträchtigt. Zusammengefasst ergibt sich auch nach multimodaler Therapie, insbesondere in den Bestrahlungsgruppen, die eine deutlich höhere Therapielast aufweisen als die Patienten der OP-Kohorte, ein relativ konstantes neurokognitives Ergebnis im langfristigen Verlauf. In detaillierter Betrachtung der klinisch-funktionellen Ergebnisse mit den neuroanatomischen Schädigungsmustern lassen sich die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die visuomotorische Integration mit dem morphologischen Korrelat der weißen Substanz als vulnerable kognitive Domänen herausarbeiten. Die übrigen Domänen, z.B. das visuelle und verbale Gedächtnis erscheinen demgegenüber relativ robust und sind vor allem angewiesen auf intakte graue Substanz, insbesondere der hippocampalen Strukturen. Die Hippocampussegmentierung hat eine kurzfristige Volumenabnahme mit vollständigem Ausgleich im langfristigen Verlauf gezeigt. Eine funktionelle Korrelation war hier aus methodischen Gründen nicht möglich, jedoch scheinen die Ergebnisse der hippocampusabhängigen Domänen auch funktionell diesen Verlauf widerzuspiegeln.

In Zukunft könnte, zur weiteren Optimierung der Therapie bei wahrscheinlich großem Einfluss der weißen Substanz auf das neurokognitive Outcome, möglicherweise ein personalisierter Ansatz analog des individuellen Myelinisierungsgrades in der Therapieempfehlung gewählt werden. Der von den Leitlinien vertretene, möglichst strikte Verzicht auf die Radiotherapie niedriggradiger Gliome könnte dann, bei hoher Konformität und individuell geplanter Applikation, zugunsten einer sehr guten lokalen Kontrolle nach Radiotherapie möglicherweise überdacht werden. Ebenso sollte in die interdisziplinäre Behandlung von pädiatrischen Hirntumorpatienten eine kontinuierliche Betreuung durch klinische Neuropsychologen mit regelmäßigen Testungen und neurokognitivem Training Einzug finden. Eine Bestätigung des neurokognitiven Outcomes nach Bestrahlung, das vergleichbar mit dem neurokognitiven Outcome nach Operation zu werten ist, sollte in prospektiven, größeren Studien erfolgen.