Aktuelle Techniken und Daten zur Bestrahlung von Hypophysenadenomen

Radiochirurgie (RS), multisession Radiosurgery (msRS), stereotaktische Radiotherapie (SRT)

■ Hormoninaktive und hormonaktive Hypophysentumoren

Hypophysenadenome sind fast immer gutartige (benigne) Tumoren des Hypophysen-Vorderlappens mit überwiegend langsamen Wachstum – allerdings gibt es darunter auch rascher und aggressiv in die Nachbarstrukturen einbrechende Adenome (Geschwulste). Sie stellen eine besondere therapeutische Herausforderung an das immer zu fordernde fächerübergreifende Team aus endokrinologisch versierten Internist/-innen, Neurochirurg/-innen und radiochirurgisch spezialisierten Strahlentherapeut/-innen:

Entscheidend für die Diagnostik und Behandlungsstrategie ist die Trennung in die hormoninaktiven und die hormonaktiven (Hormon ausschüttenden) Tumoren. Letztere bestehen aus den überwiegend medikamentös behandelbaren Prolaktinomen, den Cushing verursachenden ACTH- und den Akromegalie verursachenden Wachstumshormon(GH)-produzierenden Adenomen. Dementsprechend unterscheiden sich die Behandlungsziele und erfordern ein vielfältiges Management unter der Leitung und lebenslangen Betreuung unserer Endokrinolog/-innen.

Mit der Behandlung der hormonaktiven Tumoren soll vorrangig die übermäßige Hormonproduktion gestoppt werden, um die Symptome zurückzudrängen und die bedrohlichen Folge-Erkrankungen

zu verhindern. Dazu muss der Tumor entfernt bzw. deaktiviert werden. Hormoninaktive Tumoren treten erst durch ihr Wachstum mit Symptomen einer hörmonellen Minderproduktion (Insuffizienz) oder von Sehstörungen klinisch in Erscheinung und müssen deshalb behandelt werden. Oder sie werden zufällig bei einer Kopf-MRT (bildgebendes Verfahren Magnetresonanztomographie) entdeckt. Ohne entsprechende Symptome ist hier zunächst eine abwartende Haltung mit endokrinologischen und MRT-Kontrollen gerechtfertigt. Die Behandlungsindikation ist dann bei nachgewiesenem Tumorwachstum gegeben.

Anatomische Lageverhältnisse und Wachstumsverhalten

Die Lage der Hypophyse in der zentralen Schädelbasis, im sogenannten Türkensattel (Sella turcica), ist von besonderer Bedeutung für die Behandlung der dort wachsenden Tumoren. Eingebettet in die venösen Blutleiter (Sinus cavernosus & intercavernosus) befinden sich hier noch weitere funktionell wichtige Gefäße



Priv.-Doz. Dr. med. habil Klaus Hamm CyberKnife Zentrum Mitteldeutschland Helios Klinikum Erfurt

und Nerven, insbesondere auf beiden Seiten die zum Hirn führende Halsschlagader (Arteria carotis) und oberhalb der Hypophyse die Sehnerven mit ihrer Kreuzung (Chiasma) - siehe Abb.1. Ein Tumorwachstum aus der sellären Begrenzung nach oben (suprasellär) führt deshalb zu Druck auf das Chiasma und damit zuerst zur zunehmenden Einengung der Gesichtsfelder von außen (Sehstörungen). Dann kann nur eine Operation rasch helfen, mit Ausnahme der sogenannten Prolaktinome, die häufig medikamentös zu beherrschen sind. Ein seitliches Einwachsen in einen oder beide

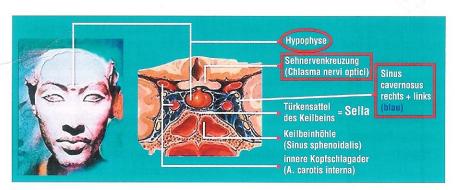


Abb. 1: Anatomische Lageverhältnisse der Hypophyse (Bildquelle: Novartis Pharma GmbH)

Sinus cavernosus ist dagegen allein operativ nicht zu beheben und deshalb eine Domäne der Strahlenbehandlung bei Hypophysenadenomen.

Bestrahlungstechniken

(siehe auch Beiträge in der GLANDULA 34, S. 34ff., und GLANDULA 36, S. 18f.)

Die Therapie der Wahl bei Hypophysentumoren ist die operative Entfernung, da überwiegend ein risikoarmer Zugang durch die Nase (transnasal) gewählt werden kann, selten muss eine Schädeleröffnung (Trepanation), der sogenannte transkranielle Zugang, sein.

Die Bestrahlung kommt also überwiegend für Tumorrezidive (Wiederauftreten des Tumors) und Restbefunde nach einer OP infrage. Für eine Strahlenanwendung am Menschen verlangt bereits die Strahlenschutz-Verordnung eine besondere Rechtfertigung sowie eine optimale Begrenzung der Dosis auf das zu behandelnde Zielvolumen (Tumor) mit maximaler Schonung der umgebenden Strukturen. Deshalb ist bei Hypophysentumoren heute ausschließlich die Anwendung sogenannter stereotaktischer Bestrahlungstechniken mit einer Präzisions-Radiotherapie zu fordern:

- Die Radiochirurgie (RS = radiosurgery) als klassische einmalige Bestrahlung, deshalb mit höchster Präzision im Submillimeter-Bereich (0,3 mm) und einer entsprechend hohen Einmal-Dosis
- Mit dem CyberKnife-System auch die sogenannte hypofraktionierte Radiochirurgie (msRS = multisession radiosurgery), das heißt mit wenigen Fraktionen, also 3–5 entsprechend niedrigeren, meist täglich verabreichten Einzeldosen in der gleichen Submillimeter-Präzision, die durch die nur mit dem CyberKnife mögliche, konti-

- nuierliche Positions-Kontrolle und automatische –Korrektur erreicht wird
- Die sogenannte stereotaktische Radiotherapie (SRT oder fSRT) mit ebenfalls hoher, im Vergleich zur RS und msRS aber etwas geringerer Präzision im Millimeter-Bereich (1–3mm) – entweder hypofraktioniert (hfSRT) mit 5–15 Fraktionen, oder es werden über meist 6 Wochen, also wie bei den sogenannten konventionellen Bestrahlungen jeweils die kleinen Einzeldosen von 1,8 oder 2 Gy verabreicht, wegen der täglichen Erholungsphasen bis zu einer deutlich höheren Gesamtdosis

Die Rechtfertigung ergibt sich durch die bereits mehrere Jahrzehnte Erfahrung der Wirksamkeit einer Photonen-Bestrahlung auf Hypophysentumoren. So zeigte bereits die konventionelle Radiotherapie eine langfristige lokale Tumorkontrolle -sie wurde aber meist nur bei Problemfällen mit Rezidiven nach oft mehreren Operationen eingesetzt, da durch die Dosisbelastung umgebender Hirnstrukturen mögliche Langzeit-Komplikationen gefürchtet waren (bis hin zu Sehverlust, Anfällen oder Durchblutungsstörungen im Hirn). Mit den stereotaktischen Techniken wurde schließlich eine höhere Präzision mit steilerem Dosisabfall zu den gesunden Umgebungsstrukturen erreicht, sodass auch höhere Tumordosen bei gleichzeitig geringerem Komplikationsrisiko eingestrahlt werden konnten.

Für die RS werden heute weltweit überwiegend drei Gerätesysteme eingesetzt (Abb. 2), wobei durch die jeweiligen technischen Bedingungen jedes System die notwendigen Kriterien auf andere Weise löst. Nämlich entsprechend gebündelte Photonenstrahlen aus einer Vielzahl verschiedener Richtungen (Konvergenz-Prinzip) submillimetergenau in

das Zielgebiet (Tumor) zu bringen und dabei den steilen Dosisabfall am Tumorrand zu verwirklichen (Konformität durch Strahlenkollimation, das heißt die Strahlen exakt am Tumorrand "abschneiden"):

- 1. Beim schwedischen Gamma-Knife werden die Photonen der Gammastrahlung von bis zu 201 in einer Halbkugel angeordneten, radioaktiven Kobalt-Quellen nacheinander auf mehrere Zielpunkte (isozentrisch) im Tumor konzentriert. Sie werden jeweils durch den im stereotaktischen Ring/Rahmen an vier Stellen scharf fixierten Kopf immer in den Mittelpunkt der Halbkugel gebracht. Das GammaKnife war das erste System (seit 1,968 im klinischen Einsatz) und wird deshalb auch heute noch oft als Synonym für die Behandlungsmethode RS verwendet – es ist ausschließlich für den Kopf-Bereich konzipiert.
- 2. Spezielle Linearbeschleuniger (LINAC) wurden in den 1980iger Jahren auch für die RS weiterentwickelt, bei denen das Strahlenfeld erst durch mehrere Rundloch-Kollimatoren (vergleichbar zum GammaKnife), zunehmend aber durch einen Mikro-Multi-Lamellen-Kollimator (MMLC) auf den Tumor "zugeschnitten" wird. Mit der Kreisbewegung des Gerätes um den Kopf des Patienten sowie Drehungen des Behandlungstisches gelingt die für die RS notwendige Strahlen-Konzentration auf den Tumor (Konvergenz-Bestrahlung). Später wurden durch die bildgeführte Positionierung auch Ziele außerhalb des Kopfes ermöglicht.
- 3. Das kalifornische **CyberKnife** ist das einzige robotergeführte und deshalb jüngste System, in Europa ist es seit 2001 zugelassen. Voraussetzung war die Konstruktion eines kompakten 6 MV- LINAC, der mit nur 150 kg Gewicht auf einem

Halbkugel-Kollimator

Elekta AB, Stockholm, S GammaKnife nur RS

Adapt. oder spezielle LINAC (201 Kobaltquellen in einer z. B. Novalis /TX oder Synergy Halbkugel angeordnet) rs + SRT (alle Fraktionierungen)







BrainLAB AG, Feldkirchen, D /Varian

Inc.: Palo Alto CA, USA





Accuray Inc., Sunnyvale CA, USA

CyberKnife

(LINAC auf Roboterarm)

RS +multisession RS

 $(msRS = 2-5 \times RS)$





Abb. 2: Gerätesysteme für die Radiochirurgie

Industrieroboter (der deutschen Firma Kuka) montiert werden konnte. Diesen LINAC lenkt der auf die RS programmierte Roboter bildgeführt mit automatischen Korrekturen, dabei werden üblicherweise 130-280 durch Kollimatoren auf den Tumor exakt eingegrenzte Strahlen aus einer gezielten Auswahl von mehr als tausend möglichen Richtungen submillimetergenau in den Tumor gegeben. Die RS ist so nicht nur rahmenlos im Kopf möglich, sondern auch in ausgewählten Fällen im Körper-einschließlich der Atmungs-Synchronisation mit dem sogenannten "tracking" beweglicher Tumoren.

Entscheidend für eine erfolgreiche RS sind aber nicht nur die notwendigen technischen Voraussetzungen einschließlich hochauflösender 3D-Dünnschicht-Bildgebung (MRT, CT = Computertomographie) für die hochpräzise RS-Planung, sondern vor allem das mit den stereotaktischen Methoden erfahrene

interdisziplinäre, also fächerübergreifende Team.

Im April 2000 nahm unser auf die RS spezialisiertes Team aus der Neurochirurgie, Strahlentherapie und Medizinphysik die Arbeit mit dem damals ersten speziellen LINAC-Radiochirurgie-System ("Novalis") auf. Seit Oktober 2012 arbeiten wir am CyberKnife wieder mit modernster Technologie. Damit konnten wir umfangreiche Erfahrungen an beiden Systemen sammeln.

Präzisionsbestrahlungen bei Hypophysenadenomen

Die Behandlungsindikation sollte generell in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, in der individuell entschieden wird, aber auch der Patient/-innen-Wunsch berücksichtigt werden muss. Wird eine Radiotherapie bevorzugt, entscheiden klinische und bildgebende Faktoren sowie

das verfügbare Gerätesystem über die Methoden-Variante und Dosierung. Von ausschlaggebender Bedeutung sind dabei die Unterscheidung in hormonaktive (höhere Dosis erforderlich bei Hormonexzess) und hormoninaktive Adenome sowie ein für die "klassische" RS notwendiger, ca. 2-mm-Abstand zwischen Adenom und Chiasma bzw. Sehnerven - wegen der hohen Strahlenempfindlichkeit dieser Sehstrukturen mit dem einzuhaltenden, entsprechend niedrigen Dosisgrenzwert (siehe Abb. 3). Ist kein Abstand mehr vorhanden, Chiasma und Sehnerven aber noch klar in der Bildgebung vom Tumor abgrenzbar (im 1-mm-dünnschichtigen Kontrastmittel-MRT), dann kann mit dem CyberKnife durch die ständige Bildführung mit Positions-Korrekturen des Roboters die sogenannte msRS mit drei oder fünf geringeren Dosisgaben bei zur RS identischen Präzision durchgeführt werden (siehe Abb. 4). Sind jedoch die Sehstrukturen in der erwähnten

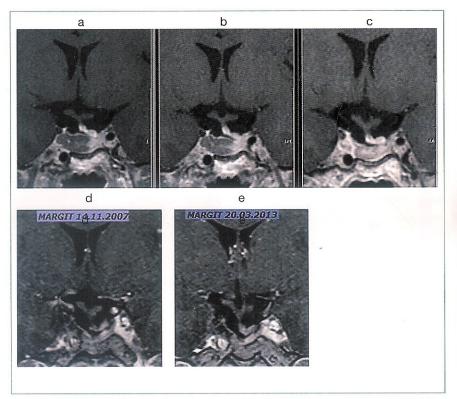


Abb. 3: 51-jährige Patientin mit einem hormonaktiven Rezidiv-Hypophysenadenom bei erneuter, fortschreitender Akromegalie (Hormonexzess IGF-1 und STH) 2003, Zustand nach Operation durch die Nase (mikrochirurgische Entfernung) 07/1999.

- a) Ausgangsbefund 12/2003 vor der RS mit hypointensem Rezidivtumor (dunkler Bereich; hypointense Bereiche senden weniger Signale aus als die Umgebung) rechtsseitig sellär und im Sinus cavernosus, deshalb keine erneute Operation
- b) sechs Monate nach der RS etwa unveränderter Befund (erwartbar bei verzögerter Strahlenwirkung)
- c) ein Jahr nach RS ist der Tumor deutlich kleiner, parallel dazu auch Besserung der Hormonwerte
- d) vier Jahre nach RS zeigt sich kein Tumor mehr, Normalisierung der Hormone (kompletter Rückgang des Hormonexzesses)
- e) Beispiel der weiteren, zunächst ein-, später zweijährigen MRT-Kontrollen ohne Rezidiv-Hinweis

Bildgebung nicht mehr vom Tumor abzugrenzen, ist entweder eine kombinierte Strategie (operative Entlastung der Sehstrukturen und nach Operation im Intervall die RS oder msRS) oder zwingend eine konventionell über sechs Wochen fraktionierte SRT erforderlich. Bei der SRT müssen durch die fehlende Abgrenzbarkeit Chiasma und Sehnerven auch mit der entsprechend zu wählenden Tumordosis belastet werden, können sich aber bei der empfohlenen 1,8-Gy-Einzel-Tagesdosis besser erholen. Somit ist das Risiko von Sehstörungen mit ca. 6% vertretbar. Diese Literaturangaben konnten wir bei einer mit den Bonner Kollegen durchgeführten Auswertung unserer bis 2012 mit dem Novalis behandelten Hypophysenadenome bestätigen .

■ Weitere Daten

In "Umfassender Rückblick der stereotaktischen Radiochirurgie für medikamentös und chirurgisch nicht beeinflussbare Hypophysenadenome" fasste die Arbeitsgruppe der UCLA in Los Angeles 2012 ihre eigenen und die bis dahin publizierten Erkenntnisse in ähnlicher Weise zusammen: Die RS sollte empfohlen werden bei Rest- oder rezidivierenden Adenomen nach Operation(en), die

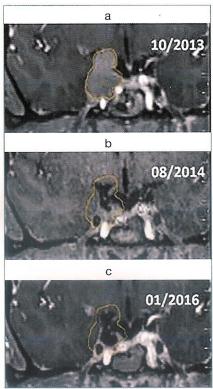


Abb. 4: 19-jährige Patientin mit einem größeren Resttumor nach Tumorentfernung durch die Nase 08/2013
Verlauf im coronalen Kopf-MRT nach hypofraktionierter (dreimaliger)
Radiochirurgie (msRS) 10/2013,
(gelbe Linie entspricht der Kontur des behandelten Resttumors)

- a) Ausgangsbefund vor der msRS mit dem rechtsseitigen, im Sinus cavernosus und weit nach suprasellär wachsenden Rest-Hypophysenadenom, den rechten Sehnerv berührend
- b) zehn Monate nach der msRS zeigt sich eine deutliche Tumorschrumpfung
- c) seit 2016 zeigt sich nur noch ein minimaler Restbefund

> 2–3 mm von optischen Strukturen entfernt sind und < 4 cm³ Volumen haben. Wachstumshormon-produzierende Adenome (bei Akromegalie) benötigen mit 20–25 Gy eine fast doppelt so hohe Einmaldosis, um eine vergleichbar hohe Tumorkontrolle von 92–100 % zu erreichen, bei 26–80 % Normalisierung des Hormonexzess. Eine medikamentöse Therapie sollte vor der RS ausgesetzt werden.

Eine aktuelle Studie (2018) von neun Zentren der GammaKnife-Forschungsgemeinschaft beschreibt

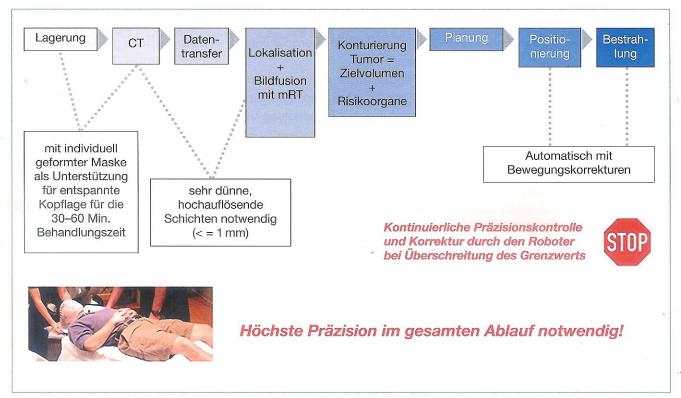


Abb. 5: Planungs- und Behandlungs-Ablauf

eine frühe RS bei Resttumoren nach OP als vorteilhaft gegenüber der zunächst abwartenden Haltung mit RS erst bei erneutem Wachstumsnachweis des Resttumors.

Ebenfalls in einer 2018 publizierten Untersuchung zweier amerikanischer Zentren wurde erneut bestätigt, dass sich nach hochdosierter RS der Hormonexzess bei "Cushing"-Adenomen rascher und besser normalisiert als bei der Akromegalie. Als ungünstiger erwiesen sich außerdem hohes Alter und Adenome im Sinus cavernosus, während der Ausfall der normalen Hypophysenfunktion ohne deutlichen Unterschied mit ca. 29 % beobachtet wurde. Autoren der Mayo-Klinik in Rochester bestätigten 2018 aber, dass der Verlust der normalen Hypophysenfunktion nach hochdosierter RS hormonaktiver Adenome zeit- und dosisabhängig ist. Sie betrug nach zwei Jahren 31 % und nach fünf Jahren 51 %. Reduziert werden könne sie nur, wenn die normale

Hypophyse vom Tumor abgrenzbar ist und lediglich mit weniger als 11 Gy mittlere Dosis belastet werden kann.

Eine 2017 veröffentlichte Metaanalyse, also eine Übersichtsanalyse mehrerer Studien beschreibt eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von RS und SRT. Das wurde auch bei einem Literatur-Rückblick der RS und SRT bei Akromegalie von 2000-2016 festgestellt, beide Methoden erreichten vergleichbare Ergebnisse - 93-100% Tumorkontrolle nach 5-10 Jahren, Normalisierung Hormonexzess 40-60% nach fünf Jahren, Ausfall der normalen Hypophyse 10-50% nach fünf Jahren, Risiko anderer Komplikationen mit 0-5% gering. Auch das Risiko von durch Strahlung verursachten Tumoren und bösartigen Veränderungen nach einer RS wird in einer 25 Jahres-Analyse als sehr gering (0,5%) angegeben und sollte nicht zur Rechtfertigung der Ablehnung einer RS dienen (Pollock 2017).

Das Management der hormoninaktiven Hypophysenadenome
wurde auf dem amerikanischen
Neurochirurgen-Kongress 2016
in einem systematischen Rückblick
beleuchtet mit dem Ergebnis der
dazu veröffentlichten Leitlinien, die
damit zwar nicht rechtsbindend,
aber wissenschaftlich fundierte,
praxisorientierte Handlungsempfehlungen sind:

www.cns.org/guidelines/guidelinesmanagement-patients-non-functioning-pituitary-adenomas

Level-II-Empfehlungen

- Radiochirurgie und SRT werden zur Behandlung von zurückbleibebenden oder rezidivierenden (hormoninaktiven) Hypophysenadenomen empfohlen, um das Risiko eines nachfolgenden Tumorwachstums zu senken.
- Wenn nach OP kein Resttumor vorhanden ist oder nur ein kleiner Tumor innerhalb der Sella vorliegt, werden serielle MRT-Kontrollen empfohlen.

 Radiochirurgie mit Einzelsitzungsdosen von zwölf oder mehr Gy oder SRT mit begrenzten Dosen von 45 bis 54 Gy werden empfohlen, weil fünf Jahre nach der Behandlung hohe lokale Tumorkontrollraten von 90 % oder höher erreicht werden.

Level-III-Empfehlungen

- Die chirurgische Entfernung wird als vorrangige Behandlung symptomatischer Patienten empfohlen
- Es gibt keine ausreichenden Beweise, um eine Empfehlung für eine Behandlung im Vergleich zur Beobachtung von asymptomatischen Tumoren zu geben.
- Für die Behandlung symptomatischer rezidivierender oder verbleibender NFPAs (hormoninaktive Adenome) wird eine wiederholte Entfernung angeraten.
- Radiochirurgie oder Strahlentherapie wird empfohlen, wenn ein verbleibender/rezidivierender Tumor innerhalb oder neben der Sella vorliegt und das Risiko einer wiederholten Entfernung hoch ist.
- Augenärztliche Nachuntersuchungen im Anschluss an eine OP bei Patienten, die sich einer Operation und/oder Strahlentherapie unterziehen, werden angeraten, um die Veränderung des Gesichtsfeldes und der Sehschärfe nach einer Operation zu beurteilen. Es gibt keine ausreichenden Beweise, um eine Empfehlung über den Zeitraum für diese Überwachung und die Häufigkeit abzugeben.
- Es wird eine endokrine Untersuchung und Bewertung der Hypophysenfunktionsstörung nach einer Operation und/oder Strahlentherapie empfohlen.
- Eine unbegrenzte endokrine Nachsorge zur seriellen Überwachung ihrer Hypophysenfunktion

- wird bei Patienten empfohlen, die sich einer Strahlentherapie unterziehen.
- Es liegen nicht genügend Fakten vor, um eine Empfehlung zur Erkennung und Behandlung von Diabetes insipidus nach einer OP zu geben.
- Es liegen nicht genügend Fakten vor, um eine Empfehlung hinsichtlich der Häufigkeit von endokrinologischen Nachuntersuchungen nach Operationen oder Strahlentherapien zu geben.
- Die Beurteilung des Wachstumsindex und der ACTH-Färbung zur Identifizierung stiller auf die Nebennierenrinde wirkender Adenome wird empfohlen, um Hinweise zum Risiko eines Adenomwachstums und zum Nutzen einer früheren unterstützenden Bestrahlung zu geben.

Fazit

Die anatomischen Lagebeziehungen und das Wachstumsverhalten der Hypophysentumoren erfordern ein individuelles, interdisziplinäres Management. Dabei verlangen die hormoninaktiven und die hormonaktiven Adenome eine differente Behandlungsstrategie mit einer meist lebenslangen Betreuung durch die Endokrinologie.

Die Therapie der Wahl eines wachsenden Hypophysenadenoms ohne oder mit Hormonexzess ist die operative Entfernung, bei Prolaktinomen die medikamentöse Behandlung. Nach OP verbleibende Resttumoren und Rezidiv-Adenome sind insbesondere dann der Präzisions-Strahlenbehandlung zuzuführen, wenn eine Beteiligung des oder der Sinus cavernosus vorliegt. Bei der Bestrahlung eines Hypophysenadenoms sollte immer eine Hochpräzisionsbestrahlung verwendet werden, bei < 4 cm³ Tumorvolumen und >2 mm von den Sehnerven/

Chiasma entfernt eine einmalige, die Radiochirurgie (RS). Sind bei suprasellärem Tumorwachstum Chiasma und Sehnerven in der immer zu fordernden Dünnschicht-3D-Bildgebung (1 mm KM-MRT) noch abgrenzbar, hat sich mit dem CyberKnife eine 3-5malige, hypofraktionierte Radiochirurgie (msRS) bewährt und erspart dem Patient/-in die sonst nur bei nicht mehr abgrenzbaren Sehstrukturen erforderliche sechswöchige stereotaktische Radiotherapie (SRT) mit der üblichen Beschränkung auf tägliche, kleine 1,8-Gy-Einzeldosen.

Drei Gerätesysteme werden für die RS mit notwendiger Submillimeter-Präzision (0,3mm) verwendet: GammaKnife, spezielle LINAC, CyberKnife. Doch entscheidend sind nicht nur die technischen Voraussetzungen, sondern auch das erfahrene interdisziplinäre Team. Damit werden ca. 95 % Tumorkontrolle bei geringen Komplikationen (2-6%) erreicht. Der Hormonexzess bei hormonaktiven Adenomen kann mit höheren Dosen in 40-60% normalisiert werden, allerdings dann mit Ausfall der normalen Hypophysenfunktion in 30-50 % mit Notwendigkeit des lebenslangen Hormonersatzes.

Priv.-Doz. Dr. med. habil.
Klaus Hamm
CyberKnife Zentrum
Mitteldeutschland
im Hauptgebäude des
Helios Klinikum Erfurt
Nordhäuserstraße 74
99089 Erfurt
klaus.hamm@ckcm.de