

2) PATIENTEN UND METHODEN

2.1) Ziel der Studie

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Erfassung prätherapeutisch erkennbarer Risikofaktoren bezüglich des posttherapeutischen Ergebnisses im Hinblick auf Visusverlust, Tumorregression, sowie des Auftretens von Komplikationen.

2.2) Patientengut / Arbeitsmaterial

Dies erfolgte durch Auswertung der Akten von Patienten, die im Zeitraum von Juni 1998 bis einschließlich Oktober 2000 am HMI bestrahlt wurden, insgesamt 159 Patienten. Unter diesen befanden sich 30 Patienten, die in Essen nachuntersucht wurden und deren Akten nicht für diese Studie zur Verfügung standen. Somit wurden 129 Patienten am Universitätsklinikum Benjamin-Franklin der Freien Universität Berlin nachuntersucht. Unter diesen befanden sich:

104	Maligne Aderhautmelanome
17	Hämangiome
7	Maligne Irismelanome
1	Malignes Bindehautmelanom

Da bei 3 der AHMM-Patienten die Nachuntersuchung auswärts erfolgte bzw. die Akten nicht zur Verfügung standen oder diese bereits vor der Protonenbestrahlung eine tumorbezogene Therapie erhalten hatten, bezieht sich diese Studie auf die verbleibenden 101 Aderhautmelanompatienten. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich für diese Studie bis Juli 2001.

Die Untersuchungsergebnisse wurden aus den Akten in ein standardisiertes Computerprogramm codiert eingegeben und anschließend in Statistikprogramme übertragen um die Erstellung einer Kaplan-Meier-Analyse zu ermöglichen.

2.3) Erfasste Patientendaten

Folgende Daten wurden den Patientenakten entnommen:

- 1) Name, Vorname.
- 2) Geburtsdatum.
- 3) Datum der Erstuntersuchung.
- 4) Tumorausage.
- 5) Symptome / Vorbehandlung.
- 6) Andere Erkrankungen des Tumorausages.
- 7) Korrigierter Visus.
- 8) Tensio.
- 9) Visus / pathologische Befunde am Partnerauge.
- 10) Datum MRT.
- 11) Funduskopische Befunde:
 - a) Tumorart.
 - b) Tumorlage im Fundusschema.
 - c) Abgrenzbarkeit des Tumors zum Ziliarkörper.

- d) Entfernung des zentralen Tumorrands zum Papillenrand oder zur Makula in Grad.
- e) Ophthalmoskopisch erkennbare Infiltration der Papille.
- f) Ophthalmoskopische Tumorpigmentierung.
- g) Tumorbegleitbefunde (Ablatio, Durchbruch durch Bruch'sche Membran, intravitreale Blutung, subretinale Blutung, episklerale Gefäßinjektion, VA-Beteiligung, extraokulares Wachstum).
- h) Geschätzte Ablatiofläche.
- i) Nachweis eines Tumorwachstums vor Behandlung.
- 12) Ultraschallbefunde (vor Therapie):
 - a) Tumorhöhe (mm).
 - b) Maximaler Tumordurchmesser (mm).
 - c) Minimaler Tumordurchmesser (mm).
- 13) Datum der Tantalum-clip-Aufnahme.
- 14) Operateur bei der Clip-OP.
- 15) Bestrahlungsbeginn (Datum).
- 16) Zielvolumendosis (Gray).
- 17) Tumolvolumen (Simulation, in cm^2).
- 18) Augenvolumen (Simulation, in cm^2).
- 19) Abstand Tumor-Papille / Tumor-Makula (Simulation, in mm).
- 20) Anteil der Papille / Nervus Opticus / Makula / Netzhaut / Ziliarkörper / gesamtes Auge / Augeninnenfläche / Linse an der Zielvolumendosis (Prozent).
- 21) Folgeuntersuchungen mit der jeweils erfolgten Therapie, dem Krankheitsverlauf, dem jeweils gemessenen Visus in Prozent, Tensio, Ultraschallmessung der Tumorhöhe (in mm).
- 22) Im Falle einer Enukleation, wenn verfügbar, der Zelltyp des Tumors, bzw. ob die Resektionslinien tumorfrei waren, Indikation zur Enukleation, histologischer Befund nach Enukleation.

2.4) Die Voruntersuchungen der Patienten beinhalteten

- 1) Spaltlampenuntersuchung.
- 2) Direkte und indirekte Ophthalmoskopie.
- 3) Tensiomessung.
- 4) Messung der Sehschärfe mit Korrektur, mit und ohne Lochblende. Verwertet wurde jeweils der beste Visus.
- 5) Composit-Fundusphotographien anhand derer die Entfernung des Tumors zu Strukturen wie der Makula und Papille in Grad bestimmt wurde.
- 6) Erstellung von Fundusskizzen.
- 7) Spiral-CT in Dünnschichttechnik mit 1 mm Schichten zur Bestrahlungsplanung und zur Überprüfung der Augenmodelle.
- 8) MRT wurde eine zeitlang zusätzlich durchgeführt, jedoch meist nur bei unklarer präoperativer Situation, ohne wesentlichen Einfluss auf die Bestrahlungsplanung.
- 9) Fluoreszenzangiographien wurden ebenfalls nur bei unklaren Befunden (z.B.: zur Differentialdiagnose zwischen Hämangiom und malignem Aderhautmelanom) durchgeführt.

- 10) Ultraschalluntersuchungen (A- und B-scan) zur Messung der Tumorphöhe und der maximalen und minimalen Ausdehnung des Tumors.
- 11) Allgemeinmedizinische Untersuchung zum Ausschluss von Metastasen wie Ultraschalluntersuchungen der Leber, Messungen der Leberfunktionsparameter, sowie Thoraxröntgen.

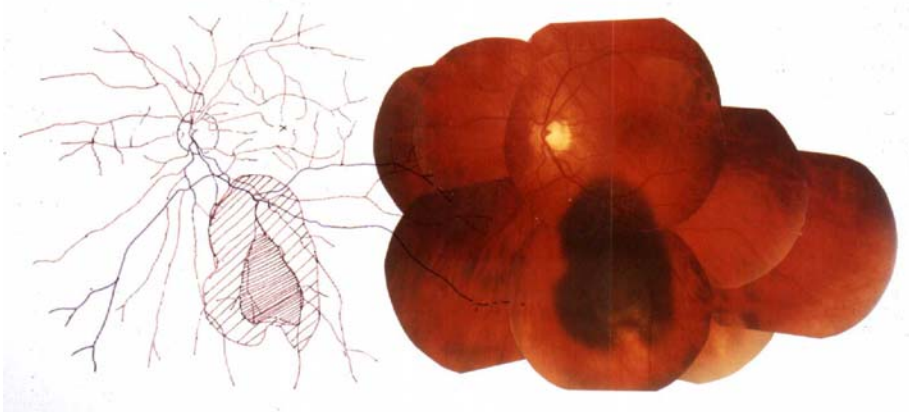


Abbildung 25-1:
Composit-Fundusphotographie eines Aderhautmelanoms mit Skizze der Lokalisation.

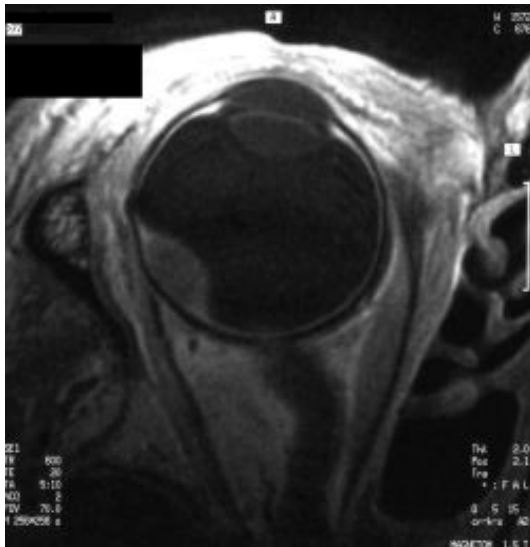


Abbildung 25-2:
Magnetresonanztomographie eines intraokularen malignen Aderhautmelanoms.
(Quelle: Internetseite des Hahn-Meitner-Instituts, www.hmi.de)

2.5) Behandlungsindikationen des malignen Aderhautmelanoms:

Therapieform:	Tumorprominenz (in mm) :		
	< 3,5 mm	3,5 – 7 mm	> 7 mm
TTT	++	-	-
Ruthenium	+	++	(+)
Iod	(+)	(+)	+
Ruthenium+TTT	(+)	+	++
Protonen	++	+	(+)
Resektion	-	+	++
Enukleation	-	+	++

Tab. 26-1: Behandlungsindikationen des malignen Aderhautmelanoms.

2.6) Indikationen zur Durchführung der Protonentherapie

- Tumor in der Nähe von Makula und Papille
- Guter Visus (>10 %).
- Geringe Prominenz (≤ 5 mm).
- Dokumentiertes Wachstum.
- Exsudative Ablatio.

2.7) Patienten und tumorbezogene Daten der Aderhautmelanompatienten

Patientenanzahl	101
Behandlungszeitraum	6/98 bis 11/00
Nachbeobachtung bis:	7/01
Geschlecht:	
Weiblich:	48
Männlich:	53

Tab. 26-2: Patientendaten

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Patientenalter	15	85	57,84	61	13,27
Nachbeobachtungszeit (Tage)	84	1106	500,42	500,5	261,13
Nachbeobachtungszeit (Monate)	2,8	36,3	16,4	16,4	261,13
Letzte Tumorprominenz vor Bestrahlung (mm)	1,3	13,5	3,99	3,5	1,89
Maximaler Tumordurchmesser vor Bestrahlung (mm)	3,3	16	10,18	10,3	2,8
Tumorvolumen vor Bestrahlung (mm ³)	10	1990	193,4	130	151,8
Abstand Tumor / Papille (mm)	0	11,4	1,84	1,6	1,86
Abstand Tumor / Makula (mm)	0	8	1,24	0,2	1,61
Abstand Tumor / Papille im Fundusschema (Grad)	0	120	7,03	7	6,88
Abstand Tumor / Makula im Fundusschema (Grad)	0	120	5,34	1,5	6,87

Tab. 26-3: Patienten- und tumorbezogene Daten

2.8) Beschreibung der Durchführung der Protonentherapie:

Um die Strahlungsplanung und exakte Positionierung des Patienten während der eigentlichen Bestrahlung zu ermöglichen, müssen die Ränder der Tumoren mit röntgendichten Tantalumclips markiert werden. Hierzu wird zunächst der Tumor mittels Transillumination und indirekter Ophthalmoskopie dargestellt und seine Basis auf der Sklera markiert. Dann werden die Tantalumclips, meist 4 Stück, so auf der Sklera im Bereich des Tumorrandes in Vollnarkose aufgenäht, daß sie das spätere Behandlungsfeld markieren. Die Tantalumclips können in dieser Position verbleiben, da sie in der Regel keine Beschwerden verursachen.

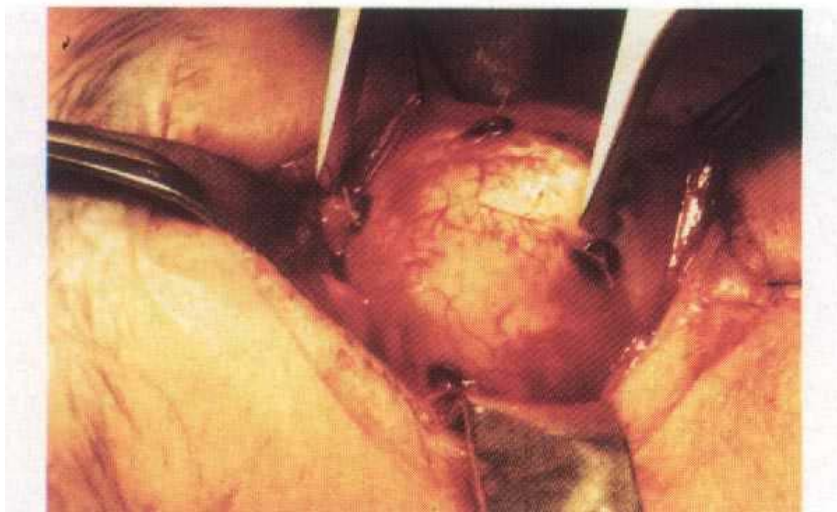


Abbildung 27-1:
Darstellung des Operationssitus
während einer Tantalumclipaufnähung.
(Quelle: Ryan SJ, et.al., Retina, Mosby 2001)

Ungefähr 1 bis 2 Wochen nach der Aufnähung der Tantalumclips wird die Bestrahlungsplanung durchgeführt.

Zunächst werden hierbei eine Gesichtsmaske und ein Beißblock angefertigt, mit deren Hilfe eine genaue Positionierung des Patienten auf dem Behandlungsstuhl ermöglicht und eine weitestgehende Immobilisation des Patienten erreicht wird.



Abbildung 28-1:
Patient mit Gesichtsmaske, Beißblock und Lidhaltern in Bestrahlungsposition.
Ebenfalls sichtbar ist die Kamera, welche eine kontinuierliche Überwachung der
Position des Patientenauges durch das Kontrollteam ermöglicht.
 (Quelle: Internetseite des Hahn-Meitner-Instituts, www.hmi.de)

Anschließend werden Röntgenaufnahmen des mit den im Röntgenbild sichtbaren Tantalumclips versehenen Tumorauges angefertigt. Diese Aufnahmen werden später für die Bestrahlung verwendet um die mit Hilfe des Eyeplan-Programms errechnete Sollposition des Augapfels mit der tatsächlichen Blickrichtung zu vergleichen.

In Zusammenarbeit der Radioonkologen mit den behandelnden Augenärzten wird nun nach Ausmessung der Positionen der Tantalumclips auf diesen Röntgenaufnahmen anhand der klinischen Tumordaten, den Ultraschallaufnahmen, eines Planungs-CTs und evtl. angefertigten MRT-Aufnahmen mit dem Eyeplan-Programm ein Computermodell des Tumorauges erstellt, welches die optimale Bestrahlungsposition des Patienten und Form, Reichweite und Bestrahlungsrichtung des Protonenstrahls festlegt um eine möglichst hohe, gleichförmige Bestrahlung des Tumors unter weitestgehender Schonung sensibler Strukturen des Auges, beispielsweise der Linse, Makula und des Nervus Opticus sicherzustellen.

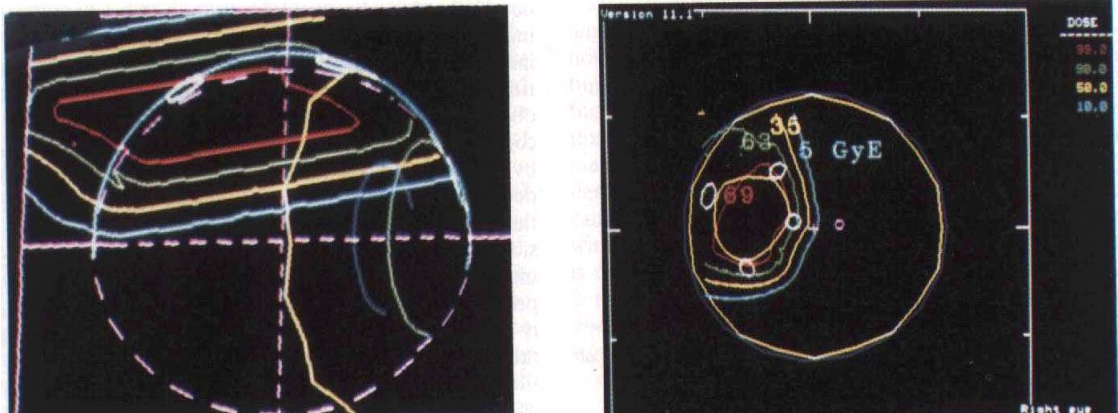


Abb 29-1:
Darstellung der Isodosenverteilung bei der Bestrahlungsplanung eines Aderhautmelanoms.
 (Quelle: Ryan SJ, et.al. Retina, 2001, Mosby)

Der Patient wird anschließend, ca. 3 Tage später, erneut einbestellt um die errechnete, theoretisch beste Bestrahlungsposition auf ihre Durchführbarkeit hin zu überprüfen. Unter Umständen wird hierbei festgestellt, daß der Behandlungsplan überarbeitet werden muß, andernfalls wird die Position des Behandlungstuhls gespeichert und die Blenden für die Bestrahlung angefertigt.

Nach dieser Vorbereitungsphase wird der Patient in der folgenden Woche zur eigentlichen Bestrahlung einbestellt, welche an vier aufeinanderfolgenden Tagen stattfindet.

Hierbei wird die Zielvolumendosis von 60 Gy auf diese 4 Tage verteilt, so daß die Patienten pro Tag mit einer fraktionierten Dosis von 15 Gy bestrahlt werden, was jeweils ungefähr 30 Sekunden in Anspruch nimmt. Die Positionierung des Patienten erfolgt anhand des vorher erstellten Behandlungsplans. Die tatsächliche Position des Auges in Bezug zum Protonenstrahl wird dabei durch vor Ort angefertigte Röntgenbilder mit der errechneten Sollposition verglichen, so daß sichergestellt ist, daß der Patient sich wirklich in der optimalen Bestrahlungsposition befindet. Hierzu sind die Tantalumclips notwendig um wirklich genau die Position überprüfen zu können.

Durch Lidhalter wird versucht einen möglichst großen Anteil der Lider aus dem Strahlengang herauszuhalten, bzw. ein Blinzeln während der Bestrahlung zu verhindern. Der Patient wird nun aufgefordert für die Zeit der Bestrahlung ununterbrochen in ein Fixierlicht zu schauen. Eine Kamera liefert während der Bestrahlung kontinuierlich ein vergrößertes Bild des Patientenauges an das Kontrollteam. Die Sollposition des Patientenauges wird kurz vor der Bestrahlung auf dem Bildschirm markiert, so daß im Extremfall eines Blickwechsels des Patienten eine sofortige Unterbrechung der Bestrahlung erfolgen kann.



Abbildung 30-1:
 Patient auf Behandlungsstuhl. Seitlich ein Röntgenapparat zur Anfertigung von Aufnahmen um die tatsächliche Position des Patienten mit der Sollposition zu vergleichen.
 Im Vordergrund das mit Hilfe einer Kamera an das Kontrollteam übertragene Bild des Patientenauges.
 (Quelle: Internetseite des Hahn-Meitner-Instituts, www.hmi.de)

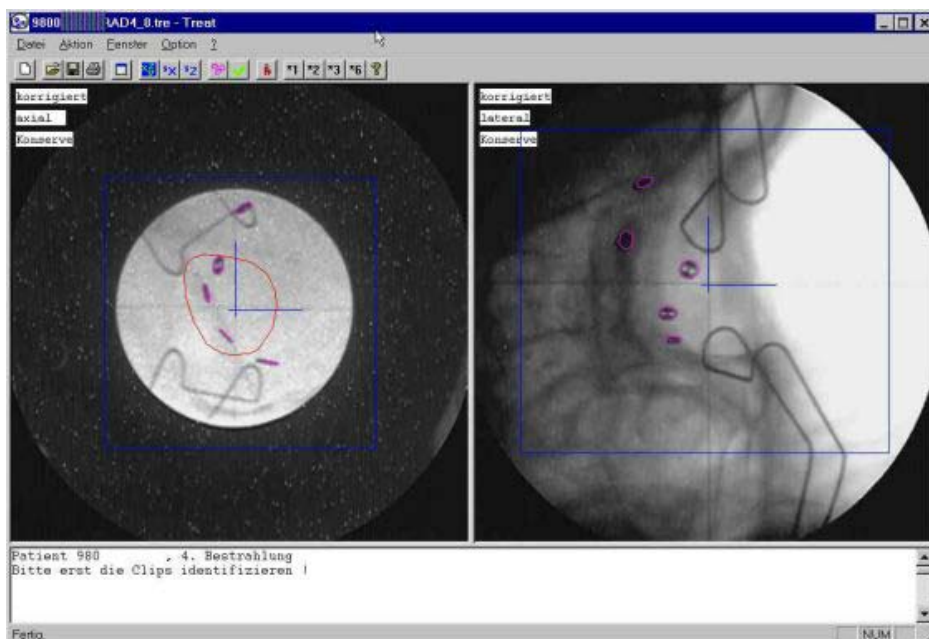


Abbildung 30-2:
 Röntgenaufnahmen eines Patientenauges von axial und lateral. Hier werden die Tantalumclips (schwarze Plättchen mit 2 Löchern) sichtbar, welche, wie in dem Bild, genau in Übereinstimmung mit der vorher eingezeichneten Sollposition (lila Kreise) gebracht werden müssen. Ebenfalls sichtbar sind die Lidhalter.
 (Quelle: Internetseite des Hahn-Meitner-Instituts, www.hmi.de)

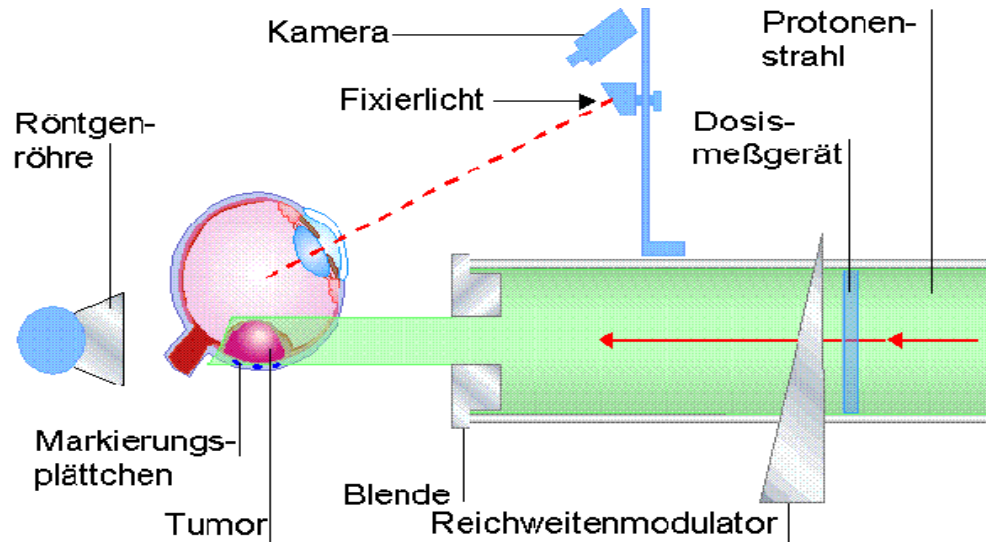


Abbildung 31-1:
Schema der Protonenbestrahlung.
 (Quelle: Internetseite des Hahn-Meitner-Instituts, www.hmi.de)

Wie auf dem Bild erkennbar ist, kann der mit Hilfe eines Zyklotrons (Kreisbeschleuniger) erzeugte Protonenstrahl sowohl in seinem Durchmesser als auch in seiner Reichweite mit Hilfe von Messingblenden und einem Reichweitenmodulator so verändert werden, daß der gesamte Tumor unter weitestgehender Schonung umliegender Strukturen gleichförmig bestrahlt wird.

Der Reichweitenmodulator besteht aus einem rotierenden Rad mit Bereichen unterschiedlicher Dicke:

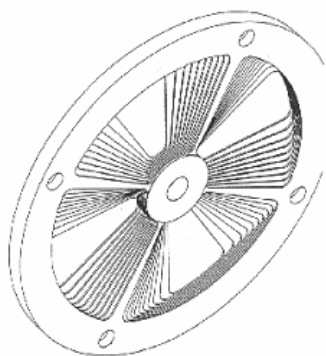


Abbildung 31-2:
Modulatorrad.
 (Quelle: Internetseite des Hahn-Meitner-Instituts, www.hmi.de)



Abbildung 32-1:
Zyklotron des Hahn-Meitner-Instituts.
 (Quelle: Internetseite des Hahn-Meitner-Instituts, www.hmi.de)

Da der Protonenstrahl beim Durchtritt durch den Reichweitenmodulator abhängig von der Dicke des Rades einen bestimmten Teil seiner Energie abgibt, lässt sich durch Einbringung dieses Rades in den Strahlengang aus einem zunächst monoenergetischen Protonenstrahl eine Vielzahl abgeschwächter Strahlen erzeugen.

Da die Reichweite des Strahls als auch die Position des Bragg-peaks - also der Stelle mit einem Maximum an Energieabgabe an das Gewebe - von der Energie des Protonenstrahls abhängen, entstehen auf diese Weise mehrere hintereinander liegende Bragg-peaks im Tumorgewebe, so daß eine möglichst gleichförmige, maximale Bestrahlungsdosis des Tumors erreicht wird.

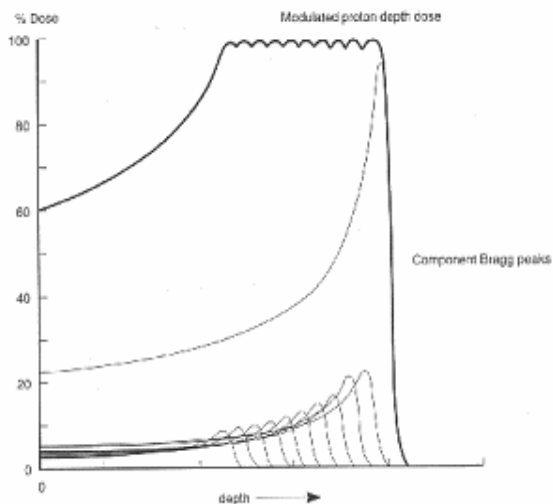


Abbildung 32-2:
Moduliertes Energieprofil des Protonenstrahls
mit mehreren hintereinanderliegenden Bragg-peaks.
 (Quelle: Internetseite des Hahn-Meitner-Instituts, www.hmi.de)