

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv

Bei zehn Patienten mit Aderhautmelanomen am hinteren Augenpol, die zwischen Juni und September 2003 mit Protonen am Hahn-Meitner-Institut behandelt wurden, erfolgte parallel eine Behandlungsplanung mit 6 MeV Photonen eines Linearbeschleunigers unter stereotaktischen Bedingungen.

Die relevanten Patientencharakteristika sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt:

Pat. No.	Tumor-			Entfernung zur	
	Volumen*	Basis*	Höhe*	Papille*	Macula*
	[mm <sup>3</sup> ]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]
1	1340	20 x 19	7,5	1,9	1,1
2	120	10 x 8	4,2	3,5	0
3	520	15 x 13	7,1	3,6	0
4	780	15 x 12	10,1	6,6	3,7
5	620	16 x 13	6,5	5,2	1,4
6	30	7 x 6	1,8	0	2,1
7	1350	18 x 16	11,8	1,3	4,7
8	30	6 x 5	2,7	0	2,7
9	140	14 x 11	2,6	4,2	0
10	240	15 x 11	4,4	0	0

\* Werte aus dem Eyeplan-Programm

**Tabelle 2: Patientencharakteristika**

Eine Auswahl der Patienten nach bestimmten Erkrankungsmerkmalen erfolgte nicht, maßgeblich für die Auswahl der Patienten waren lediglich logistische Aspekte innerhalb der jeweiligen Vorbereitungsphasen zur Protonentherapie.

## 2.2. Protonentherapie-Planung

Die im folgenden beschriebenen Arbeitsschritte bei der Planung der Protonen-Behandlung sind standardisiert und werden auch außerhalb der im Rahmen dieser Untersuchung ausgewerteten Patienten identisch durchgeführt. Zunächst wurden den Patienten im Rahmen eines kleinen operativen Eingriffes in der Augenklinik der Charité Campus Benjamin Franklin in direkter Nähe zum Tumor vier bis fünf etwa 2 mm große Tantalclips auf die Lederhaut des Auges genäht. Intraoperativ wurden die Positionen und Abstände der Clips untereinander, zum Limbus der Kornea und zu den Grenzen des Tumors exakt ausgemessen und auf einer Fundus-Fotografie dokumentiert. Mittels A- und B-Scan-Sonographie wurden weitere für die Bestrahlungsplanung wichtige Daten erfaßt: Die Ausdehnung der Tumorbasis, die Prominenz und Form des Tumors, darüberhinaus wurde die Augenzlänge ermittelt.

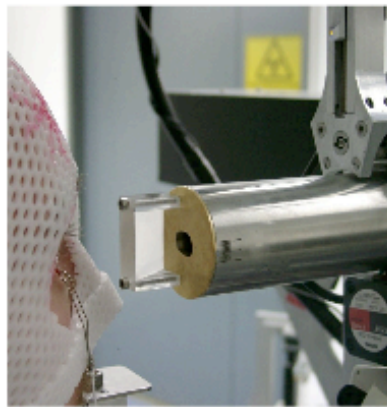
Nach Abklingen der postoperativen Schwellung wurde für die Bestrahlungsplanung ein hochauflösendes Computertomogramm angefertigt (Somatom Volume Zoom, Siemens AG Medical Solutions, 91052 Erlangen; ein 4-Zeilen-Computertomograph; Schichtdicke und Kollimation betragen 1,0 mm, die Röhrenspannung 120 kV, der Röhrenstrom 100mA, die Rekonstruktionsinkremente mit dem Kernel H 50 s mittelscharf betragen 1,0 mm, der Vorschub 2,6 mm/Rotation). Anstelle der sonst angewendeten Kopfschale mit einem einstellbaren Fixierlicht, die dem Patienten während der Anfertigung des CTs eine definierte Blickrichtung vorgibt, erfolgte die Lagerung in einer speziell für diese Untersuchung modifizierten Stereotaxie-Kopfschale der Firma BrainLAB (BrainLAB AG, 85551 Heimstetten) um die angefertigten CT-Schnitte auch für die Stereotaxie-Planung mit Photonen

verwenden zu können. Die BrainLab-Kopfhalterung wurde um ein an das System adaptiertes und in drei räumlichen Ebenen verstellbares LED-Fixierlicht erweitert, um eine definierte Blickrichtung des Auges während der CT-Untersuchung vorgeben zu können.

Anschließend wurde am Hahn-Meitner-Institut eine für jeden Patienten individuelle Lagerungshilfe aus einer Kombination von Beißblock und am Therapiestuhl fixierter Kopfmaske angefertigt. Dabei wird das erkrankte Auge vor dem Strahlrohr so zentriert, dass sich der Augenmittelpunkt im Zentrum des Protonenstrahls befindet. Die Abbildung 5 auf der folgenden Seite zeigt das zur Protonentherapie am Hahn-Meitner-Institut verwendete Fixationssystem.

In dieser Position wurden unter verschiedenen Blickwinkeln digitale Röntgenaufnahmen der Clips auf dem Auge des Patienten angefertigt, mit denen die Tantal-Clips auf 0,2 mm genau vermessen und das Auge im Koordinatensystem der Bestrahlungsanlage rekonstruiert werden können (Chauvel et al., 1997; Heufelder et al., 2004). Für die Bestrahlungsplanung wurde das ursprünglich am Massachusetts General Hospital entwickelte, auf einem vereinfachten Augenmodell basierende Bestrahlungsplanungsprogramm „EYEPLAN“ in der Version 1.2B verwendet, (Goitein und Miller, 1983). Es ist seither kontinuierlich vom Paul-Scherrer-Institut (Villigen, Schweiz) und dem Clatterbridge Center for Oncology (Clatterbridge, UK) weiterentwickelt worden (Egger et al., 2001).

Mit den Clippositionen, der durch Ultraschall und CT ermittelten Augenlänge und der Dicke der Lederhaut kann in Eyeplan ein kugelförmiges Modell des erkrankten Auges konstruiert werden. Das in Kooperation von Hahn-Meitner-Institut und der Charité Campus Benjamin Franklin entwickelte Programm „JDISPLAY“ ermöglicht am Computer die Überlagerung des „EYEPLAN“-Modells mit dem CT und somit eine Anpassung des Kugelmodells an das zu behandelnde Auge (Heese et al., 2001).



**Abbildung 5a-c:** Patientenpositionierung zur Protonentherapie am HMI

- oben (a): Maskensystem mit Beißblock  
mitte (b): Blende und Keil am Strahlrohr  
unten (c): Lichtprojektion des Strahlenfeldes auf das Auge, Lidretraktion mit Häkchen

Anhand der Fundusfotographien, der Ultraschalldaten und der intraoperativ ermittelten Clip-Abstände wurde in dem im Programm „EYEPLAN“ konstruierten Fundus die Tumorbasis und der Tumorapex eingezeichnet. Die Form der Tumoroberfläche wurde durch Polynome an die Informationen von Ultraschall und Fundusfotographie angepasst.

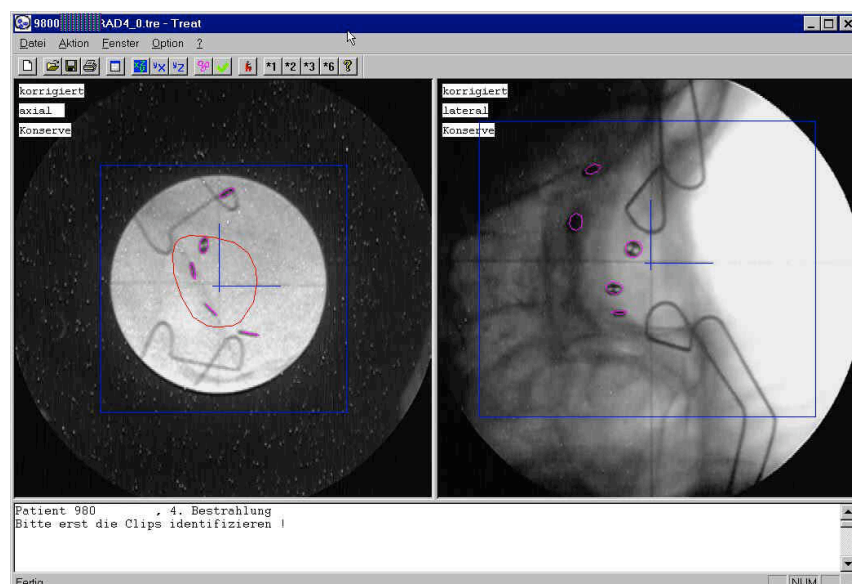
Ziel der Bestrahlungsplanung ist eine optimale Blickrichtung der Patienten bei der keine Risikostrukturen wie die Papille, der Sehnerv, die Makula, der Ziliarkörper oder Linse bestrahlt werden. Feldgröße und -form ergeben sich aus den Projektionen des Tumors im sogenannten Beams-Eye-View.

Um die Charakteristik des Dosisprofils des Protonenstrahls und Positionierungsunsicherheiten wie auch Ungenauigkeiten in der Festlegung der Ausdehnung des Tumors zu berücksichtigen, wurde das durch den Tumor definierte klinische Zielvolumen allseitig um 1,5 mm erweitert. Die erforderliche Reichweite und die einzusetzende Modulation des Protonenstrahls ergeben sich aus der Ausdehnung des Tumors entlang des Zentralstrahls einschließlich des oben genannten Sicherheitssaums. Eine Reduzierung des Sicherheitssaums zur Schonung der Risikostrukturen erfolgte prinzipiell nicht. Durch Einbringen von Keilfiltern (siehe Abbildung 5) wurde die Tiefenverteilung des Strahls zum Schutz einzelner Strukturen beeinflusst, der Keilfilterwinkel und die Feldüberdeckung des Keilfilters mußten hierzu manuell optimiert werden. Die berechnete Dosisverteilung kann auf dem Modellfundus, in beliebigen Schnitten durch das Auge oder in Dosis-Volumen-Histogrammen dargestellt werden, im Ergebnisteil dieser Untersuchung wurde eine relevante Schnittebene jeweils exemplarisch dokumentiert.

Nach der endgültigen Abnahme des Behandlungsplanes wurden die für die Bestrahlung vom „EYEPLAN“ berechneten Clippositionen und die Form der Feldblende digital an den Bestrahlungsplatzrechner übermittelt. Zugleich wurde die Blendenform an eine computergesteuerte Fräse exportiert, die in der Lage ist, die

Blenden mit der für die kleinen Felder erforderlichen sehr hohen Präzision anzufertigen (Abbildung 5b).

Das Therapieplanungssystem liefert für die im Bestrahlungsplan gewählte Fixierungsrichtung die berechneten Sollpositionen und die Orientierung der Markierungsclips, in diese Position wird ein am Strahlrohr einstellbares Licht gebracht, das vom Patienten fixiert werden muß. Durch eine Lichtfeld-Projektion wird die Position des Bestrahlungsfeldes auf dem Auge kontrolliert. Um strahleninduzierte Komplikationen an den Augenlidern zu vermeiden, werden diese mit Lidhäkchen aus dem Bestrahlungsfeld retrahiert (Abbildung 5c). Die Übereinstimmung der Fixierungsrichtung des Auges wird durch orthogonale Röntgenaufnahme überprüft, die digitalisierten Röntgenbilder werden hierzu mit den von „EYEPLAN“ bestimmten Clippositionen anhand der zu diesem Zweck am Hahn-Meitner-Institut entwickelten Software „TREAT“ überlagert, wie in der Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6:** Überlagerung von digitalem Röntgenbild und Soll-Clip-Position durch das Programm „TREAT“.

In einem iterativen Optimierungsverfahren wird bei der Kontrolle des ausgewählten Behandlungsplanes und während der Behandlung eine Änderung der Polar- und Azimuth-Koordinaten des Fixierlichtes durchgeführt, bis die bestmögliche Übereinstimmung zwischen Ist- und Soll-Position der Clips erzielt wurde. Die optimale Position des Auges wird dann durch Markierungen mit einem digitalen Stift auf der Zeichenoberfläche eines Videoüberwachungsmonitors dokumentiert, um die exakte Einhaltung während der Behandlung sicherzustellen.

Die biologische Wirksamkeit von Protonen ist bei gleicher physikalischer Dosis etwas höher als die einer Photonenstrahlung. Als Umrechnungsfaktor wird eine RBW (relative biologische Wirksamkeit) von 1,1 verwendet. Dosisangaben zur Protonentherapie erfolgen daher unter Berücksichtigung dieser anderen biologischen Wirksamkeit in Form der Äquivalentdosis CGE (Cobalt Gray Equivalent). Die Behandlung von Aderhautmelanomen am Hahn-Meitner-Institut erfolgt standardisiert mit Einzeldosen von 15 CGE entsprechend 13,64 Gy (Gray) an vier aufeinander folgenden Tagen. Damit ergibt sich eine Gesamtdosis von 60 CGE bzw. 54,54 Gy. Typischerweise beträgt die Behandlungszeit pro Tag je nach aktueller Dosisleistung des Cyclotrons, Strahl-Modulation und ggf. verwendetem Keilfilter etwa 30 bis 45 Sekunden.

Die in der Regel weit aus der Geradeausrichtung ausgelenkten Blickwinkel, welche zur Schonung kritischer Bereiche des Auges gewählt werden müssen, führen zusammen mit den durch den Einsatz der Lidhäkchen auf die Augenmuskeln einwirkenden Kräften dazu, daß viele der Patienten eine ganz exakte bewegungslose Fixierung des LED-Positionslichtes über den gesamten Behandlungszeitraum nicht erreichen können. Es kommt vielmehr fast regelhaft zu kleineren Abweichungen und gegenläufigen saccadenartigen Korrekturbewegungen. Ausmaß und Umfang dieser Bewegungen wechseln von Patient zu Patient und oftmals auch von Tag zu Tag, sie lassen sich daher bei der Erstellung

des Behandlungsplanes nicht individuell berücksichtigen. Bei Überschreiten der akzeptierten Toleranzgrenzen bei der initialen Kontrolle des Behandlungsplanes einige Tage vor Therapiebeginn wird jedoch eine Behandlungsalternative mit weniger starker Auslenkung des Fixierwinkels gewählt. Neben den prinzipiellen biologischen Erwägungen wie der anzunehmenden nicht sichtbaren (mikroskopischen) Tumorausbreitung und potentiellen Ungenauigkeiten bei der Modellierung des Tumors im „Eyeplan“-Modell liegt in den Unsicherheiten bei der Blickfixierung ein wesentlicher Grund für die konsequente Einhaltung eines Sicherheitssaumes von 1,5 mm um den definierten Tumor bei der Protonentherapie (Egger et al., 2001 und 2003).

### 2.3. Photonentherapie-Planung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war eine vergleichende Behandlungsplanung von Aderhautmelanomen. Auf das Anfertigen einer individuellen Maske wurde verzichtet, eine Fixierung mit schraubbaren Kunststoff-Dornen gewählt, die für die wenigen Sekunden Dauer während der Anfertigung des CT eine stabile Fixierung sicherstellen konnte.

Die Durchführung des Planungs-Computertomogrammes erfolgte in einer Stereotaxie-Kopfschale der Firma BrainLAB (BrainLAB AG, 85551 Heimstetten, Deutschland), die um ein LED-Fixierlicht erweitert wurde, wie im Abschnitt Protonentherapie-Planung beschrieben. Den prinzipiellen Aufbau des Systems zur Anfertigung der für Protonen- und Photonentherapie-Planung verwendeten Computertomogramme zeigt die Abbildung 7 auf der folgenden Seite. Der Aufbau des Systems und die Geräteeinstellungen sind identisch zu den auch sonst in der Routine der Protonentherapie-Planung verwendeten; die üblicherweise zur Anwendung kommende Kopfhalterung verzichtet ebenfalls auf ein Maskensystem zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung.



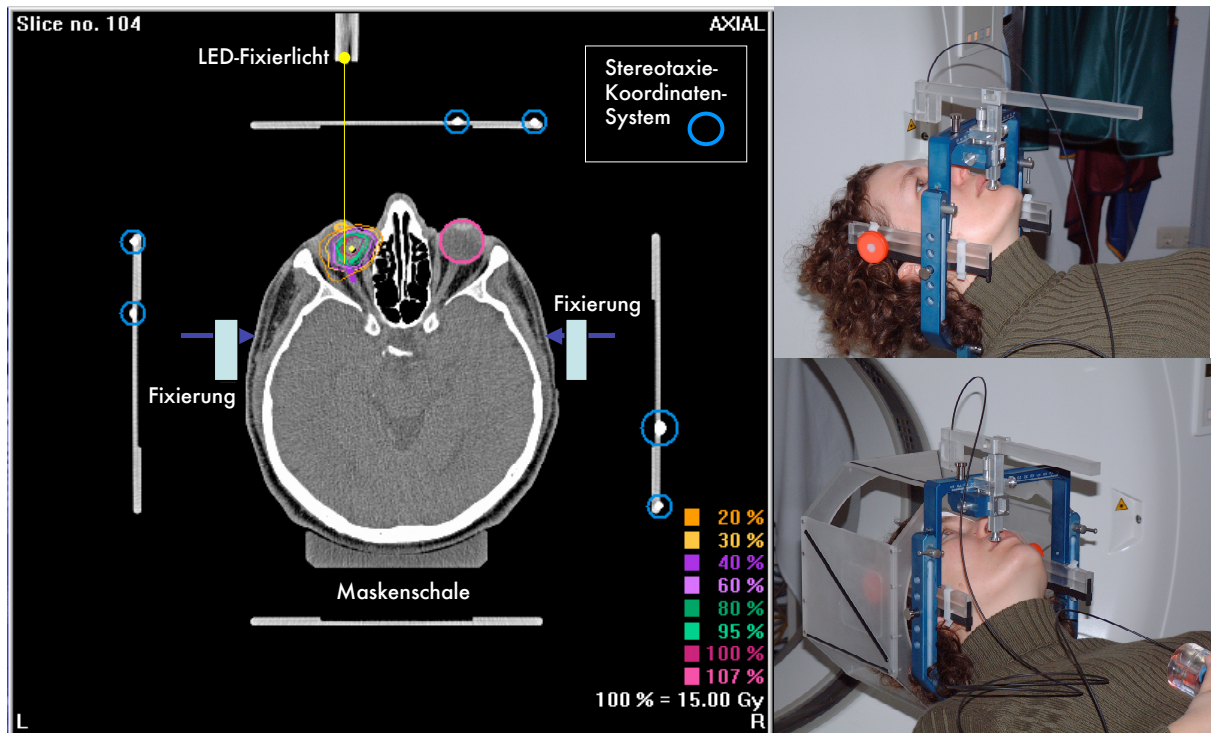


Abbildung 7: Lagerung für das Therapie-Planungs-CT (Schema und Details)

Um die im Protonentherapieprogramm „Eyeplan“ zugrunde liegenden Informationen für die Planung der stereotaktischen Bestrahlung mit Photonen berücksichtigen zu können, wurde hierfür am Hahn-Meitner-Institut auf Grundlage des Programms Image Pro Plus 4.0 (Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA) eine Methode zur Rückübertragung und Einprojektion der Lage des Tumors, der Macula und der Papille in die einzelnen CT-Schnitte entwickelt. Diese wurden bei der Planung der stereotaktischen Bestrahlung zur Konturierung des PTV (Planning Target Volume, die klinisch definierte Tumorausdehnung zuzüglich des Sicherheitssaums) und der Risikostrukturen Macula und Papille verwendet.

Auch im hochauflösenden CT ist der Ziliarkörper nicht abgrenzbar. Er kann anhand des CT nicht mit einer Genauigkeit konturiert werden, die die Erstellung von Dosis-Volumen-Histogrammen und deren Vergleich ermöglichen würde. Der im „Eyeplan“-Modell zugrundeliegende Darstellungsmodus basiert auf einer vereinfachten flächenhaften Darstellung. Eine Dosisabschätzung ist für einen homogenen Strahldurchtritt von ventral, wie bei der Protonentherapie, möglich. Eine Übertragung dieses Modells auf die CT-Planung der stereotaktischen Behandlung mit Photonen hätte eine vergleichende Beurteilung aufgrund des dort anderen Verlaufs der Dosisgradienten nicht zuverlässig erlaubt und ist daher nicht durchgeführt worden. Die Linse hingegen ist im CT gut darstellbar und wird im Eyeplan-Modell gut reproduziert, der Vergleich der Dosis-Belastungen ist realistisch.

Da die Planung der Photonenbestrahlung bei Blick auf ein geradeaus positioniertes Fixierlicht erfolgte, sind die zu erwartenden Augenbewegungen geringer als bei der in der Regel weiten Auslenkung des Bulbus oculi im Rahmen der Protonentherapie. Der Sicherheitssaum um die aus „Eyeplan“ übernommene Tumorkontur zur PTV-Kontur wurde daher mit 1 mm konturiert. „Eyeplan“ benützt für den Nervus optikus ein stark simplifiziertes Modell. Daher wurde der Sehnerv für die Protonentherapieplanung im CT konturiert. Um die Vergleichbarkeit zwischen den Planungssystemen zu gewährleisten, wurde für die Photonenbestrahlung analog zum „Eyeplan“-Modell lediglich der zentrale Sehnerv ohne Hüllgewebe und auf einer Länge von 1,0 cm konturiert.

Die Planung der Behandlung erfolgte mit dem Programm BrainScan 4.03 (Fa. BrainLAB AG, 85551 Heimstetten) anhand der kalibrierten Tiefendosisprofile für einen 6 MeV Photonen-Linearbeschleuniger (Linac 600 CD, Varian Medical Systems Deutschland GmbH, 64289 Darmstadt).

Neben einem computerassistent gefrästen Mikroblendensystem standen für die Planung ein Mikro-Multileaf-Kollimator mit 1mm Leafbreite, statische und Pendelbestrahlungstechniken zur Verfügung. Nach umfangreichen Vorversuchen erfolgte die Planung bei allen Patienten als Klassenlösung mit 5 Stehfeldern und dem Mikroblendensystem, pro Patient wurden zwischen fünf und zwölf alternative Pläne berechnet. Der Abstand zwischen Blendenkontur und PTV-Kontur wurde auf minimal 2 mm festgelegt.

Die sehr gute Dosishomogenität von Protonenstrahlen, die auf der Superposition einzelner Strahlprofile beruht, läßt sich mit Photonen nicht erzielen. Als Zielwerte wurden für die Planung mit Photonen im PTV Minima von 90% und Maxima von 110% festgelegt, die in maximal 3% des PTV-Volumens unter- bzw. überschritten werden durften.

Bewertung und Vergleich der Therapiepläne für Protonen- und Photonentherapie erfolgten anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen. Da das Programm BrainScan 4.03 für sehr kleine Volumina wie die Fovea centralis und die Papille keine Dosis-Volumen-Histogramme berechnen kann, konnten dort lediglich Minimal- und Maximaldosen mit dem in dem Programm enthaltenen Werkzeug zur Punktdosisbestimmung bestimmt werden.

Analog der Therapie mit Protonen wurden die Behandlungen mit 6 MeV Photonen für Einzeldosen von 15 Gy berechnet.