

4. Diskussion

Für Aderhautmelanome am posterioren Pol des Auges, die nicht mit radioaktiven Plaques behandelt werden können, gibt es zwei strahlentherapeutische Behandlungsverfahren. Dies ist zum einen die Behandlung mit Protonen und schweren Ionen, die seit nunmehr drei Dekaden in der Routine eingesetzt wird. Viele Tausend Patienten sind inzwischen so behandelt worden. Von zwei Institutionen, dem Massachusetts General Hospital mit dem Harvard Cyclotron in Boston, USA und dem Paul-Scherrer-Institut, die einen großen Teil dieser Behandlung durchgeführt haben, liegen sehr umfangreiche Dokumentationen der Behandlungsmethoden und der erzielten Ergebnisse vor, die von den meisten weiteren Institutionen reproduziert werden konnten (Egan et al., 1989; Egger et al., 1993 und 2003; Fuss et al., 2001, Gragoudas et al., 2002a und 2002b; Jones und Errington, 2000; Lumbroso et al., 2001; Wilson und Hungerford 1999). Mit teilweise über 2000 ausgewerteten Patienten ist von statistisch sehr aussagekräftigen Auswertungen auszugehen, die allerdings fast ausnahmslos retrospektiven Charakter haben. Am Hahn-Meitner-Institut sind seit 1998 in Zusammenarbeit mit der Charité Universitätsmedizin Berlin etwa 380 Patienten behandelt worden.

Insbesondere direkte Vergleiche zur zweiten strahlentherapeutischen Behandlungsmethode, der stereotaktischen Hochpräzisionsbehandlung von Aderhautmelanomen gibt es nicht. Von vielen Arbeitsgruppen liegen inzwischen Berichte zu dieser Behandlungsmodalität beim Aderhautmelanom vor, die sich mit zahlreichen Aspekten bis hin zu den psychologischen Auswirkungen beschäftigen (Chabert et al., 2004; Georg et al., 2003; Langmann et al., 2000; Mueller et al., 2000; Simonova et al., 2002; Zehetmayer et al., 2000).

Da zahlreiche Faktoren auf die Resultate der strahlentherapeutischen Behandlung des Aderhautmelanoms Einfluß haben, die teilweise auch interdependent sind, sind

die Ergebnisse der Protonen- und Schwerionentherapie mit denen der stereotaktischen Photonenbestrahlung nicht ohne Weiteres zu vergleichen.

Zu den etablierten oder postulierten Einflußgrößen auf lokale Tumorkontrolle, Komplikationsraten und Prognose quoad vitam zählen unter anderem Tumolvolumen, -größe und -lage, die Wachstumsdynamik des Tumors, Ausmaß einer begleitenden Netzhautablösung, aber auch Begleiterkrankungen etc. (Bornfeld et al., 1997; Char et al., 1997; Daftari et al., 1997; Egger et al., 1993 und 2003; Foss et al., 1997, Gordon et al., 1995; Gragoudas et al., 1999; Li et al., 2000 und 2003; Lumbroso et al., 2001; Zehetmayer et al., 2000).

Wenngleich die letztendliche Entscheidung für oder gegen eine Behandlungsmodalität nur anhand klinischer Langzeitresultate von prospektiv randomisierten Studien, wie sie beispielsweise von der Collaborative Ocular Melanoma Study Group durchgeführt werden, getroffen werden sollte, ist der Vergleich der Behandlungen anhand der resultierenden Behandlungsqualität in Ermangelung solcher Daten trotzdem eine Entscheidungshilfe bei der Suche nach der besten Behandlungsvariante (Collaborative Ocular Melanoma Study Group; COMS report no. 10, 1998).

Bei den für diese Arbeit ausgewählten Patienten handelt es sich um ein unselektioniertes Krankengut, das die etablierten indikationsstellenden Kriterien für eine Protonentherapie von Aderhautmelaomen aufweist: Tumoren mit einer Ausdehnung, die sehr nahe (unter 2 mm) an die Fovea centralis oder die Papille des Nervus optikus reicht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich nicht mit der realen Durchführung einer solchen Behandlung als stereotaktischer Bestrahlung mit Photonen. Bei einer solchen Anwendung zu Therapiezwecken wäre eine Erweiterung des Systemaufbaus um ein Videokontrollmodul unerlässlich (Bogner et al., 2003; Dieckmann et

al., 2001; Muller et al., 2004), zusätzlich eine Röntgeneinrichtung in zwei Ebenen mit orthogonal ausgerichtetem Strahlengang zur Verifizierung der Clip-Positionen, wie sie auch zur Protonentherapie verwendet wird, unabdingbar.

Untersucht wurden vielmehr die theoretisch erzielbaren Behandlungsergebnisse im Vergleich zwischen einer real im Betrieb etablierten Protonentherapie-Anlage und einer langjährig klinisch etablierten stereotaktischen Bestrahlung mit Photonen.

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 der „Eyeplan“-Planung der Protonentherapie übernommene Tumorkontur zur PTV-Kontur der stereotaktischen Bestrahlung mit Photonen wurde daher mit nur 1 mm konturiert, dies ist geringer als der Sicherheitssaum, der bei der Protonenbestrahlung als erforderlich angesehen wird (Egger et al., 2001).

Dies ist eine nicht unerhebliche Reduktion des Sicherheitssaums im Vergleich zu den sonst publizierten Angaben von in der Regel 1,5 bis 2,5 mm (Cohen et al., 2003; Dieckmann et al., 2003; Georg et al., 2003; Haas et al., 2002; Langmann et al., 2000; Müller et al., 2000; Muller et al., 2004). Teilweise war in diesen Arbeiten bereits unter einer Saugfixierung in Retrobulbäranästhesie oder mit einer transkonjunktivalen Anschlingung der vier geraden Augenmuskeln gearbeitet worden, eine Technik, die im Rahmen einer fraktionierten Bestrahlung kaum anwendbar sein dürfte (Cohen et al., 2003; Langmann et al., 2000; Müller et al., 2000).

Da mit einem Sicherheitssaum von 1 mm die Auflösungsgenauigkeit der bei der Planung zugrunde liegenden Schnittbilddiagnostik erreicht wird, kann dies als die maximal erreichbare Reduktion angesehen werden, an der auch technische

Innovationen der Bildbearbeitung keine erhebliche Verbesserung ermöglichen werden (Kunz et al., 2004). Muller und Mitarbeiter (Muller et al., 2004) haben die Rotation des Bulbus oculi im Rahmen der stereotaktischen Behandlung von Aderhautmelanomen ohne invasive Bulbusfixierung genauer untersucht und fanden Abweichungen von median 8 Grad mit einem Maximum von 22 Grad. Dabei entsprach Rotation von 12 Grad einer durchschnittlichen Verschiebung von 2 mm im Zentrum des Tumors und wurde bei 2 von 19 Patienten überschritten; die Unterschreitung eines Sicherheitssaumes von 2 mm ohne Kontrolloptionen für die Bulbusrotation ist daher als kritisch anzusehen.

Die im Rahmen der Clip-Operation auf der Lederhaut angebrachten Tantal-Clips werden bei der Protonentherapie wie im Abschnitt 2 geschildert zur Überprüfung und Adjustierung der Einstellung der Behandlung verwendet. Eine solche auf digital verarbeiteten Röntgenaufnahmen und einer Superposition mit den Planvorgaben basierende Kontrolleinrichtung ließe sich in entsprechender Genauigkeit auch für die stereotaktische Behandlung mit Photonen implementieren. Die Fragestellung dieser Untersuchung war ein Planungsvergleich unter gleichen Bedingungen. Die als Grundlage dieser Untersuchung vorgenommene Reduktion des Sicherheitssaumes bei der Festlegung des zu behandelnden PTV unter den Voraussetzungen Zuhilfenahme der Clippositionen für die Kontrolle des Setups sowie einer etwas geringere Unsicherheit bei der Lichtfixierung des Auges bei entspanntem Blick nach geradeaus können damit zumindest nicht als eine Benachteiligung der stereotaktischen Behandlungsoptionen gewertet werden.

Die vergleichende Beurteilung der Behandlungspläne von Photonen- und Protonentherapie in der vorliegenden Arbeit erfolgte anhand der Belastung der Bereiche Macula, augennaher Sehnerv, Papille und Linse. In den allermeisten Arbeiten zur stereotaktischen Behandlung von Aderhautmelanomen wird zu der Dosisbelastung von Macula und Papille keine Stellung bezogen, detaillierte

Angaben fehlen völlig (Dieckmann et al., 2003; Haas et al., 2002; Muller et al., 2004).

Damit können Faktoren, welchen bei der Auswahl verschiedener Behandlungspläne im Rahmen der Protonentherapie wesentliche Bedeutung beigemessen wird, gar nicht evaluiert werden (Bornfeld et al., 1997; Bechrakis und Foerster 2002, Gordon et al., 1995).

Durch die Rückübertragung der im Behandlungsplanungssystem „Eyeplan“ generierten topographischen-anatomischen Daten im Rahmen einer für diesen Zweck durch das Hahn-Meitner-Institut entwickelten Methode war dies in der vorliegenden Arbeit erstmals möglich.

Der Vergleich von Protonen- und stereotaktischer 6 MeV-Photonenbestrahlung ergab eine generelle Überlegenheit der Protonentherapie in 7 von 10 untersuchten Fällen. Eine Variation der Gewichtung der bei der Beurteilung zugrunde gelegten Parameter Macula- und Papillenbelastung, Dosis- und Längenbelastung des N. optikus und der Belastung der Linse änderte an der Gesamtbeurteilung nichts Wesentliches. Auch bei Ausschluß eines der Parameter war die Therapie mit Protonen in 6 bzw. 7 von 10 Fällen weiterhin überlegen, das Ergebnis der Untersuchung ist daher als robust anzusehen.

In Ermangelung validierter Daten zur komparativen Bewertung von Dosisbelastungen für den Nervus optikus durch unterschiedliche strahlentherapeutische Verfahren kann der Kritik, daß die Beurteilungskriterien willkürlich gewählt seien, letztendlich nicht widersprochen werden (Gordon et al., 1995).

Die Beurteilungskriterien für die Belastung der anatomisch sehr kleinen Regionen Macula und Papille sind weniger vulnerabel. Eine Dosisbelastung ist als *conditio sine qua non* für das Auftreten einer radiogenen Schädigung etabliert, wenngleich

auch bei voller Belastung der Papille eine radiogene Schädigung keinesfalls obligat ist (Egger et al., 1993, Gragoudas et al., 1999)

In einer Analyse von 558 Patienten mit kleinen und mittelgroßen Aderhautmelanomen, die zwischen 1986 und 1996 mit Protonen behandelt worden waren, haben Gragoudas und Mitarbeiter die Dosiswirkungsbeziehung näher untersucht (Gragoudas et al., 1999). Die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung der Macula steigt demnach bis zu einer Dosis von 35 Gy linear an, ab dieser Dosis ist die Steigung des Anstiegs zwar deutlich geringer, bis 70 Gy wird ein Plateau jedoch nicht erreicht. Für das Auftreten einer radiogenen Papillopathie konnte ab ca. 30 Gy ein linearer Anstieg bis ca. 65 Gy aufgezeigt werden, bei noch höheren Dosen fand sich eine beeindruckende Zunahme des Risikos.

Die Relevanz der Dosisbelastung der Linse zur Bewertung der Behandlungspläne in der vorliegenden Untersuchung ist sicherlich zu hinterfragen, da die moderne Katarakt-Chirurgie und Implantation von Kunstlinsen die Bedeutung radiogener Katarakte ganz erheblich relativiert haben. Da aus methodischen Gründen jedoch eine Auswertung der Belastung des Ziliarkörpers nicht erfolgen konnte, ist die Dosisbelastung der Linse zumindest als Surrogatparameter für die Belastung des Ziliarkörpers und damit für das Risiko eines Neovaskularisationsglaukoms von Interesse (Daftari et al., 1997; Dieckmann et al., 2003; Foss et al., 1997; Meecham et al., 1994).

Die Überlagerung des „Eyeplan“-Tumormodells mit den CT-Schichten zeigte bei den Patienten No. 2 und 6 erkennbare Abweichungen im Bereich der Lage der Linse, so daß die Vergleichbarkeit der Berechnungen hier möglicherweise etwas reduziert sein könnte. Bei Betrachtung der Feldanordnung im Beams-Eye-View Modus der Protonentherapie zeigt sich allerdings, daß kleinere Achsabweichungen bei diesen Patienten für die Linsenbelastung nicht sehr relevant wären.

Auch bei der Kontur des N. optikus zeigten sich in der Rücküberlagerung der Konturen in die Planungs-CT-Schnitte bei den Pat. No. 3, 4 und 9 kleinere Abweichungen (siehe Seite 34, 37 und 52). Diese betrafen jedoch sehr wahrscheinlich nicht die Lage des Sehnerven bei der Protonentherapie selbst mit dann anderer Blickrichtung und einem gestreckten Verlauf des Nerven durch die Auslenkung des Bulbus. Eine wesentliche Verfälschung der Ergebnisse muß daher nicht befürchtet werden.

Die im Rahmen dieser Untersuchung von der stereotaktischen Behandlung mit Photonen geforderte Dosisinhomogenität hat auf den erzielbaren Dosisgradienten am Feldrand naturgemäß Einfluß. Durch eine höhere Inhomogenität der Dosis und auch durch Anwendung anderer Techniken wie der intensitätsmodulierten Bestrahlung oder der „Dynamic Arc“-Technik ließe sich unter Umständen eine etwas bessere Schonung der nahe am Zielvolumen gelegenen Strukturen wie dem N. optikus erzielen. Umfangreich untersucht wurde der Einfluß unterschiedlicher Behandlungsvarianten durch Georg und Mitarbeiter; anhand 40 bereits behandelte Patienten mit einem Aderhautmelanom wurden die Alternativen intensitätsmodulierte Radiotherapie, konventionelle Bewegungsbestrahlung mit Rundkollimatoren, konformale Stehfelder und die „Dynamic Arc“-Technik verglichen (Georg et al., 2003). Wesentliche Unterschiede für die Belastung des N. optikus fanden sich nicht. Die Autoren kamen in der Wertung aller Aspekte zu der Schlußfolgerung, daß die konformale Technik mit Mikro-Multileaf-Kollimator und die „Dynamic Arc“-Technik am besten geeignet seien. Zu der in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Technik mit Mikro-Kollimatoren ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede, sie wurde als gleichwertig eingestuft und lediglich wegen des höheren Arbeitsaufwandes nicht favorisiert.

Es gibt andererseits auch Argumente, eine höhere Dosisinhomogenität im PTV als kritisch zu erachten. In der bereits erwähnten Untersuchung von Gragoudas zeigte sich eine Zunahme der Häufigkeit von Maculopathie und Papillopathie mit

ansteigender Dosis (Gragoudas et al., 1999). Da Macula und Papille aufgrund ihrer Lagebeziehung zum Tumor oftmals nicht geschont werden können und innerhalb des mit therapeutischer Dosis behandelten Bereiches liegen, käme es durch eine höhere Dosisinhomogenität im PTV unter Umständen zu einem erhöhten Behandlungsrisiko. Dies kann sich aufgrund der Positionierungsunsicherheiten auch bei einer an sich günstigen berechneten Dosisverteilung ergeben, wenn Maxima in der Nähe von kritischen Strukturen liegen. Bei der „Gamma-Knife“ Therapie sind Dosisinhomogenitäten methodisch bedingt unvermeidbar. In der Serie von Haas und Mitarbeitern entwickelten bei 32 Einzeitbestrahlungen mit dem „Gamma-Knife“ 84% der Patienten nach median nur 8 Monaten eine Retinopathie.

Neben den in der Auswertung genannten Aspekten der Dosisbelastung direkt angrenzender Strukturen gibt es weitere Unterschiede zwischen Protonen- und Photonentherapie. Insbesondere der Dosisbeitrag außerhalb der zu behandelnden Körperregion ist hierbei für Komplikationen und Spätfolgen sehr relevant.

Vornehmlich bei pädiatrischen Patienten wird das Risiko der Tumorinduktion und weiterer Folgen einer Strahlentherapie als überaus bedeutsam angesehen (Levitt 1995). Hier ist die Protonentherapie infolge der inversen Dosisprofile und des scharfen distalen Dosisabfalls unstrittig überlegen (Baumert et al., 2001; Bush et al., 2002; Hug et al., 2002a und 2002b; Miralbell et al., 2002; Suit 2001 und 2003). Zwar gibt es auch bei der Protonentherapie eine Umfeldbelastung z.B. durch Sekundärneutronen, diese dürfte jedoch aufgrund der weit geringen Dosen weniger Gewicht haben (Agosteo et al., 1998; Schneider et al., 2002). Die Bedeutung der Sekundärmalignominduktion und weiterer Spätkomplikationen wird zunehmend auch außerhalb pädiatrisch-onkologischer Fragestellungen thematisiert, aufgrund cardiovasculärer Spätkomplikationen und des Risikos der Sekundärtumorinduktion werden sogar langjährig etablierte Therapieindikationen wie die adjuvante Bestrahlung der Paraaortalregion beim Seminom im Stadium I aktuell in Frage gestellt (Zagars et al., 2004).

Technische Innovationen wie beispielsweise die Intensitätsmodulation lassen auch in der Protonentherapie weitere Verbesserungen der therapeutischen Optionen erwarten (Cella et al., 2001; Hug et al., 2000; Lomax 1999; Mock et. al., 2004; Yeboah, 2002). Relevanz könnte dies bei der Behandlung von Aderhautmelanomen für die Belastung der Tränendrüse und des Nervus optikus haben.

Auch das Potential der klassischen Protonentherapie ist unter Umständen noch nicht ausgeschöpft. Möglicherweise bietet eine stärker fraktionierte Bestrahlung analog der fraktionierten stereotaktischen Bestrahlung mit Photonen Chancen zur Reduktion der Rate an Nebenwirkungen (Bechrakis und Foerster, 2002; Jones und Dale, 2000). Allerdings sollte durch Grundlagenforschung zunächst ein verbessertes Verständnis der zellulären Radiosensitivität des Aderhautmelanoms und der Auswirkung anderer Fraktionierungsschemata angestrebt werden, um nicht eine Reduktion der exzellente Tumorkontrollraten in Kauf nehmen zu müssen (van den Aardweg et al., 2002; Chiquet et al., 2000).

Auch dieser Aspekt, die lokale Tumorkontrolle, ist ein sehr wichtiger Parameter für den Vergleich von stereotaktischen Behandlungen mit Photonen und der Behandlung von Aderhautmelanomen mit Protonen. Abschließende Wertungen sind bei den zumeist nur relativ kurzen Nachbeobachtungszeiträumen der mit Photonen behandelten Patientenkollektive nicht möglich; neben vielversprechenden Angaben mit 98% lokaler Tumorkontrolle bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten gibt es aber auch Publikationen mit deutlich schlechteren Ergebnissen (Dieckmann et al., 2003). So berichten Simonova und Mitarbeiter über 6 Jahre Erfahrung mit der "Gamma Knife"-Behandlung von Aderhautmelanomen bei 81 Patienten. Bei 75 Patienten mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten wurde eine lokale Tumorkontrolle von lediglich 84% erzielt (Simonova et al., 2002). Auch wenn in der Therapie des Aderhautmelanoms die Effektivität der lokalen Tumorkontrolle und das

Mortalitätsrisiko nicht in direktem Zusammenhang zu stehen scheinen, unterstreicht dies doch nocheinmal die Notwendigkeit von groß angelegten prospektiv randomisierten Studien (Augsburger et al., 1999; Cohen et al., 2003; Diener-West et al., 2001, Seddon et al., 1985; Straatsma et al., 2003).