

4) DISKUSSION:

Bereits im Jahre 1954 wurde in den USA die Protonentherapie eingeführt, insbesondere seit 1975 die Bestrahlung von Augentumoren am Kreisbeschleuniger der Harvard Universität. In Deutschland erfolgt die Tumorthherapie mit Protonen seit Juni 1998 am Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin in Zusammenarbeit mit dem Hahn-Meitner-Institut in Berlin Wannsee.

Wie vorher bereits beschrieben wird bei Protonen die inverse Verteilung der Strahlungs-dosis im Gewebe ausgenutzt. Dies bedeutet, daß die abgegebene Teilchenenergie in zunehmender Gewebstiefe bis zu einem definierten Maximum, dem Bragg-peak zunimmt, gefolgt von einem steilen Dosisabfall.

Da die Lage des Bragg-peaks abhängig ist von der Energie des Protonenstrahls, kann dessen Energie so moduliert werden, daß anstelle eines einzigen Bragg-peaks, mehrere hintereinander plaziert werden, so daß eine gleichförmige Bestrahlung des Zielvolumens erfolgt. Die Strahlungs-dosisverteilung lässt sich so sehr präzise steuern, weswegen sich diese Therapieform besonders für Tumoren eignet, die sich in unmittelbarer Nähe zu strahlenempfindlichen Strukturen wie zum Beispiel der Makula, der Linse oder der Papille befinden, da so eine weitestgehende Schonung des umliegenden Gewebes erzielt wird.

Besonders die laterale Streuung der Protonenstrahlen ist sehr gering im Vergleich zu herkömmlichen Bestrahlungsmethoden. Außerdem stellt die Protonentherapie in vielen Fällen die einzige sinnvolle konservative Therapie dar, da viele Tumoren aufgrund ihrer Dimensionen bezüglich Höhe oder Durchmesser, als auch der Tumorlokalisation weder einer Resektion noch einer Plauebestrahlung zugänglich sind. Das Vorhandensein einer exsudativen Netzhautabhebung kann die Durchführung einer TTT oder Photokoagulation unmöglich machen. Auch können allgemeinmedizinische Risikofaktoren (siehe oben) der Durchführung einer Resektion im Wege stehen, so daß die Protonentherapie oft eine willkommene Therapiemöglichkeit darstellt. Tumoren, die für eine Brachytherapie zu groß sind können homogen mit Protonen bestrahlt werden, da das gesamte bestrahlte Volumen reduziert ist und die Bestrahlung somit insgesamt für das Patientenauge schonender ist.^{28,29}

Nachbeobachtungszeit

Unsere Studie bezieht sich auf die 101 Patienten, die im Zeitraum von 6/98 bis 10/00 mit Protonen bestrahlt wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug bei der gesamten Population im Mittel ca. 500 Tage (ca.16,4 Monate) (minimal 84 Tage [ca.2,8 Monate] , maximal 1106 Tage [ca. 36,3 Monate]), bei den verschiedenen Untergruppen mit den jeweiligen Komplikationen war die Nachbeobachtungszeit im Mittel im Bereich von ca. 450 bis 650 Tagen (ca. 14,8 Monate bis ca. 21,3 Monate).

Visusverlauf nach Bestrahlung

Insgesamt deuten unsere Daten darauf hin, daß bei der Frage des Visuserhalts nach Bestrahlung folgende Faktoren mit einer signifikant schlechteren Prognose verbunden waren:

- Nähe des Tumors zur Papille:

Je näher sich der Tumor im Bereich der Papille befand, desto schlechter war die Prognose.

- Tumolvolumen, Tumorphöhe, Strahlungsdosis der Papille:

Ebenso hatten Patienten mit höheren Werten in Bezug auf Tumolvolumen, Tumorphöhe und Strahlungsdosis der Papille eine signifikant schlechtere Prognose.

Konkret fanden wir in unseren statistischen Analysen, daß in unserem Patientengut bei folgenden Parametern eine schlechtere Prognose in Bezug auf den Visuserhalt zu verzeichnen war:

- Abstand des Tumors zur Papille von $\leq 1,65$ mm,
- Tumolvolumen von über 155 mm^3 ,
- Tumorphöhe vor Bestrahlung über 3,5 mm,
- Strahlungsdosis der Papille über 42 Gy.

Optikusneuropathie:

Das Auftreten einer Optikusneuropathie war bei unseren Patienten signifikant häufiger zu beobachten wenn folgende Risikofaktoren vorlagen:

- Tumolvolumen:

Je größer das Tumolvolumen war, desto häufiger wurde eine Optikusneuropathie bei unseren Patienten beobachtet.

- Abstand des Tumors zur Papille:

Eine abnehmende Entfernung des Tumors von der Papille wurde mit einer signifikanten Zunahme an Optikusneuropathien in Verbindung gebracht.

- Mittlere bestrahlte Länge des Nervus Opticus:

Die Länge des Nervus Opticus, die eine höhere Strahlungsdosis erhielt war ein signifikanter Indikator für die nachfolgend auftretende Rate an Optikusneuropathien.

- Strahlungsdosis der Papille und des Nervus Opticus:

Eine Zunahme der Strahlung, die die Papille und den Nervus Opticus erfasste resultierte in einer signifikanten Zunahme einer Optikusneuropathie nach der Bestrahlung.

Im einzelnen ergab unsere Analyse folgende Werte, die mit einer signifikant schlechteren Prognose in Bezug auf das Auftreten einer Optikusneuropathie verbunden waren:

- Tumorvolumen über 155 mm³,
- Abstand Tumor/Papille von $\leq 1,65$ mm,
- Mittlere bestrahlte Länge des Nervus Opticus über 0,7 mm,
- Strahlungs-dosis des Nervus Opticus über 35 Gy,
- Strahlungs-dosis der Papille über 42 Gy.

Tumorprominenzzunahme

In Bezug auf die Tumorprominenzzunahme wurden folgende Risikofaktoren untersucht, welche sich in anderen Studien als signifikant erwiesen hatten, nämlich maximaler basaler Tumordurchmesser³⁰ und Tumorhöhe vor Bestrahlung³¹.

Das Tumorvolumen wurde zwar anfänglich für unsere Patienten berechnet, im weiteren Verlauf wurden jedoch nur die Messungen der maximalen Tumorprominenz verwertet, da dies zur Einschätzung des Tumorwachstums der verlässlichste Parameter zu sein scheint.³²

Es gibt mehrere Erklärungen dafür, daß bei der Tumorprominenzzunahme keine signifikanten Risikofaktoren erkannt werden konnten.

Der wichtigste Faktor in dieser Hinsicht ist, daß bei der Auswertung der Daten die Patienten lediglich anhand des Verlaufs der Tumorprominenz als Rezidive eingeordnet wurden. Dabei spielte es keine Rolle wie groß die Zunahme der Tumordicke war. Es wurde lediglich die Tumorprominenz vor Bestrahlung mit derjenigen bei der letzten Kontrolluntersuchung verglichen und somit jeder Patient, der eine Zunahme zu verzeichnen hatte als Rezidiv eingeordnet. Dies wird der Hauptgrund für die nicht signifikanten Ergebnisse unserer Untersuchung gewesen sein, ebenso wie für die anscheinend hohe Zahl an Rezidiven.

Ein weiterer Störfaktor war, daß Patienten, die im Zeitraum unserer Datenerfassung erst relativ spät bestrahlt wurden nur mit einer kurzen Nachbeobachtungszeit in unsere Studie eingingen. Prominenzzunahmen bei diesen Patienten könnten eventuell auf eine Tumorschwellung als Folge der Strahleneinwirkung zurückzuführen sein, im Gegensatz zu einem wirklichen Tumorrezidiv. Damit wäre die Anzahl der Patienten mit einer Tumorprominenzzunahme nach Bestrahlung überschätzt worden, was auch der klinischen Realität eher entsprechen würde, da hier eine Rezidivhäufigkeit von ca. 5 % vorliegt, womit die Anzahl der Patienten, die in unserer Studie als Rezidive eingegangen sind, mit ungefähr 18% sicher zu hoch liegt. Bei *Munzenrider et al*³¹ beträgt die lokale Tumorrezidivrate nach Protonenbestrahlung ca. 1,5%. Nach *Wilson / Hungerford*³⁰ beträgt die lokale Rezidivrate 5,2%. Nach *Cruess AF, Augsburg JJ, Shields LA, et al.*³³ können die Tumoren im Sinne eines Bestrahlungseffekts innerhalb der ersten 2 Monate anschwellen. Die

Nachbeobachtungszeit der Patienten mit einem Rezidiv betrug jedoch bei uns im Mittel 455 Tage (ca. 15 Monate) und mindestens 203 Tage (ca. 6,7 Monate), also mehr als 2 Monate. Daher könnte die hohe Zahl an Rezidiven auf folgenden, dritten Punkt zurückzuführen sein: Die Tumorprominenzzunahme lag bei 12 der 18 Patienten unter 1 mm, die restlichen Patienten hatten in 5 Fällen eine Tumorprominenzzunahme zwischen 1 und 2 mm und in

einem Fall 3,9 mm. Würde man lediglich die Patienten mit einer Tumorprominenzzunahme über 1 mm als Rezidive werten, hätten wir insgesamt 6 Patienten (entsprechend ca. 6%), die in dieser Kategorie liegen würden.

Auch eine untersuchungsabhängige Variabilität ist nicht auszuschliessen. Die Ultraschalluntersuchungen wurden in unserer Studie von mehreren Untersuchern durchgeführt und Unterschiede der Untersuchungstechnik als auch der Interpretation der Ergebnisse könnten für die abweichenden Ergebnisse unserer Studie verantwortlich sein. Im einzelnen könnten beispielsweise verschiedene Messungen aufgrund des Einfallswinkels unterschiedliche Tumorprominenzen ergeben. Auch war die Abgrenzung des Tumors von gesunder Sklera anhand der Ultraschallbilder oft nicht einfach festzulegen und somit konnte eine Zunahme der Tumordicke je nach Untersucher unterschiedlich eingeschätzt werden. Ebenfalls ist der Zeitpunkt des vermutlich zu oft als Tumorrezidiv eingeordneten Ereignisses in unserer Studie wesentlich früher als in vergleichbaren Studien. Wie bereits oben beschrieben trat das vermutliche Rezidiv bei uns im Durchschnitt nach im Mittel 471 Tagen auf, was ungefähr 15,7 Monaten entspricht. Nach *Wilson / Hungerford*³⁰ betrug in dieser Studie die Zeit bis zum Eintreten eines Tumorrezidivs 21,1 Monate.

Hierbei wird auch die klinische Problematik deutlich wann im einzelnen von einem Rezidiv gesprochen werden kann. Die Veränderungen durch die Protonenstrahlung treten erst nach einer längeren Zeitspanne klinisch in Erscheinung. Bis dahin können die bestrahlten Tumoren wie bereits erwähnt sogar an Größe zunehmen bevor sie schließlich kleiner werden. Ein Rezidiv muss sich außerdem nicht nur in einer vertikalen Größenzunahme zeigen sondern kann, wie oft im Falle nach einer Plaquebestrahlung, bevorzugt an den Tumorrändern als horizontale Größenzunahme sichtbar werden.

Auch die Zahl der Patienten, welche wegen einer Tumorprominenzzunahme mit einer TTT, einer Enukleation oder einer Rutheniumbestrahlung behandelt wurden ist wesentlich geringer als die oben angegebenen 18 Patienten: Insgesamt erhielten 7 Patienten eine TTT wegen Zunahme der Tumorprominenz nach Protonenbestrahlung. Bei 5 dieser Patienten konnte bis Abschluss der Studie hiermit eine gute Tumoregredienz und Tumorkontrolle erzielt werden. 2 Patienten mussten anschliessend enukleiert werden: 1 Patient wegen erneutem Tumorwachstum, der andere Patient wegen subretinaler Tumoraussaat und unzureichender Tumoregredienz.

Von allen Patienten wurden 8 enukleiert, 2 nach erfolgter TTT, von den restlichen 6 Patienten wurden 3 wegen eines Rezidivs enukleiert, 3 wegen therapieresistentem Sekundärglaukom. Somit reduziert sich die Zahl der Rezidive bei Betrachtung nur der behandlungsbedürftigen Patienten mit einer Tumorprominenzzunahme auf 10 (ca. 10 % aller behandelten Patienten), wobei in 5 dieser Fälle durch die TTT eine ausreichende Tumorkontrolle erzielt werden konnte und somit nur 5 Patienten, also ca. 5 % aller Patienten wegen eines Rezidivs enukleiert werden mussten.

Zusammenhang zwischen Optikusneuropathie und Visusabfall

Die univariate Analyse mit Kaplan-Meier-Kurven ergab sowohl für die Optikusneuropathie als auch für die Visusverschlechterung unter 10% jeweils 5 signifikante Risikofaktoren, wobei folgende Risikofaktoren in beiden Patientengruppen einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten der jeweiligen Komplikation hatten:

- a) Abstand zwischen Tumor und Papille von weniger als 1,65 mm.
- b) Tumolvolumen von mehr als 155 mm³
- c) Maximale Dosis der Papille von mehr als 42 Gy.

Patienten mit diesen Risikofaktoren hatten also sowohl ein höheres Risiko für eine Optikusneuropathie als auch für eine signifikante Visusverschlechterung.

17 Patienten hatten sowohl einen Visusabfall als auch eine Optikusneuropathie, wobei zeitlich im Mittel ein Abstand von ca. 150 Tagen (ca. 4,9 Monate) (Median 0 Tage, Standardabweichung 274) zwischen beiden Komplikationen bestand. Bei 7 der 17 Patienten stimmte das Datum des Visusabfalls mit dem Auftreten der Optikusneuropathie genau überein, so daß bei diesen Patienten der Visusverlust mit größter Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen ist.

Bei den restlichen Patienten mit Visusabfall lag der Zeitpunkt des Visusverlusts in zeitlichem Zusammenhang mit folgenden Komplikationen:

Strahlenretinopathie, subretinale Blutungen, Sekundärglaukom, Katarakt, Blutungen im Tumorbereich, Glaskörperblutungen. Da oft mehrere Komplikationen in den Zeitraum der Visusverschlechterung fielen, war es retrospektiv schwierig festzustellen welcher Komplikation im einzelnen das größte Gewicht zufiel, so daß es sicherlich eine Vereinfachung des Sachverhalts wäre die Verschlechterung der Sehschärfe einem einzigen Faktor zuzuschreiben und sich vielmehr das Zusammentreffen mehrerer dieser Faktoren ungünstig ausgewirkt hat im Hinblick auf einen Visuserhalt.

Visusabfall

Für die Auswertung mittels Kaplan-Meier-Kurven musste eine Vereinheitlichung des Verlaufs der Sehschärfe vorgenommen werden. Wir wählten eine Einteilung in zwei Patientengruppen, einmal in diejenigen deren zuletzt gemessener Visus über 10% lag und zum anderen diejenigen deren letzter Visus $\leq 10\%$ betrug, wobei auch Patienten zu dieser Gruppe hinzugezählt wurden deren Sehschärfe auf das bloße Erkennen von Handbewegungen, Lichtprojektion, Fingerzählen oder auf nulla lux herabgesunken war. Diese Einteilung ermöglichte uns die anschließende statistische Auswertung mittels Kaplan-Meier-Analyse.

Insgesamt sank bei 32 Patienten (39%) der Visus auf ≤ 10 Prozent ab.

Vor Bestrahlung lag demnach bei 82 Patienten (ca. 80%) eine Sehschärfe über 10% vor, nach Bestrahlung bei 50 Patienten (ca. 50%). Diese Ergebnisse sind mit denen von *Seddon J.M., Gragoudas E.S., et al.*³⁴ vergleichbar, wo ein Prozentsatz von ca. 40% Visusabfall auf $\leq 10\%$ Sehschärfe in der gesamten Patientengruppe angegeben wird. Ebenso die Arbeit von *Seddon J.M., Gragoudas E.S.*³⁵, wo 35,2% der Patienten einen Visusverlust auf $\leq 10\%$ hatten. Auch bei *Zografos et al.*³⁶ betrug der Prozentsatz an Patienten mit Visusverlust 39,6%. Insgesamt zeigt sich also, daß bei unseren Patienten trotz eines erhöhten Risikos

bezüglich eines Visusverlusts infolge der Nähe ihrer Tumoren zur Papille (ca. 40% innerhalb 1 mm zur Papille, mittlerer Abstand 1,92 mm) und zur Makula (ca. 54% innerhalb 1 mm zur Makula, mittlerer Abstand 1,314 mm), dennoch in ca. 50% der Fälle nach Bestrahlung eine relativ gute Sehschärfe erhalten werden konnte. Lag keiner der von uns ermittelten Risikofaktoren bezüglich eines Visusverlusts vor, hatte nur 1 Patient von 19 (ca. 5%) einen derartigen Visusabfall.

Ein limitierender Faktor der Studie ist sowohl die beschränkte Zahl an Patienten als auch die beschränkte, bzw. häufig sehr unterschiedliche Nachbeobachtungszeit. In der gesamten Patientenpopulation wurden ca. 40% der Patienten bis zu 1 Jahr nachuntersucht, ca. 40% bis zu 2 Jahre, ca. 17% bis zu 3 Jahre, ein Patient über 3 Jahre. Im ersten Nachuntersuchungsjahr sank die Sehschärfe bei 22 Patienten unter 10%, im zweiten Jahr bei 8 Patienten, im dritten Jahr bei 2 Patienten.

Weitere Risikofaktoren, die miteinander verknüpft waren:

In der Gruppe der Patienten, deren Tumor in einem Abstand von weniger als 1,65 mm zur Papille lag erhielt die Papille auch in ca. 90% der Fälle eine Dosis von ca. 60 Gy, bzw. über 42 Gy.

Umgekehrt erhielt nur ca. 10% der Patienten deren Tumor weiter entfernt lag eine derartig hohe Dosis an der Papille.

Sekundärglaukome

Der Prozentsatz an Sekundärglaukomen bei uns ist vergleichbar mit anderen Studien: 8,9% unserer Patienten entwickelten ein Sekundärglaukom, *Wilson / Hungerford*³⁰ geben 5,7% an Sekundärglaukomen an.

Die Patienten, welche ein Sekundärglaukom entwickelten, hatten mit 6,35 mm die höchste durchschnittliche Tumorprominenz vor Bestrahlung, verglichen mit 3,9 mm in der gesamten Population. Ebenso war der durchschnittliche Tumordurchmesser mit 12,92 mm in dieser Patientengruppe der höchste unter unseren Patienten, verglichen mit 10,18 mm in der Gesamtpopulation.

Besonders auffällig war jedoch das überdurchschnittlich große Tumolvolumen dieser Patienten, welches mit durchschnittlich 604,44 mm³ den Mittelwert der Gesamtpopulation mit 193,4 mm³ um ein Vielfaches übertraf. Leider war aufgrund der begrenzten Fallzahlen eine Kaplan-Meier-Analyse noch nicht sinnvoll, so daß diese möglichen Risikofaktoren mit größeren Fallzahlen noch untersucht werden könnten.

Die Patienten, welche ein Sekundärglaukom entwickelten lagen von allen Risikogruppen mit einem Abstand von durchschnittlich 0,41 mm am dichtesten an der Papille, also verglichen mit 1,84 mm der Gesamtpopulation ca. 4 mal näher.

Die Patienten mit Sekundärglaukom hatten mit ca. 90% auch die höchste Rate an Visusabfall unter 10%.

Sekundärkatarakt

Auch unsere Raten an Sekundärkatarakt nach Bestrahlung sind vergleichbar mit anderen Studien: Insgesamt trat bei 27 Patienten eine Katarakt infolge einer Protonenbestrahlung auf. Da 23 Patienten unserer Population bereits vor Bestrahlung eine Katarakt aufwiesen, bzw. 5 eine Pseudophakie, betrug der Prozentsatz an neu aufgetretenem Strahlenstar unter den verbleibenden 73 Patienten 37%. *Gragoudas ES, Egan KM, Walsh SM, et al.*³⁷ beobachteten diese Komplikation bei ca. 42% ihrer Patienten.

Enukleation

Insgesamt wurde in unserer Population in ca. 92% der Fälle ein Erhalt des Auges dokumentiert. 8 unserer Patienten wurden enukleiert, was ebenfalls mit anderen Arbeiten vergleichbar ist: *Wilson / Hungerford*²⁶ berichten von 7,8% Enukleationen. Wie bereits oben beschrieben erfolgten die Enukleationen in 5 Fällen wegen Tumorrezidiven und in 3 Fällen wegen eines therapieresistenten Sekundärglaukoms.

Strahlenretinopathie

39 unserer Patienten wiesen am Ende des Beobachtungszeitraums dieser Studie eine Strahlenretinopathie auf.