

Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Bamberg

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Eine Beobachtung von 23 ausgesuchten Patienten
bezüglich Risikoorganbelastung und Nebenwirkungen unter
Berücksichtigung der lokalen Strahlendosisverteilung in der
Orbita

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

an der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Patrick Nicolas Spillner

aus Tübingen

2012

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Bamberg
2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Grissanti

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

"Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel "Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen" selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Angaben wahr sind und dass ich nichts verschwiegen habe. Mir ist bekannt, dass die falsche Abgabe einer Versicherung an Eides statt mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit einer Geldstrafe bestraft wird. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

1. Prof. Dr. Bamberg, Klinik für Radioonkologie, Universität Tübingen
2. Prof. Dr. Buchgeister, Beuth Hochschule für Technik, Berlin
3. Dr. Mondry, Abteilung medizinische Physik, Universität Tübingen
4. Dr. Paulsen, Klinik für Radioonkologie, Universität Tübingen
5. Prof. Dr. Bartz-Schmidt, Universitätsaugenklinik, Universität Tübingen
6. Prof. Dr. Grisanti, Universitätsaugenklinik, Universität Lübeck
7. Fr. Dr. Süßkind, Universitätsaugenklinik, Universität Tübingen
8. Dr. Partsch, Universitätsaugenklinik, Universität Tübingen

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Mit der Arbeit wurde weder ein akademischer Grad erworben noch eine staatliche Prüfung absolviert.

Den Grad eines Dr. med. habe ich noch nicht erworben.

Mir ist bekannt, dass falsche oder unvollständige Angaben zur Folge haben können, dass die Fakultät ein Verfahren zur Entziehung eines eventuell verliehenen akademischen Titels einleitet."

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

1	Einführung.....	6
1.1	Lokalisation	6
1.2	Verlauf der Erkrankung und prätherapeutische Untersuchungen	6
1.3	Therapie der Aderhautmelanome.....	8
1.4	Radioonkologische Therapieoptionen	8
1.4.1	Brachytherapie.....	9
1.4.2	Bestrahlung mit Protonen	10
1.4.3	Stereotaktische Photonenbestrahlung	11
1.5	Bestrahlungsplanung	12
1.6	Vorbereitung des Patienten.....	18
1.7	Bestrahlungsablauf	20
1.8	Visuelle Hilfsmittel für den Patienten.....	20
1.9	Durchführung der Radiatio	24
2	Material und Methoden.....	27
2.1	Datenerhebung	27
2.2	Dokumentation ophthalmologischer Nebenwirkungen	27
2.3	Dokumentation dermatologischer Veränderungen und Krankheitsverlauf ..	28
2.4	Konturierung der Risikoorgane.....	29
2.5	Auswertung der Daten	29
2.5.1	Definition nach Organvolumen.....	32
2.5.2	Definition nach Dosisvolumen.....	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Nebenwirkungsprofil.....	35
3.2	Analyse der Daten aus der Konturierung:	37
3.3	Auswertung der Diagramme und Tabellen.....	38
3.3.1	Auswertung der Tabelle und des Diagramms für die Retina.....	38
3.3.1.1	Überprüfung der D-Werte für die Retina	39
3.3.1.2	Auswertung der V-Werte für die Retina	42
3.3.2	Auswertung der Tabelle und des Diagramms für die Augenlinse.....	45
3.3.2.1	Auswertung der V20 für die Augenlinse.....	46
3.3.3	Auswertung der Tabelle und des Diagramms für den Ziliarkörper	48

Stereotaktische Einzelbestrahlung bei Aderhautmelanomen

3.3.3.1	Bestimmung der V20 und V30 für den Ziliarkörper	49
3.3.4	Auswertung der Tabelle und des Diagramms für den Sehnerv	51
3.3.4.1	Auswertung V20 für den Sehnerv	52
3.3.5	Auswertung der Tabelle und des Diagramms für die Tränendrüse	54
3.3.5.1	Bestimmung der V15, der V20 und V30 für die Tränendrüse	55
3.3.6	Gesamtauswertung der Patienten nach den 5 konturierten Organen ..	56
4	Diskussion:	59
5	Schlussfolgerung	68
6	Literaturverzeichnis	71
7	Abbildungsverzeichnis	73
8	Danksagung	75

1 Einführung

Das maligne Melanom der Aderhaut stellt den häufigsten Tumor des Intraokularraumes dar. Die Inzidenz beträgt ca. 0,6 bis 0,8 pro 100000 Einwohner mit einer tendenziellen Häufung bei hellhäutigen und blonden Menschen. Der Altersgipfel liegt um das 60. Lebensjahr [14].

Während die Ätiologie der Tumoren nicht sicher bekannt ist, wird eine Entstehung aus uvealen Naevi oder okulären Melanosen diskutiert. Weitere Faktoren wie chemische Karzinogene oder onkogene Viren sowie die UV-Licht-bedingte Tumorinduktion werden als Noxen angeschuldigt [2, 13].

Eine gesicherte hereditäre Komponente besteht trotz einer beschriebenen familiären Häufung anscheinend nicht.

1.1 Lokalisation

Primär lokalisiert sind die Aderhautmelanome zu 85% im Bereich der Chorioidea, weitere Lokalisationen sind die Iris und der Ziliarkörper. Die Tumoren zeichnen sich durch ein relativ langsames Wachstum aus, die Verdopplungszeit der Tumoren wird mit 2 Monaten bis mehreren Jahren angegeben. Extrasklerales Wachstum ist bei Erstdiagnose selten, ebenso eine primäre Metastasierung oder ein Lymphknoten-Befall, der mit einer Inzidenz von ca.10% beschrieben wird [2, 13].

1.2 Verlauf der Erkrankung und prätherapeutische Untersuchungen

Die klinische Diagnose des Aderhautmelanoms erfolgt häufig nicht primär durch den Tumor, sondern auf Grund neu aufgetretener Funktionseinschränkungen durch eine begleitende Ablatio der Netzhaut. Die Ausfälle können hierbei, bedingt durch die Lage des Tumors, unterschiedliche Ausprägungen annehmen. So

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

können in der Fundusperipherie gelegene Tumoren beachtliche Größen erreichen, ohne eine Funktionseinschränkung nach sich zu ziehen. Bei der Diagnose der Aderhautmelanome hilft die in aller Regel gute Abgrenzbarkeit der Nodularitäten zum umliegenden Gewebe in der ophthalmoskopischen Untersuchung, eine diffuse Infiltration ist eher selten.

Nach Primärdiagnose und Primärbehandlung der Aderhautmelanome zeigt sich oft eine sehr lange Latenzzeit in den Fällen, in denen es zum Auftreten einer Metastasierung kommt, die sich am häufigsten im Bereich der Leber, gefolgt von der Lunge, den Knochen und den Nieren manifestiert.

Es zeigte sich in Studien eine 5-Jahres-Überlebensrate von 84% bei kleinen Tumoren und 68% für mittelgroße sowie 47% für große Tumoren mit einer Tumorgöße von mehr als 12mm im Durchmesser [2]. Bei einer nachgewiesenen Metastasierung beträgt die Überlebensrate nach einem Jahr lediglich 10% [2].

Bestimmend für das Metastasierungsrisiko sind im weiteren Verlauf der Erkrankung die Tumorgöße sowie der histopathologische Befund und zytogenetische Faktoren:

Ein großer Tumor sowie die Lokalisation vor dem Äquator oder extrasklerales Wachstum stellen ungünstige prognostische Faktoren dar [2]. Aus histopathologischer Sicht sind sowohl eine hohe Mitoserate, ein epitheloider Zelltyp und vermehrte Mikrovaskularisationen als auch der Nachweis einer Erhöhung der Proliferationsmarker Ki-67 und PC-10 als ungünstig für den weiteren Verlauf der Erkrankung zu betrachten. Somit sind für die Einschätzung der Prognose die genannten Faktoren Tumorgöße, Lokalisation, histopathologischer Befund, Proliferationsmarker und zytogenetische Veränderungen maßgeblich.

Vor der Entscheidung zu einer tumorspezifischen Therapie werden nach klinischer Diagnose die lokale und die distante Tumorausbreitung bestimmt. Nach ophthalmologischer Erstdiagnose meist auf Grund von Gesichtsfeldausfällen oder Sehverschlechterungen werden verschiedene Untersuchungen zur Tumorausdehnung (Staging) durchgeführt. Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung erfolgen eine Spiegelung des Augenhintergrundes und eine sonographische Untersuchung des Tumors, ergänzt durch eine Kernspintomographie des Schädels, um genauere Informationen über eine

Ausdehnung in die Orbita oder intrazerebrale Filiae zu erhalten. Zum Ausschluss einer systemischen Metastasierung wird bei jedem Patienten eine Ganzkörpercomputertomographie durchgeführt. Ebenso obligat für das Staging der Patienten ist die Durchführung einer dermatologischen Ganzhautuntersuchung zum Ausschluss eines eventuellen Primarius im Hautniveau. Des Weiteren wird vor der geplanten Therapie eine ophthalmologische Kontrolle des Visus sowie des peripheren Gesichtsfeldes durchgeführt, um Defizite des Sehvermögens zu erfassen.

1.3 Therapie der Aderhautmelanome

Entscheidend für die Wahl der Therapie des Aderhautmelanoms sind die Tumorgöße sowie die Apexdicke. Als Apexdicke bezeichnet man die maximale Höhe des Tumors über der Sklera.

Bei Tumoren unter 3 mm kann eine Exzision des Tumors aus dem Inneren des Auges oder eine Photokoagulation erfolgen. Abhängig von Allgemeinzustand und Entscheidung des Patienten kann auch eine Strategie kontrollierter Beobachtung des Tumors verfolgt werden [5].

Bei großen Tumoren stellt oftmals die Enukleation des Auges die einzige Therapiemodalität dar [9], bei extrabulbärem Tumor wird zudem die postoperative Radiatio der Augenhöhle mit 50-60 Gy empfohlen [13].

Bei Tumoren intermediärer Größe und Dicke bestehen neben der Möglichkeit der Enukleation des Auges verschiedene Möglichkeiten einer strahlentherapeutischen Behandlung der Aderhautmelanome, die im folgenden Kapitel 1.4 aufgeführt werden.

1.4 Radioonkologische Therapieoptionen

Grundsätzlich stehen 3 Therapiemodalitäten zur Verfügung:

1.4.1 Brachytherapie

Eine Brachytherapie ist allgemein eine Behandlungsmöglichkeit, bei der die Quelle ionisierender Strahlung sehr nah an das Zielgebiet herangebracht wird. Durch die physikalischen Gegebenheiten des resultierenden steilen Dosisabfalls in die Umgebung können nur Aderhautmelanome mit geringer Prominenz dieser Behandlung zugeführt werden. Diese Brachytherapie erfolgt mittels operativ aufgebracht radioaktiver Plaques aus Ruthenium-106, Jod-125 oder Cobalt-60. Die Technik wird bei Melanomen mit einer Tumordicke von 9-10 mm für Iod-Applikatoren und einer Dicke von bis zu 6 mm für Ruthenium-Applikatoren eingesetzt.

Die Erfolgsrate für den Augenerhalt des betroffenen Auges liegt bei 70% [11] bis 90% [13], die lokale Tumorkontrolle bis zum Rezidiv oder dem Auftreten einer distanten Metastasierung ist der Enukleation des betroffenen Auges vergleichbar [13]. Eine Variation der Dosisrate der Therapie kann das Metastasierungsrisiko nach Brachytherapie bei kleinen und flachen Tumoren senken [16].

Bei Nebenwirkungen der Brachytherapie müssen Früh- und Spätkomplikationen unterschieden werden. Zu den Frühkomplikationen der Therapie zählen okuläre Reizzustände oder eine exsudative Netzhautablösung. Ebenso kann es zu intraokulären Blutungen auf Grund schnell eintretender oder ausgeprägter Tumornekrosen kommen [16].

Die Mehrzahl dieser Komplikationen ist spontan reversibel und daher für die Funktionalität des Auges nicht limitierend. Die Spätkomplikationen wie eine radiogen induzierte Katarakt schränken dagegen die Funktion des Auges ein. Während die operative Versorgung der radiogenen Katarakt grundsätzlich als unbedenklich durchzuführen gilt, sind die Komplikationen der hinteren Augenabschnitte sowie der vorderen Augenabschnitte, allen voran die Benetzungsstörung, das Sekundärglaukom oder die Skleranekrose, einer Therapie nur eingeschränkt zugänglich.

Mit zunehmender Tumorgöße steigt die Zahl der radiogenen Nebenwirkungen auf Grund der höheren Volumenbelastung an. Aus diesen Nebenwirkungen kann dann

eine sekundäre Eukleation des Auges z.B. als Folge eines Sekundärglaukoms bei anterior gelegenen Tumoren, resultieren [11].

1.4.2 Bestrahlung mit Protonen

Eine zweite Therapiemodalität stellt die Bestrahlung mit Protonen dar. Es handelt sich dabei um eine Anwendung physikalisch schwererer Teilchen gegenüber der herkömmlichen, flächendeckend vorhandenen Behandlungsmöglichkeit mit Photonen oder Elektronen. Die Bestrahlung mit Protonen zeichnet sich vor allem durch Vorteile im Bereich des Dosisverlaufs im Gewebe aus. Während der Tiefendosisverlauf einer Photonenstrahlung zunächst nach oberflächlicher Schonung einen Anstieg bis zu einem energieabhängigen Maximum (1,6 cm bei 6 MV Beschleunigungsspannung) und einen danach folgenden stetigen Abfall zeigt, kommt es bei dem Dosisverlauf der Protonenstrahlung nach einer relativ niedrigen Eindringdosis erst später zu einem steilen Dosisanstieg in der Tiefe und einem sehr schnellen Abfall im Dosisverlauf auf nahezu Null, wodurch die Belastung des gesunden umliegenden Gewebes in Strahlrichtung reduziert werden kann [1, 10, 25]. Zur Radiatio mit Protonen werden Energien von 60-65 MeV benötigt [12]. Hieraus resultiert auch eines der Probleme dieser Technik, da die notwendige Infrastruktur in Form des Beschleunigers sehr aufwändig ist und daher bisher nur an wenigen Zentren zur Verfügung steht.

Des Weiteren ist die exakte Lokalisation des Tumors von entscheidender Bedeutung. Während die prätherapeutische Planung der Behandlung durch bildgebende Verfahren und ophthalmologische Untersuchungstechniken sehr präzise erfolgen kann, stellt die Augenmotilität während der Therapie den eigentlich limitierenden Faktor für die Exaktheit der Behandlung dar.

Die gewünschte Präzision der Radiatio kann nur durch exakte Reproduzierbarkeit der Augenstellung erreicht werden. Eine Möglichkeit stellen hierzu eine prätherapeutische Markierung des Bulbus mit Tantalklips im Bereich des Tumors und sonographische und röntgenologische Kontrollen der Augenstellung während

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

der Bestrahlung dar.

Eine bisher häufig verwendete Fraktionierung beinhaltet in 4 Sitzungen eine Dosis von 60 CGy, vergleichbar mit einer Telekobalt-Dosis (und damit einer Photonendosis) von 60 Gy am Linearbeschleuniger. Die 90% Isodose wird so gewählt, dass sie den Tumor um 2-3 mm überschreitet, um eventuelle Ausläufer der Tumoren mitzuerfassen [11].

Die lokale Tumorkontrolle liegt bei dieser Technik bei 90% bis 100% im Verlauf von 5 Jahren, bei 5% der Pat war eine sekundäre Eukleation auf Grund von Komplikationen notwendig [7, 13]. Bestimmend für die Nebenwirkungen der Therapie, den Augenerhalt und die sekundäre Eukleation sind die Größe des Tumors sowie seine Lokalisation [7]. Durch die Protonenbestrahlung kann laut theoretisch planerischem Vergleich eine bessere Risikoorganschonung gegenüber den anderen Techniken der Strahlentherapie erzielt werden [10].

Ein Visus von 1/10 oder besser wird bei 50% der Patienten nach Therapie beobachtet, abhängig von der Position des Tumors. Bei posterior gelegenen Tumoren ist das Risiko des Visusverlustes erfahrungsgemäß höher.

Zu den Nebenwirkungen der Therapie zählen Keratitis, Hautdefekte der Augenlider und bleibender Verlust der Wimpern. Des Weiteren werden Katarakt und Epiphora sowie die Entwicklung eines trockenen Auges als Komplikation beschrieben, eine Skleranekrose tritt selten als Komplikation der Therapie auf [2, 13, 20].

1.4.3 Stereotaktische Photonenbestrahlung

Eine dritte Form der Strahlentherapie stellt die stereotaktische Photonenbestrahlung (im Folgenden auch „Stereotaxie“) dar. Dabei umschreibt der Begriff der Stereotaxie ein räumlich besonders exaktes Verfahren zur Lokalisation von Patient bzw. Tumor und ebenso für die Applikation der einzelnen Strahlung. Diese Technik kann in Form einer Einzeitbehandlung, d.h. in lediglich einer einzigen Bestrahlungssitzung, oder auch fraktioniert mit mehreren Applikationen angewendet werden. Eine Einzeitbestrahlung kann entweder in einer speziellen Anordnung vieler Kobalt-60-Quellen als „Gamma knife“-Therapie oder mit

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Photonen am Linearbeschleuniger durchgeführt werden [15]. Gegenüber der unter 1.4.1 genannten Plaqueauflage kann die Behandlung mittels „Gamma knife“ oder die Therapie am Linearbeschleuniger die Dosis im Bereich der Sklera z.B. bei großen Tumoren signifikant senken [18]. Auch diese Form der Therapie ist aber nicht frei von Nebenwirkungen. Wie auch bei den beiden vorher beschriebenen Methoden der Brachytherapie und Protonenbestrahlung ist das Nebenwirkungsprofil abhängig von der Position des Tumors und seiner Größe. In einer Studie zur Stereotaxie mit Photonen wurden als akute Nebenwirkungen hauptsächlich Konjunktivitiden (5%), Corneaepitheldefekte (3%) und Epitheliolysen im Lidbereich (5%) beschrieben [6]. Spätnebenwirkungen traten in der oben genannten Arbeit mit einer Latenz von 12-72 Monaten auf, im Median 27 Monate nach Therapie und umfassten Retinopathien (41%) und Optikopathien (44%). Eine Katarakt entwickelten 30% der Patienten nach stereotaktischer Bestrahlung.

In dieser Arbeit dient die Technik der Photoneneinzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen als Grundlage. Daher wird in den Kapiteln 1.5 bis 1.9 die Vorbereitung, Planung und Durchführung der Therapie näher beschrieben.

1.5 Bestrahlungsplanung

Für alle strahlentherapeutischen Verfahren stellen ophthalmologische und radiologische Untersuchungstechniken wesentliche Faktoren für die Bestrahlungsplanung dar. Zur Festlegung des Zielvolumens der Radiatio erfolgen eine Spiegelung des Augenhintergrundes und eine sonographische Ausmessung des Tumors. Um weitere lokale Informationen über die Längen- und Tiefenausdehnung des Tumorprozesses sowie dessen Position zu erhalten, die in der 3-dimensionalen Planung der teletherapeutischen Verfahren (Photonen, Protonen) für eine exaktere stereotaktische Bestimmung benötigt werden, wird eine Kernspintomographie des Schädels durchgeführt. Die so gewonnene Information wird durch eine Computertomographie des Schädels zur

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Bestrahlungsplanung ergänzt, auf dessen Basis dann die Dosisberechnung in einer schrittweisen Annäherung über verschiedene Parameter der einzelnen Strahlkomponenten und deren Kombinationen optimiert wird.

Nach Erstdiagnose des Aderhautmelanoms und Durchführung einer Kernspintomographie des Schädels sowie der Computertomographie zur Bestrahlungsplanung wurden die Datensätze im Bestrahlungsplanungsprogramm X-Knife (Radionics, Burlington, USA) zusammengeführt.

In diesem Planungsprogramm X-Knife werden die gewonnenen Bilddaten fusioniert, um einen 3-dimensionalen Datensatz mit Darstellung in allen 3 Raumrichtungen sowohl der Tumorregion als auch der umliegenden Gewebe und Risikoorgane zu gewinnen. Das angefertigte CT dient in der Vorbereitung der Bestrahlung der Dosisberechnung, die MRT des Schädels dient der anatomischen Zuordnung der Lage des Tumors zum Auge. Für die Photonenstereotaxie am Linearbeschleuniger wird die Bestrahlungsplanung mittels gezielter Konturierung der Tumorregion und der Risikoorgane ermöglicht. Die Planungssoftware lässt nun Dosisabschätzungen sowohl für den Tumor als auch für die Risikoorgane zu. Dadurch kann eine eventuelle Überdosierung im Bereich eines Risikoorgans wie z.B. des Chiasmas erkannt und durch Modifikationen der Bestrahlungstechnik vermieden werden. Das Radionics-Planungssystem ermöglicht die Markierung der gewünschten Strukturen in der Rekonstruktion der Computertomographie mit der Kernspintomographie, so dass die Strukturdefinition Schicht für Schicht durchgeführt werden kann.

Zur Konturierung des Tumors werden die Daten der Kernspintomographie mit den ophthalmologisch erhobenen Messdaten des Tumors verglichen. Der Tumor wird mit minimalem Sicherheitssaum als sogenanntes Clinical Target Volume (CTV) inklusive eventueller Ausläufer des Tumors eingezeichnet. Bei Schichtdicken von bis zu 3 mm in der Computertomographie wird der Tumor in jeder Schicht konturiert. Nach Definition des CTV wird ein Sicherheitssaum von 2 mm um das CTV definiert. Dieses Volumen wird als sogenanntes Planning Target Volume (PTV) bezeichnet und soll eine eventuelle räumliche Verschiebung durch Lagerungs- und Augenbewegungsunsicherheit ausgleichen.

Als Risikoorgane werden das Chiasma, der ipsilaterale und kontralaterale Sehnerv

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

sowie das Gehirn konturiert, um im Rahmen der Berechnung der Dosisverteilung die Dosis an den Risikoorganen bestimmen zu können und damit eine Abschätzung möglicher Nebenwirkungen treffen zu können. Für die Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit wurden weitere Risikoorgane konturiert: Ziliarkörper, Linse, Retina, Sehnerv und Tränendrüse.

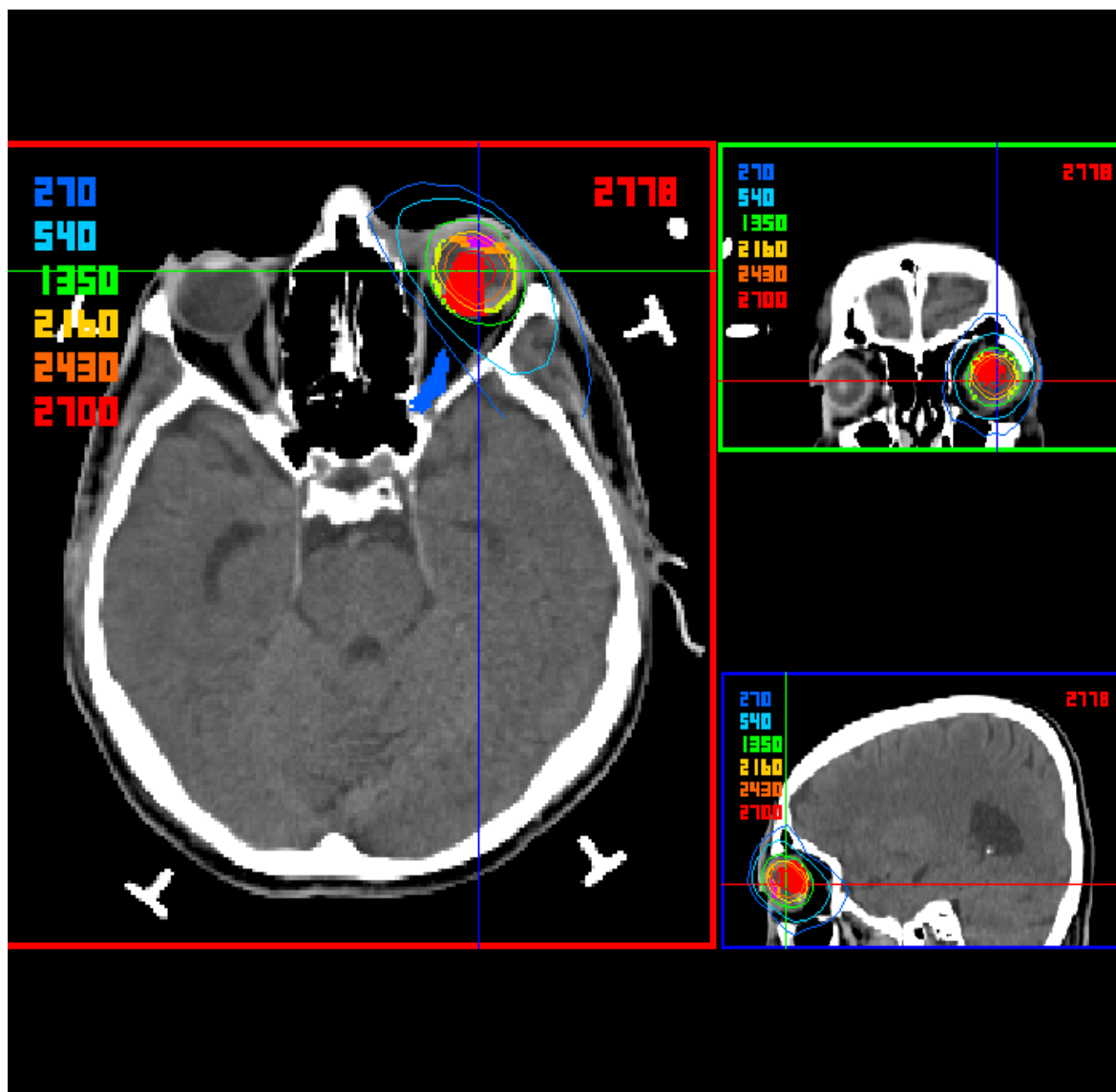


Abbildung 1 - CT-Schnitt

CT Schnitt mit konturierten Risikoorganen sowie Dosisverteilung. Im Bild zu sehen sind die Risikoorgane Sehnerv, Ziliarkörper, Linse und Retina. Der Tumor ist rot gekennzeichnet. Die farbigen Linien zeigen die Isodosenlinien der geplanten Bestrahlung. Links oben farbig aufgetragen sind die Dosiswerte der Isodosen zu sehen (270 bis 2700 cGy).

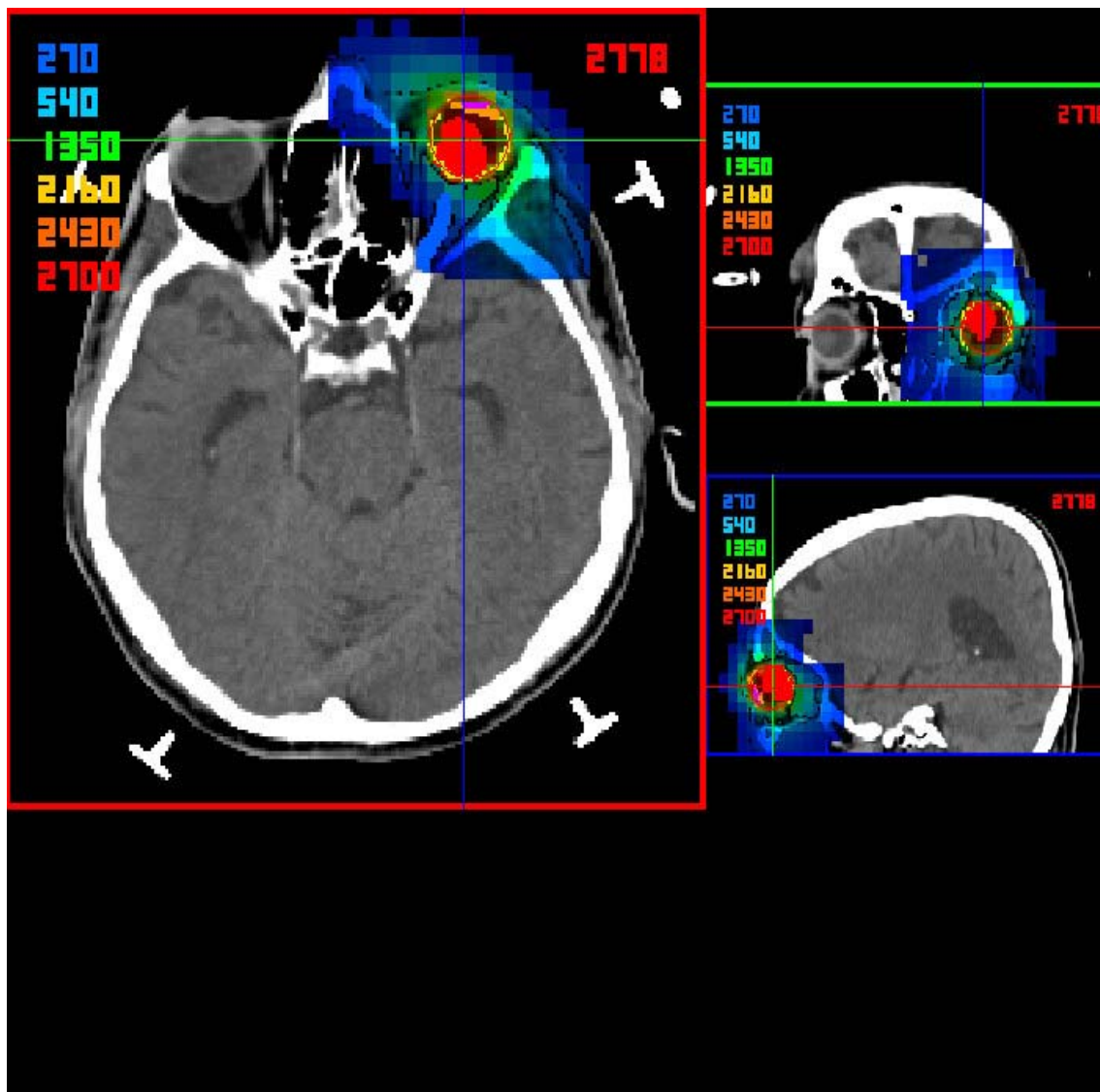


Abbildung 2 – CT-Schnitt mit Dosisverteilung

Die farbigen Flächen zeigen die Dosisverteilung in color wash Darstellung, um einen Eindruck der Flächenverteilung der Dosis zu geben. Links oben farbig aufgetragen sind die Dosiswerte der Isodosen zu sehen (270 bis 2700 cGy).

Nach vollständiger Konturierung aller Strukturen und Vorgabe der Beginn- und Endwinkel der Rotationsbestrahlung samt relativer Wichtung zueinander wird mit der Planungssoftware die resultierende Dosisverteilung errechnet. Diese wird durch den Strahlentherapeuten und den Medizinphysikexperten kontrolliert und nach Freigabe an das Behandlungsgerät überspielt.

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Am Bestrahlungsgerät wird die Ausrichtung der Positionslaser auf das Isozentrum zur Lagerungskontrolle des Patienten vor Aufbau der Tischvorrichtung am Bestrahlungstisch überprüft und entsprechend der strengen Kriterien stereotaktischer Verfahren verifiziert. Die Raumlaser geben die Position des Isozentrums in den 3 Raumachsen x, y und z vor. Das Isozentrum ist als der Punkt aus Sicht des Beschleunigerkopfes definiert, in dem sich die Zentralachsen der Einstrahlwinkel des Beschleunigers schneiden. Das Isozentrum liegt mit einem Abstand von 1 m vom Fokus der Strahlenentstehung entfernt.

Zur Qualitätskontrolle vor medizinischer Anwendung des Planes wird die Bestrahlungsmaschinerie überprüft. Eine Metallsäule von definierter Höhe und Ausrichtung wird im Isozentrum des Beschleunigers aufgestellt, um so die exakte Position der Positionierungslaser zu überprüfen.

Die Dosis der Bestrahlung wird in der Regel mit 25 Gy tumorumschliessend gewählt mit einer Energie von 6 MV Photonen. Die Festlegung der umschließenden Isodose für die Stereotaxie wurde sowohl durch die Größe des Tumors als auch durch die anatomische Beziehung zu den Nachbarstrukturen bestimmt.

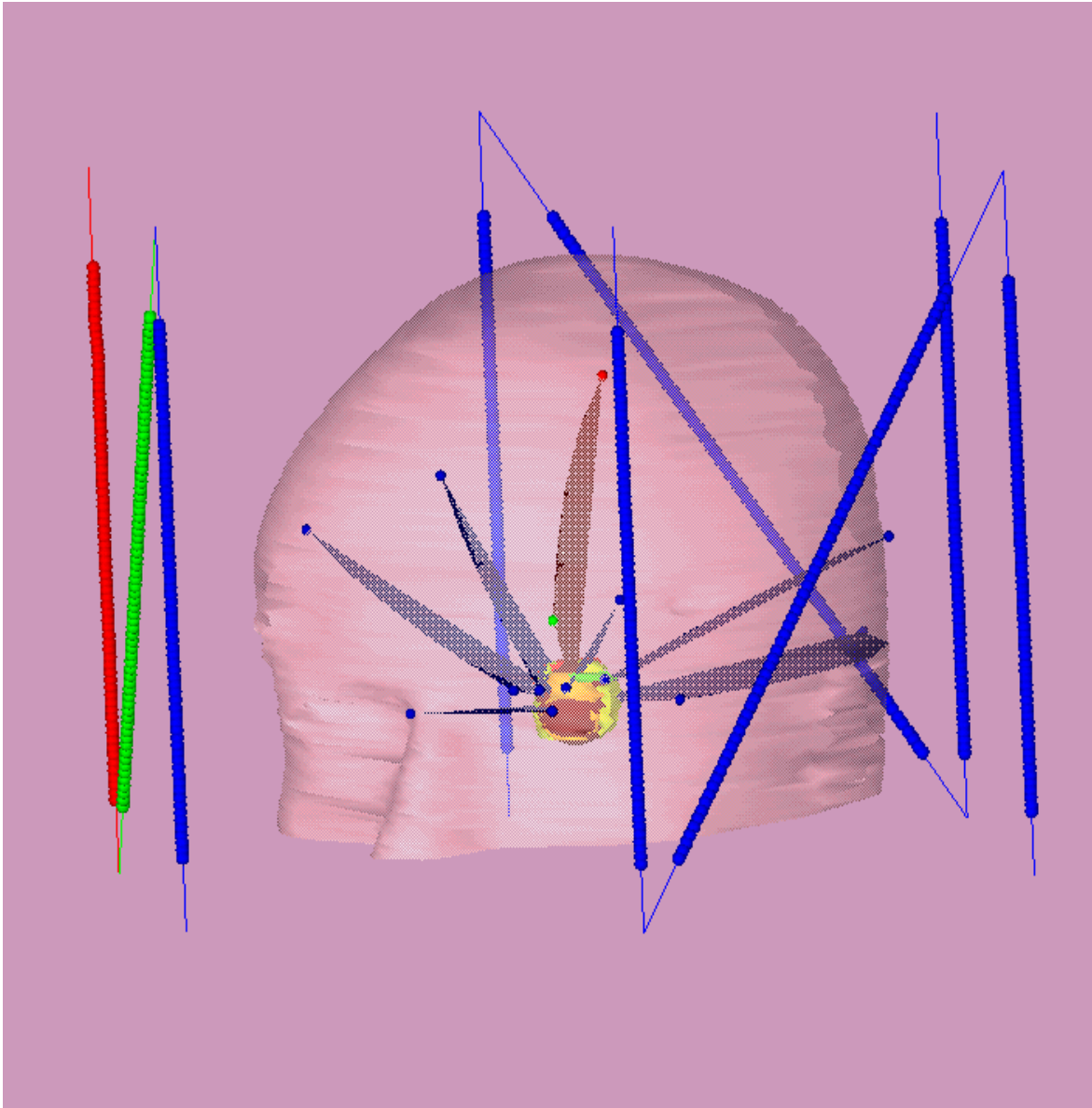


Abbildung 3 - dreidimensionale Rekonstruktion

Dreidimensionale Rekonstruktion des Patienten mit Risikoorganen und Bestrahlungsbögen im Bestrahlungsplan. Die blau, rot und grün dargestellten Stäbe in der Abbildung repräsentieren das für die Bestrahlungsplanung verwendete Lokalisierungssystem.

1.6 Vorbereitung des Patienten

Zur exakten Positionierung des Patienten zur Radiatio ist die Fixierung am Bestrahlungstisch von entscheidender Bedeutung. Um Positionierungsabweichungen zu minimieren, müssen Faktoren wie die Kopf- und Augenbeweglichkeit des Patienten so effektiv wie möglich eingeschränkt werden. Aus diesem Grund wird ein sogenannter stereotaktischer Fixiererring am Kopf des Patienten angebracht (Abb. 4 und 5). Die Fixierung des Ringes erfolgt mittels vier Schrauben, die nach lokaler Anästhesie direkt in der Schädelkalotte (Tabula externa) befestigt werden. Diese Tätigkeit wird von einem fachlich eingewiesenen Neurochirurgen durchgeführt. Der Ring muss während des gesamten Tages am Kopf des Patienten verbleiben, um eine Reproduzierbarkeit der Lagerung bei Computertomographie und Bestrahlung zu gewährleisten. Nach Anlage des stereotaktischen Ringes wird die Computertomographie zur Bestrahlungsplanung und zur Abschätzung der Reproduzierbarkeit der Augenstellung durchgeführt (Abb. 6). Danach erfolgt die Planung der Radiatio mittels des oben erwähnten Planungssystems.



Abbildung 4 – Patient mit Stereotaxierung

Patient mit angelegtem Stereotaxierung (goldfarben) und Fixationshilfe (Brille mit über Bügel angebrachte rechteckige Scheibe). Der Ring stellt die Basis des in Abbildung 3 gezeigten Koordinatensystems dar. Ebenso zu sehen sind die Streben des Lokalisierungssystems, die zur Kalibrierung am Stereotaxierung angebracht werden.

Die Fixierung des Patienten am Bestrahlungstisch erfolgt unmittelbar vor der eigentlichen Behandlung mittels eines speziellen Gestelles am Kopf des Bestrahlungstisches.

Die exakte Tischposition wird nach Berechnungen des Planungsprogrammes vorgegeben und durch einen Hilfsrahmen, der am stereotaktischen Grundring verankert werden kann, am Patienten verifiziert. Auf dem Hilfsrahmen muß zuvor die Isozentrumsvorgabe des Planungsprogrammes bezüglich aller 3 Raumachsen eingestellt und von 2 Personen unabhängig voneinander kontrolliert werden. Erst wenn diese Überprüfung die korrekte Übertragung von geplantem und Raum-

bestrahlungsisozentrum gezeigt hat, kann die eigentliche Behandlung begonnen werden.

1.7 Bestrahlungsablauf

Die für diese Untersuchung ausgewählten 23 Patienten wurden an einem Linearbeschleuniger der Firma Siemens Typ MD2 mit einer Dosis von 25 Gy tumorumschliessend bestrahlt. Die Dosierung erfolgte auf die 50% bis 90% Isodose. Die Maximaldosis im Tumor variierte von 100-115% in der Relativverteilung. Die Lokalisationen der Tumoren lagen auf der Aderhaut im Bereich des lateralen bis medialen Abschnitts. Die Bestrahlung wurde in Rotation der Gantry mit Lochkollimatoren durchgeführt. Der Öffnungsdurchmesser der Kollimatoren orientierte sich an der Tumorgröße und -form sowie der anatomischen Beziehung zu den Risikoorganen. Die Behandlung teilte sich in 4 bis 9 Bögen auf und wurde mit einer Photonenenergie von 6 MV durchgeführt. Zur Verifikation und Dokumentation der Augenbewegung wurden visuelle Fixationsverfahren eingesetzt, die im Folgenden beschrieben werden.

1.8 Visuelle Hilfsmittel für den Patienten

Um während der Bestrahlung eine reproduzierbare Position des Auges zu gewährleisten, wurde den Patienten eine visuelle Fixierhilfe gegeben, die dazu führte, dass die Blickrichtung konstant gehalten werden konnte. Ein vorher festgelegter Lichtpunkt mußte vom Patienten während der Bestrahlung fixiert werden. Dieser Fixationspunkt ist an einer modifizierten „Schwimmbrille“ angebracht [3].

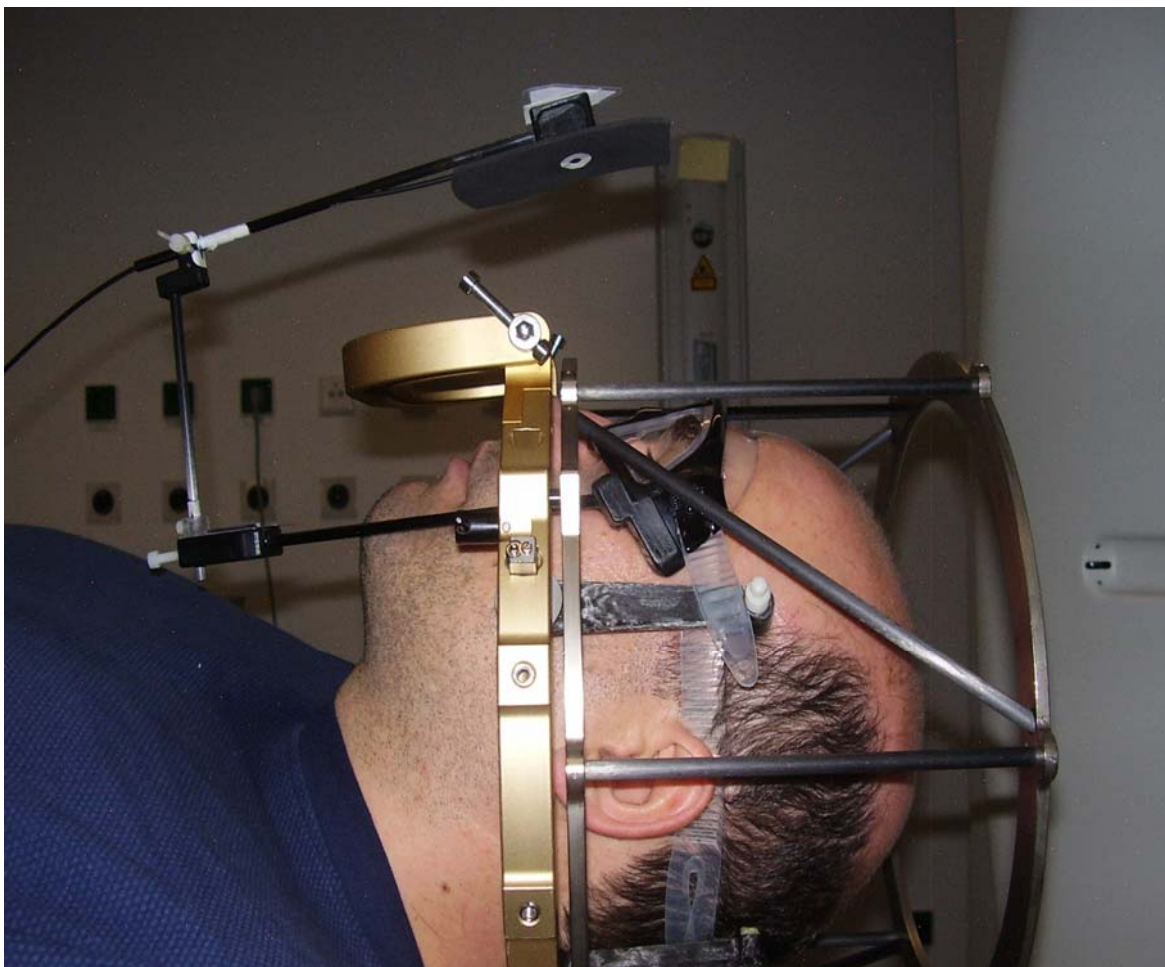


Abbildung 5 – Fixationshilfe

An einer Bille befestigte Fixationshilfe für den Patienten. Eine zudem angeschlossene Infrarotkamera diente zur Überwachung der Augenbewegung.

Die Positionsgenauigkeit und die Ausrichtung des Auges wurden durch wiederholte CT-Kontrollen bestimmt. Die Fixationshilfe ist so beschaffen, dass die Durchführung einer Kernspintomographie mit Fixationsbrille möglich ist, und so die Position des Auges für die Gewinnung des Planungsdatensatzes sichergestellt werden kann [3]. Vor Benutzung der Fixationshilfe muss je nach Seheinschränkung des Patienten festgelegt werden, wo der Lichtpunkt exakt und für den Patienten bequem fixiert werden kann.

Wie in Abbildung 6 zu erkennen ist, wird im Planungs-CT die Reproduzierbarkeit kontrolliert. Die Abstände zwischen verschiedenen Systemen im Auge (Linse und Tumor) und externen knöchernen Strukturen bleiben im zeitlichen Verlauf der Kontrollen jeweils gleich, so dass für die Bestrahlung von einer unveränderten Tumorlage und Linsenstellung ausgegangen werden kann.

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

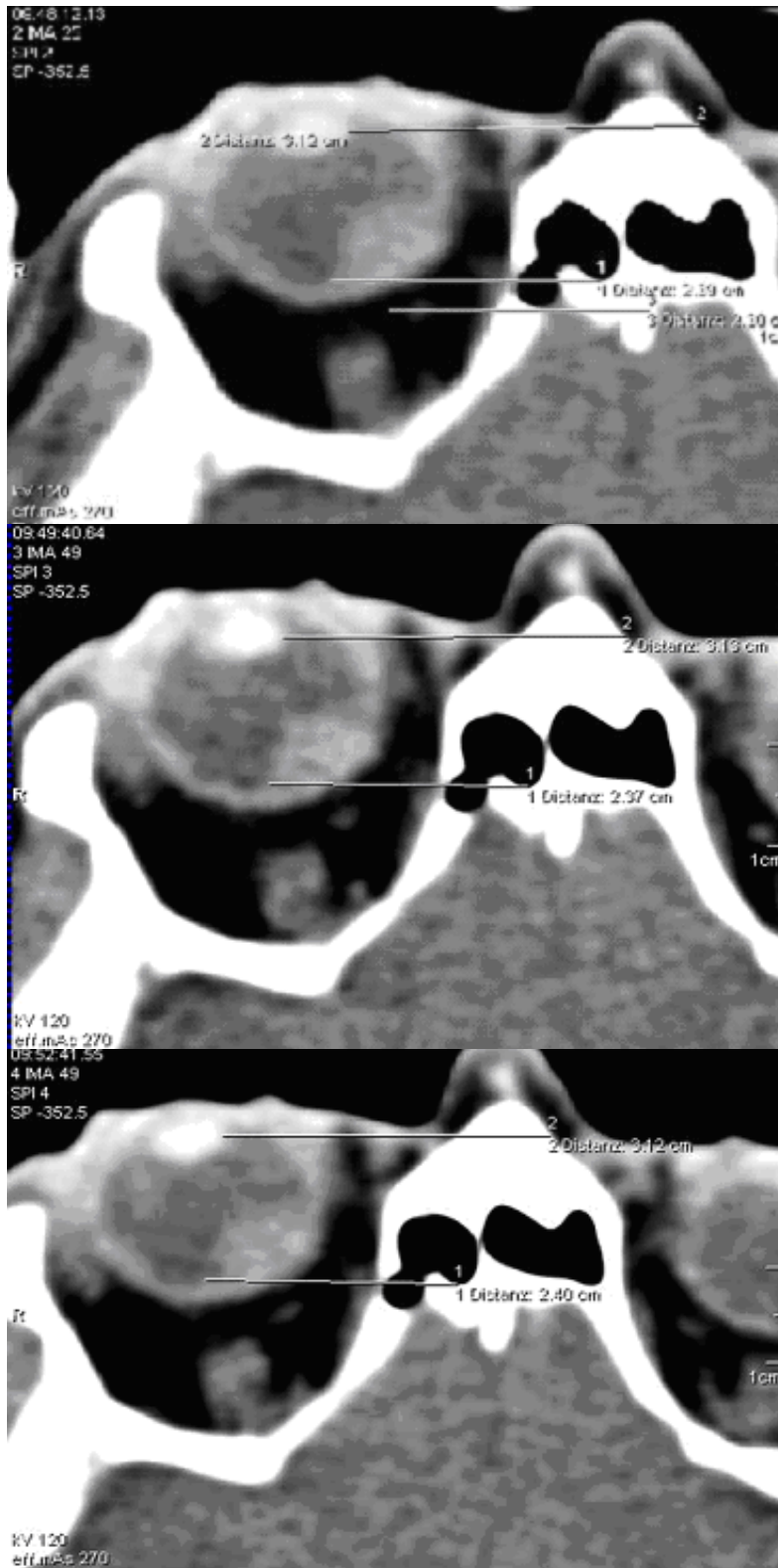


Abbildung 6 – CT-Schnitte zur Lagekontrolle

3 Planungs-CTs in zeitlichen Abstand mit Dokumentation der Augenposition (Linse, Tumor) relativ zum Schädelknochen (damit direkte fixierte Verbindung zu Strahlenfokus)

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

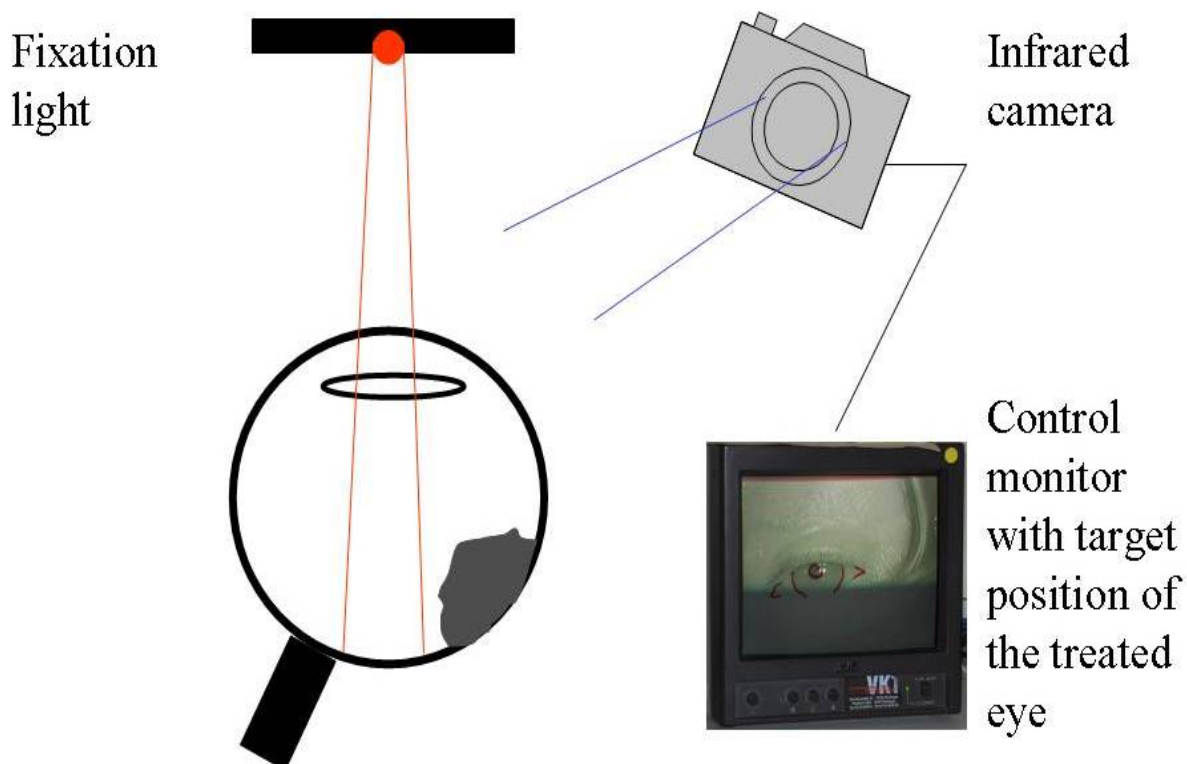


Abbildung 7 – Schema der Augenmotilitätskontrolle

Schema freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Dr. Paulsen

Die Kontrolle der Fixation erfolgt mittels einer Infrarot-Videokamera, die während der gesamten Zeit online die Augenstellung des Patienten erfasst. Das gesunde Auge wird während der Therapie abgedeckt, falls der Patient mit dem kranken Auge ausreichend sehen kann. In regelmäßigen Abständen wird dem Patienten eine Erholungszeit gegeben, um das Auge zu entspannen. Diese Erholungszeit ergibt sich aus der Pause zwischen den einzelnen Bestrahlungsabschnitten. Die Fixierung eines feststehenden Punktes stellt für den Patienten einen hohen Konzentrationsaufwand dar und ist sehr ermüdend, in aller Regel aber durch die Kürze der einzelnen Bestrahlungsabschnitte für den Patienten tolerabel.

Patienten, die keine ausreichende Sehkraft auf dem betroffenen Auge aufweisen, müssen durch andere Hilfsmittel bei der Kontrolle ihrer Blickrichtung unterstützt werden, wie z.B. einem farbigen Lichtfleck, der von den Patienten gut wahrgenommen werden kann. Diese Technik ermöglicht die Positionsbestimmung des Auges ohne Implantation von Markern [4]. Aufgrund der physiologischen Konvergenzreaktion ist auch eine Fixation mit dem gesunden Auge allein zu

verwenden. Auch die Möglichkeit der Radiatio bei geschlossenem Auge wurde von anderen Gruppen als Immobilisationsmethode angewendet [14]. Aufgrund der Infrarot-Überwachung der Augenmotorik kann bei Fehlstellung oder ungewünschtem Lidschluss die Radiatio manuell unterbrochen werden [19].

1.9 Durchführung der Radiatio

Zur Schonung des gesunden Gewebes wird die Bestrahlung aus verschiedenen Einstrahlrichtungen durchgeführt. Die Einstrahlwinkel entstehen sowohl durch die Rotation des Armes des Linearbeschleunigers, der sogenannten Gantry, während der Strahlanwendung („Bogen“) als auch durch die isozentrische Drehung des Bestrahlungstisches um das Isozentrums zwischen den Bögen. Das Isozentrum ist der definierte Schnittpunkt der Zentralachsen der Einstrahlwinkel und wird in der Regel in der Tumormitte vom Planungssystem festgelegt. Durch diese Definition wird gewährleistet, dass auch bei Drehung der Gantry oder des Tisches oder beider der Tumor immer durch den Zentralstrahl des Linearbeschleunigers erfasst ist.

Zur Formung der Strahlöffnung am Linearbeschleuniger wird ein Rundlochkollimator am Kopf des Beschleunigers vorgeschaltet. Dieser definiert durch seine Öffnung ein kreisrundes Bestrahlungsfeld, dessen Größe abhängig von der jeweiligen Tumorgöße gewählt wird.

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

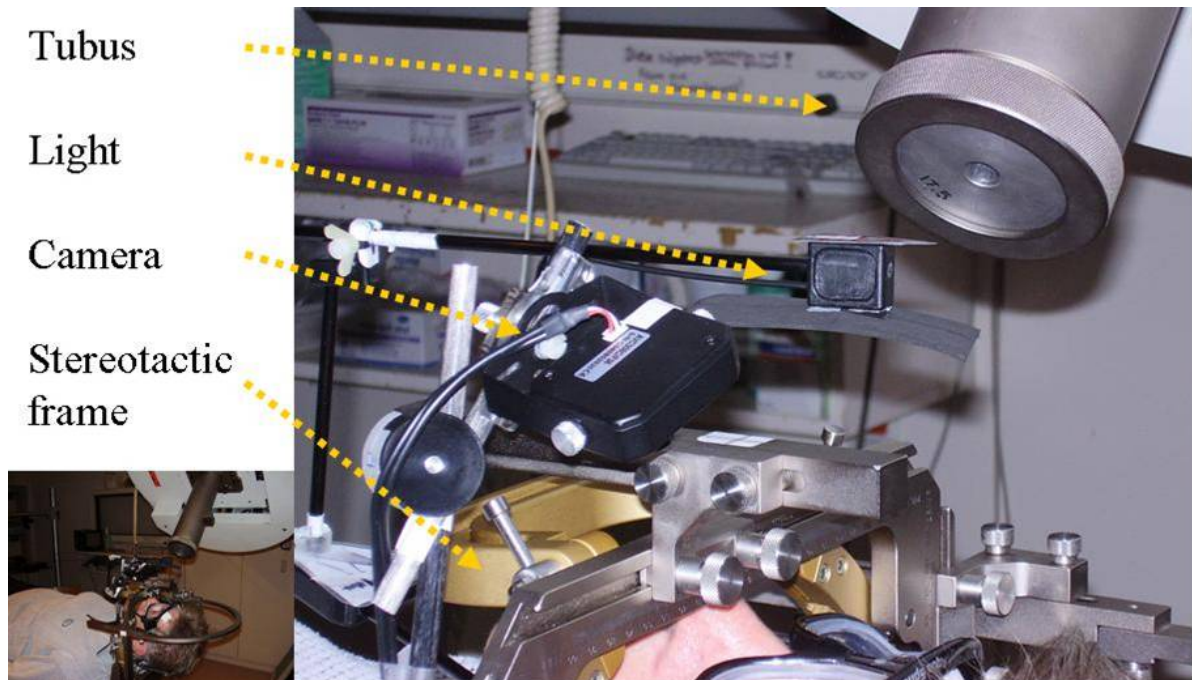


Abbildung 8 – Schema des Behandlungsaufbaus und der Blickkontrolle
Schema freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Dr. Paulsen



Abbildung 9 – Darstellung der Einstellungs- und Behandlungsposition des Beschleunigers
Darstellung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Dr. Paulsen

Neben der Aufteilung der Bestrahlungsdosis in verschiedene Einstrahlwinkel wird
25

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

bei der stereotaktischen Einzeitbestrahlung die Bestrahlung in Bögen durchgeführt. Bei dieser Technik wird die Gantry bei einer bestimmten Tischposition des Bestrahlungstisches auf den Startwinkel eingestellt, von diesem Winkel startend bewegt sich die Gantry kreisförmig um den Patienten und gibt von der definierten Startposition bis zur definierten Endposition kontinuierlich Photonenstrahlung ab. Bei kontinuierlicher Strahlung des Linearbeschleunigers kann so durch die Festlegung der Bogenlänge und damit der Bestrahlungszeit eine definierte Dosisverteilung erfolgen. Diese Form der Strahlapplikation ermöglicht die Verteilung der Dosis auf das gesunde Gewebe sowie die Konzentration in einem kleinen Volumen um das Isozentrum. Durch diese Technik wird die maximale Dosis im Tumor selbst erreicht, wohingegen niedrigere Dosierungen der umliegenden Gewebe und Risikoorgane vorliegen.

Die einzelnen Bögen werden so gewichtet, dass eine Schonung von Risikoorganen wie z.B. des Chiasmas durch einen kürzeren Aufenthalt in der Strahlzeit möglich ist.

In dieser Arbeit soll anhand von in der Abteilung für Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen erhobenen Daten von 23 Patienten mit Aderhautmelanomen und durchgeführter Stereotaxie untersucht werden, ob sich ein Zusammenhang zwischen Bestrahlungs- und Tumorcharakteristika und erreichter erwünschter und unerwünschter Wirkungen erkennen lässt.

Die Auswahl der 23 Patienten erfolgte retrospektiv gezielt nachdem ophthalmologisch belegte Nebenwirkungen nach Therapie aufgetreten waren. Ziel dieser Arbeit ist die Identifizierung von anatomischen und technischen Risikokonstellationen anhand von Nebenwirkungen in einem definierten Patientenkollektiv. Ferner gilt als Ziel der Arbeit, eine Abschätzung des Nebenwirkungsrisikos durch die Erfassung von Grenzdosierungen in einzelnen Risikoorganen treffen zu können, um so Parameter der Dosisverteilung für die Behandlung festlegen und das relative Risiko und den zeitlichen Verlauf von Nebenwirkungen besser vorhersagen zu können.

Diese Aussagen sollen Vorhersagen für die Risikoorgane Retina, Tränendrüse, Augenlinse, Sehnerv und Ziliarkörper ermöglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Im Zeitraum von 2003 bis 2007 wurden 74 Patienten mit gesicherten Aderhautmelanomen einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung unterzogen. Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen von 74 Patienten Daten über den Verlauf der Erkrankung und unerwünschten Wirkungen nach der Therapie vor.

Während bei 51 Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung kein Rezidiv der Erkrankung und keine auffälligen Nebenwirkungen vorlagen, wurden für diese Arbeit die 23 Patienten erfaßt, bei denen klinische Symptome im Bereich des bestrahlten Auges aufgetreten sind, die als mögliche Nebenwirkungen der Therapie zu erklären wären.

Zur Evaluation wurden sowohl Planungsdaten der Bestrahlung als auch der klinische Verlauf aus den Akten der Augenklinik retrospektiv ausgewertet.

2.2 Dokumentation ophthalmologischer Nebenwirkungen

Nebenwirkungen am Auge der Patienten wurden in der Universitäts-Augenklinik im Rahmen der regelmäßigen ophthalmologischen Nachsorge in Augenspiegeluntersuchung, Perimetriebestimmung und Visuskontrolle erhoben und dokumentiert.

Die Klassifizierung des Visus wurde auf einer Skala von 0 bis 1 erfasst, Gesichtsfeldausfälle wurden durch Augenhintergrundpiktogramme dokumentiert. Die Nachsorge der Patienten erfolgte im 3-monatigen Abstand, darin erfolgte ebenfalls die Erfassung postradiogener Nebenwirkungen der vorderen Augenabschnitte im Sinne von Augentrockenheit, Katarakt und Corneitis bzw Keratitis, Skleranekrose und mittels Messung des Augendrucks sekundär

entstandener Glaukome. Desweiteren wurden Nebenwirkungen im Bereich der hinteren Augenabschnitte im Sinne einer Retinopathie oder Läsionen im Bereich des Sehnervs kontrolliert.

Bei Patienten mit klinisch gravierenden Spätnebenwirkungen der Therapie wurde die Indikation zur sekundären Enukleation des betroffenen Auges gestellt.

2.3 Dokumentation dermatologischer Veränderungen und Krankheitsverlauf

Die Dokumentation dermatologischer Veränderungen und eines systemischen Progresses wurde durch die Kollegen der Universitätshautklinik durchgeführt. Im Falle eines dokumentierten systemischen Progresses der Erkrankung im Sinne einer Metastasierung wurde durch die Hautklinik eine Systemtherapie eingeleitet und die Patienten im weiteren Verlauf betreut und mittels radiologischer Bildgebung kontrolliert. Auch diese Daten über den Verlauf der Erkrankung erhoben aus Nachsorgebriefen an die Kollegen der Augenklinik konnten für diese Arbeit verwendet werden.

2.4 Konturierung der Risikoorgane

Nach erfolgter Stereotaxie und Erfassung der Nebenwirkungen der Therapie wurden bei den oben genannten 23 Patienten nachträglich im Radionics-Planungssystem weitere Risikoorgane definiert und in der Rekonstruktion des Planungs-CT mit der Kernspintomographie eingezeichnet. Die Definition der Zielorgane erfolgte auf jeder Schicht des Planungs-CTs mit Schichtdicken von 2- 3 mm. Als Risikoorgane wurden im Vorfeld die Augenlinse, die Sklera, die Retina, die Tränendrüse und der Ziliarkörper festgelegt. Zusätzlich wurde die Konturierung des Tumors und des ipsilateralen Sehnerven in der initialen Planungsvorgabe überprüft.

Nach Abschluss der Konturierung erfolgte die Erstellung von Dosis-Volumenhistogrammen (DVH) der einzelnen Organe mittels des Planungsalgorithmus zur Analyse der am Organ während der Radiatio entstandenen Dosierungen. Diese Berechnungen wurden für jeden der 23 Patienten und für alle beschriebenen Organe durchgeführt.

2.5 Auswertung der Daten

Das Unix-basierte Planungssystem ist in der Lage, Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) in Form von Excel-Dateien (Microsoft) sowie graphisch in Form von Kurvendiagrammen darzustellen.

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

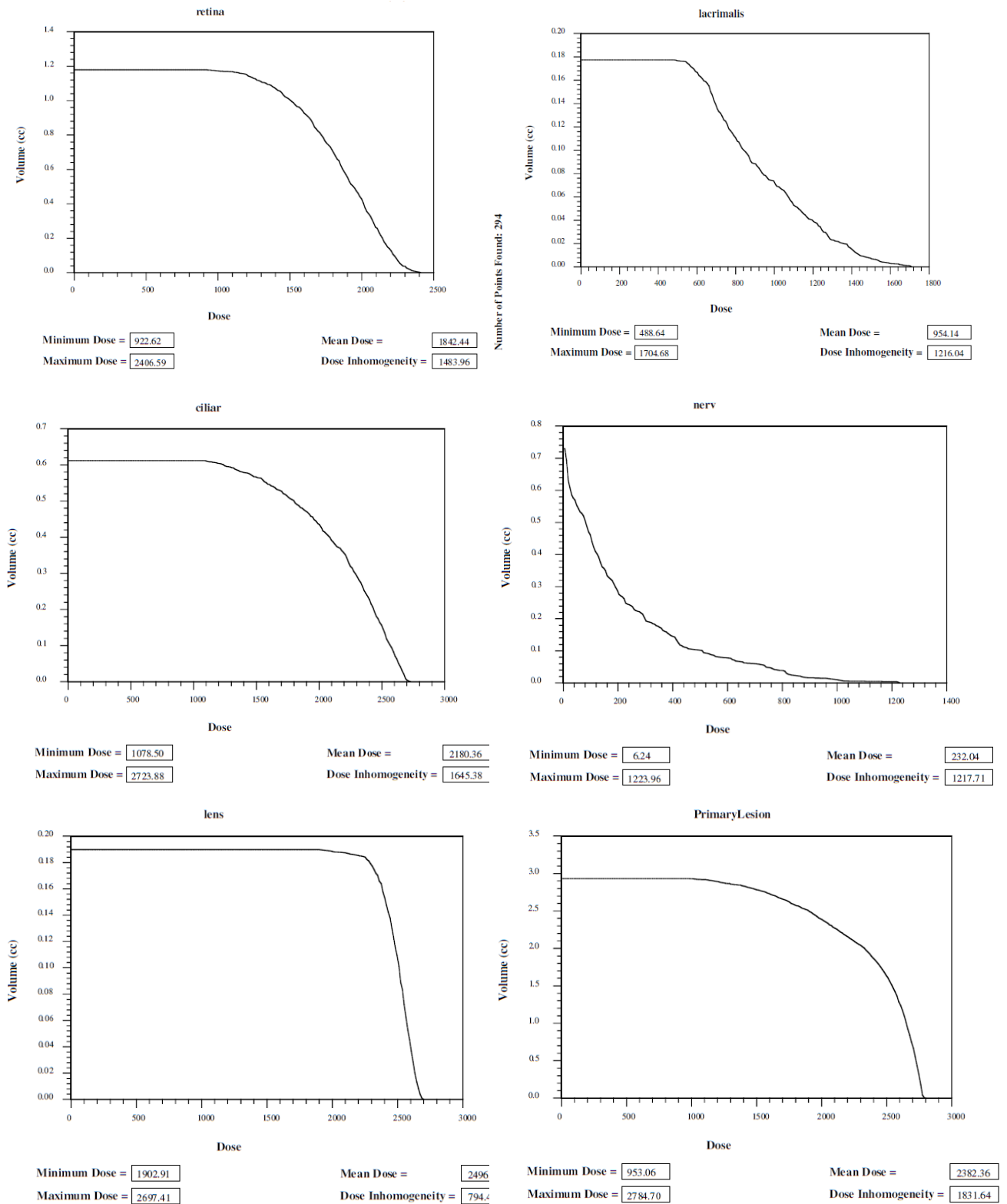


Abbildung 10 - Dosisvolumenhistogramme

Dosisvolumenhistogramme des Planungsprogramms nach Risikoorganen und Primärläsion, exemplarisch an einem der 23 Patienten demonstriert.

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Somit lagen die Daten nach Erstellung der DVHs durch den Planungsalgorithmus in tabellarischer und graphischer Darstellung zur weiteren Bearbeitung und zum Vergleich vor. Die Korrelation der Werte zur Erstellung der Graphiken erfolgte aus dem Tumolvolumen und der Dosis.

Aus den tabellarischen Unix-Daten wurde in einer Excel-Datei das Organvolumen in ccm pro Dosis in eine Korrelation aus Volumen-Prozent des Organs pro Dosis erstellt, um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten bei unterschiedlichen Organvolumina zu erreichen. Die gewonnenen Daten wurden zum Vergleich der Patienten in graphischer Form als Kurvendiagramm dargestellt.

Bei mehreren Messwerten für dasselbe Organvolumen wurde aus den Werten ein Mittelwert errechnet. Zur Plausibilitätsprüfung wurden die Volumen-Prozent-Kurven mit den Volumenkurven der Organe verglichen, um Abweichungen zu detektieren. Des Weiteren wurden Diagramme in Volumen-Prozent unter Verwendung des jeweiligen Maximalwertes pro Messpunkt betrachtet und mit den Mittelwertkurven verglichen.

Zunächst erfolgte die Betrachtung der medianen Dosiswerte der einzelnen Organe pro Patient im Hinblick auf Schwankungen und Extremwerte. Verglichen wurden die Daten mit der Dosis am Tumor und den durch die Augenklinik in der Nachsorge erhobenen Nebenwirkungen des Patienten, sowie auf zeitliche Veränderungen des Nebenwirkungsprofils.

Danach erfolgte die Betrachtung der Daten im Hinblick auf spezielle Charakteristika: Die Dosis bezogen auf ein bestimmtes Volumen des Organs, der Bezug auf die Tumorgröße und Lage, sowie der Einfluss der Isodosenverteilung im Tumor.

Ziel der Auswertung der Daten war die Suche nach einer standardisierten Möglichkeit zur Evaluation von dosimetrischen Risikofaktoren bei einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung. Die zugrunde liegende Hypothese beinhaltete die Prüfung, inwieweit einheitlich ähnliche Dosisverteilungen bzw. Volumenbelastungen in dem Kollektiv vorlagen, um mögliche Basisparameter für

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

weitere Gütebewertungen der Bestrahlungspläne herauszuarbeiten.

So wurden verschiedene Möglichkeiten der Organdosierung in die Betrachtung mit einbezogen:

Die Dosis in Bezug auf ein spezifisches Organvolumen.

Das prozentuale Organvolumen bei einer spezifischen Dosis.

2.5.1 Definition nach Organvolumen

Definiert wurde die Dosis pro Risikoorgan als „D40“, die in 40% des Organs überschritten wurde; analog hierzu die Betrachtung bei 70% Organvolumen und 90% Organvolumen. Korreliert wurde die Dosis bei der entsprechenden Volumenprozentzahl mit den aufgetretenen Nebenwirkungen im Vergleich mit den Patienten ohne Nebenwirkungen.

Die Auslesung der Daten erfolgte an den tabellarischen Daten und den DVH-Diagrammen der einzelnen Risikoorgane.

2.5.2 Definition nach Dosisvolumen

Ebenso wurden für die einzelnen Risikoorgane sogenannte V-Werte definiert, die darstellten, wie viel Prozent Organvolumen eine definierte Dosis erhielten.

Die Einteilung erfolgte in V15, V20, V30 und V40, gleichbedeutend mit dem Organvolumen in Prozent, das eine Dosis von mindestens 15, 20, 30 oder 40 Gy erhält. Nach Definition dieser Grenzen erfolgte in einem orientierenden zweiten Schritt die Auswertung bezüglich eines erhöhten Nebenwirkungsprofils im Vergleich mit den Patienten dieses Kollektivs ohne diese Nebenwirkung. Diese Werte konnten aus den tabellarischen Daten und den Diagrammen des Planungsalgorithmus abgelesen werden.

Verglichen wurden die Organvolumina auch untereinander, da auch eine Belastung eines Risikoorgans mit resultierenden Nebenwirkungen für ein anderes ab einer gewissen Organvolumendosis denkbar wäre. Das Auftreten von

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Nebenwirkungen nach Stereotaxie wurde ebenso in zeitliche Beziehung gesetzt, und es wurde versucht, Grenzdosen für Risikoorgane auch in Bezug auf zeitlich verzögerte Nebenwirkungen zu erfassen.

Die Analyse der Daten erfolgte für jeden Patienten einzeln bezogen auf jedes untersuchte Risikoorgan. Eine qualitative Analyse der Ausprägung der Nebenwirkungen gestaltete sich jedoch anhand der Nachsorgedaten schwierig. Auch sind die Nebenwirkungen auf Grund des Fehlens eines Vergleichskollektivs nicht quantifizierbar, so dass vorerst nach Zielsetzung der Arbeitshypothese eine Evaluation stattfand, ob Organ- oder Dosisvolumen sich bei Nebenwirkungen in einem definierten Bereich darstellen. Beispielsweise wurden bei allen Patienten, die eine Retinopathie als Nebenwirkung aufwiesen, die Dosiswerte in allen gekennzeichneten Risikoorganen untersucht, um eventuelle Dosismaxima, die für das Auftreten der Nebenwirkung verantwortlich sein könnten, herauszufinden.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 23 Patienten, davon 11 Männer und 12 Frauen, mit einem medianen Alter von 59,1 Jahren, die Altersspanne betrug zwischen 33 Jahren und 82 Jahren, in die Auswertung bezüglich nach stereotaktischer Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanom entstandener Nebenwirkungen einbezogen. Das Alter der Patienten stellte für die Behandlung und die dokumentierten Nebenwirkungen keine relevante Größe dar. Die Stereotaxie konnte bei allen Patienten problemlos durchgeführt werden. Die mediane Follow-up-Dauer betrug 23,8 Monate mit einer Spanne von 2,7 bis 53,4 Monaten.

Von den insgesamt 23 bestrahlten Tumoren lagen 22 Melanome im Bereich der Aderhaut, 9 im rechten und 12 im linken Auge. Ein Melanom war im Ziliarkörper des rechten Auges lokalisiert.

Die Tumorprominenz lag im Median bei 7,76 mm mit einer Spanne von 3,2 mm bis 12,4 mm.

Das Tumolvolumen lag im Median bei 1102,56 mm³ mit einer Spanne von 73,4 mm³ bis 3752,11 mm³.

Die Bestrahlung dauerte median 45 Minuten, mit einer Spanne von 37 bis 58 Minuten.

Die Dosis der Bestrahlung von 25 Gy wurde bei 7 Patienten auf die 50%-Isodose, bei 2 Patienten auf die 60%-Isodose, bei 1 Patienten auf die 65%-Isodose, bei 4 Patienten auf die 70%-Isodose, bei 2 Patienten auf die 80%-Isodose und bei 1 Patienten auf die 85%-Isodose, bei 6 Patienten auf die 90%-Isodose dosiert.

Neun Patienten erhielten nach erfolgter stereotaktischer Bestrahlung des Aderhautmelanoms eine geplante Endoresektion des Befundes. Diese Patienten wiesen große Tumoren mit einer Prominenz von mehr als 8mm auf.

Ein dauerhafter Organerhalt konnte durch die Radiatio bei 18 Patienten erzielt werden. Von den 9 Patienten mit Endoresektion nach Bestrahlung trat im Beobachtungszeitraum bei einem Patient ein Rezidiv der Erkrankung auf. Ein

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Progress der residuellen Tumoranteile im Bereich der Aderhaut zeigte sich bei 2 Patienten ohne Endoresektion nach Stereotaxie. Ein Patient konnte mittels anschließender Salvage-Endoresektion behandelt werden, bei dem zweiten Patienten wurde eine Enukleation durchgeführt. Eine sekundäre Enukleation auf Grund von Tumorzerfall und Schmerzen sowie Einblutungen in den Glaskörper wurde bei 3 Patienten ohne vorangegangene Endoresektion durchgeführt. Ein systemischer Progress im Sinne einer Metastasierung wurde bei 6 Patienten diagnostiziert. Es erhielten 2 der distant metastasierten Patienten eine Endoresektion nach Stereotaxie im Gegensatz zu den 4 übrigen distant metastasierten Patienten ohne Endoresektion.

Die Metastasierung erfolgte im Bereich der Leber bei allen 6 Patienten, im Bereich der Haut bei 1 Patienten, multifokal bei 4 der 6 Patienten. Die Zeitspanne von stereotaktischer Bestrahlung zu systemischem Progress betrug im Median 19 Monate mit einer Spanne zwischen 6 und 40 Monaten.

Zur systemischen Therapie bei Metastasierung wurde bei 3 Patienten eine Chemotherapie nach dem BOLD-Schema (Bleomycin, Vincristin, Lomustin und Dacarbazin) bei 2 Patienten nach dem Carboplatin/Paclitaxel-Schema durchgeführt.

Zum Abschluss des Auswertungszeitraums waren 4 Patienten unter systemischer Chemotherapie bei bekannter nachgewiesener Metastasierung in stabilem Zustand der Erkrankung.

Im Zeitraum der Auswertung verstarben 2 Patienten an der Grunderkrankung, für 2 Patienten standen keine Daten über den Verlauf der Erkrankung zur Verfügung.

3.1 Nebenwirkungsprofil

Dauerhafte Nebenwirkungen im Sinne einer Retinopathie wiesen nach Therapie 9 Patienten auf. Bei 2 Patienten wurde eine Optikopathie diagnostiziert, 1 Patient musste nach Radiatio auf Grund einer Katarakt behandelt werden, zwei weitere Patienten wiesen ein Sekundärglaukom auf. Bei 2 Patienten zeigte sich eine Keratitis nach Radiatio, 2 Patienten wiesen eine Glaskörperblutung auf, 1 Patient

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

erlitt zusätzlich eine Einblutung im Bereich des Augenhintergrundes. Ein Makulaödem und eine Papillenschwellung wurden bei 2 Patienten diagnostiziert. Trennt man die Patienten mit Endoresektion nach Radiatio vom Kollektiv ab, so zeigt sich, dass 3 Patienten nach Bestrahlung und Endoresektion an einer Retinopathie litten, die übrigen 6 Patienten mit Endoresektion wiesen jedoch nur gering ausgeprägte Nebenwirkungen der Bestrahlung auf. Zur Veranschaulichung der Nebenwirkungen und der Patienten mit Endoresektion sind die Zahlen in Abbildung 11 zusammengefasst.

Nebenwirkung	Patientenzahl	mit Endoresektion	ohne Endoresektion
Retinopathie	9	3	6
Optikopathie	2	1	1
Keratitis	3	0	3
Glaukom	2	0	2
Glaskörperblutung	2	0	2
Katarakt	1	0	1

Abbildung 11. Nebenwirkungszahlen der Patienten
Auflistung der Zahl der Nebenwirkungen bei allen 23 Patienten

Visuseinschränkung

Der Visus der Patienten betrug vor stereotaktischer Bestrahlung zwischen 0,03 und 1,0. Der Visus nach Radiatio betrug zwischen 0,03 und 0,63. Ein Restsehvermögen auf dem behandelten Auge blieb bei 15 Patienten erhalten. Drei Patienten erblindeten auf dem betroffenen Auge nach Bestrahlung. Bei den übrigen 5 Patienten konnte bereits vor der Radiatio nur noch ein minimales Sehvermögen festgestellt werden. Unterschiede zwischen den Patienten mit und

ohne Endoresektion nach Bestrahlung in Bezug auf die Visuseinschränkung ließen sich nicht feststellen.

3.2 Analyse der Daten aus der Konturierung:

Es wurden zunächst die medianen Werte für die Dosis an den verschiedenen vorab definierten Risikoorganen erfasst. Für die Retina ergab sich im Median ein Wert von 14,74 Gy für alle Patienten bei einer medianen Tumordosis von 33,6 Gy. Für die Linse ergab sich ein medianer Wert von 9,54 Gy, für den Ziliarkörper von 10,05 Gy. Für die Tränendrüse ergab sich ein medianer Wert von 3,39 Gy, für den ipsilateralen Sehnerv von 3,67 Gy.

Für die Nebenwirkung Retinopathie zeigten bei 9 Patienten Auswertungen der medianen Bestrahlungsdosis an der Retina Dosiswerte von 9,71 Gy bis 23,75 Gy, im Median für diese 9 Patienten 15,32 Gy. Ein anderer Patient mit einer medianen Dosis von 22,25 Gy an der Retina entwickelte jedoch keine Retinopathie. Auch ein Vergleich mit den medianen Werten der anderen Risikoorgane ergab keinen Hinweis auf eine erhöhte Belastung durch die Radiatio in Bezug auf die Retinopathie. Drei Patienten mit Bestrahlung und geplanter Endoresektion im Anschluss zeigten eine Retinopathie, erhöhte Dosiswerte an den Risikoorganen ließen sich jedoch nicht nachweisen.

Für die Optikopathie verhielten sich die Werte in ähnlicher Weise, die beiden Patienten wiesen eine mediane Dosis von 2,76 Gy und 7,2 Gy auf. Die anderen Patienten wiesen mediane Dosen von 0,6 Gy bis 7,92 Gy auf. Damit konnte keine Verbindung mit der Entstehung für eine Optikopathie festgestellt werden.

Ein Patient entwickelte in der Folgezeit nach der Stereotaxie bei einer Dosis von 1,7 Gy eine Katarakt, andere Patienten mit vergleichbaren medianen Dosen zeigten diese Nebenwirkung jedoch nicht. Ebenso verhielt es sich bei einem Patienten, der ein Sekundärglaukom entwickelte; weder im Bereich der Linse noch im Bereich des Ziliarkörpers ergaben sich erhöhte mediane Werte gegenüber den Vergleichspatienten. Lediglich im Falle eines Patienten ließ sich bei einer Keratopathie ein erhöhter medianer Wert von 8,91 Gy im Bereich der Linse bei

diesem Patienten nachweisen.

In Bezug auf die Dosisverteilung im Tumor unterschieden sich die medianen Werte der Dosis der Risikoorgane durch die Wahl der Isodose nicht. Ob 25 Gy auf die 90% Isodose oder auf die 50% Isodose dosiert wurden, veränderte die medianen Dosiswerte der sämtlichen Risikoorgane nicht.

Die Lage des Tumors sowie die Prominenz des Tumors wirkten sich dagegen auf die Dosisverteilung für die Stereotaxie aus. So wurde bei Tumoren mit einer Prominenz von mehr als 7 mm eher auf die 80%-Isodose dosiert, bei Tumoren mit kleinerer Prominenz eher auf die 50-60%-Isodose. Die Tumoren wiesen unterschiedliche Positionen im Bereich der Aderhaut auf. Eine lateralere Lage des Tumors liess sich in den DVHs beispielsweise anhand niedrigerer Dosiswerte am Sehnerv ablesen, wie in Abbildung 20 an Patient 20 zu sehen. Die Kombination aus Prominenz über 7 mm und zentral gelegenem Tumor führte zu höheren Dosiswerten für alle Risikoorgane, so wie in Abbildung 30 am Beispiel von Patient 23 ersichtlich, der in jedem untersuchten Risikoorgan eine Dosis von mehr als 15 Gy aufwies. Dies führte aber nicht zu einer Häufung spezifischer Nebenwirkungen.

3.3 Auswertung der Diagramme und Tabellen

3.3.1 Auswertung der Tabelle und des Diagramms für die Retina

Die Auswertung des Diagramms sowie der Tabelle ergaben Spannen im Bereich der Höchstdosis für alle 23 Patienten zwischen 24,1 Gy und 50,3 Gy (Abb. 11).

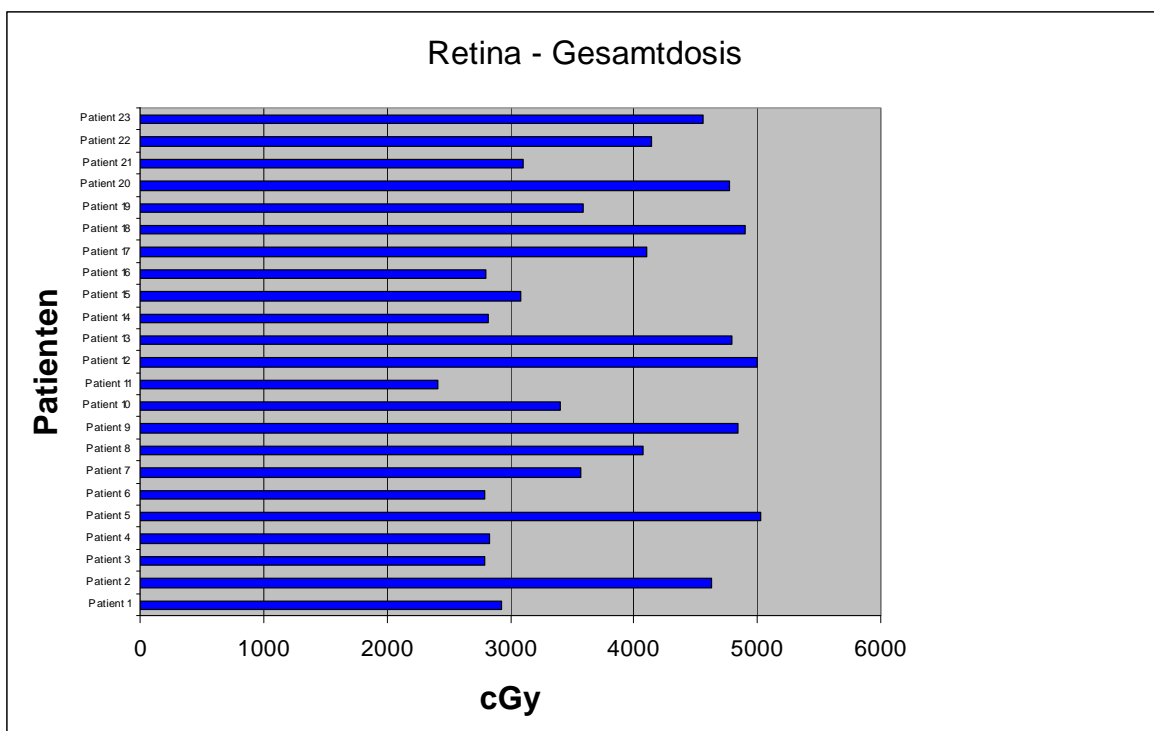


Abbildung 12 - Retina Maximaldosis.

angegeben in cGy auf der Abszisse pro individuelm Patient auf der Ordinate.

Trotz einer applizierten Dosis von 25 Gy zeigt das Diagramm deutliche Schwankungen der Dosis im Bereich der Retina, sowie auch im Folgenden im Bereich der anderen Organe. Die Nebenwirkungscharakteristika als Resultat der unterschiedlichen Dosen soll im Folgenden beleuchtet werden.

3.3.1.1 Überprüfung der D-Werte für die Retina

Die als D-Werte definierten Ergebnisse stellen die Dosis bezogen auf ein definiertes Organvolumen dar. Als Definitionspunkte wurde die Dosis bei 40% Organvolumen sowie bei 70% und 90% verwendet und aus den Tabellen als Diagramm erstellt. Besonders akzentuiert wurden die Patienten, die nach Radiatio eine Retinopathie entwickelten.

Bei der Aufarbeitung der Patienten mit einer Retinopathie als Nebenwirkung aus den Tabellen ergibt sich für den Volumenprozentsatz 40% (D40) folgende Grafik:

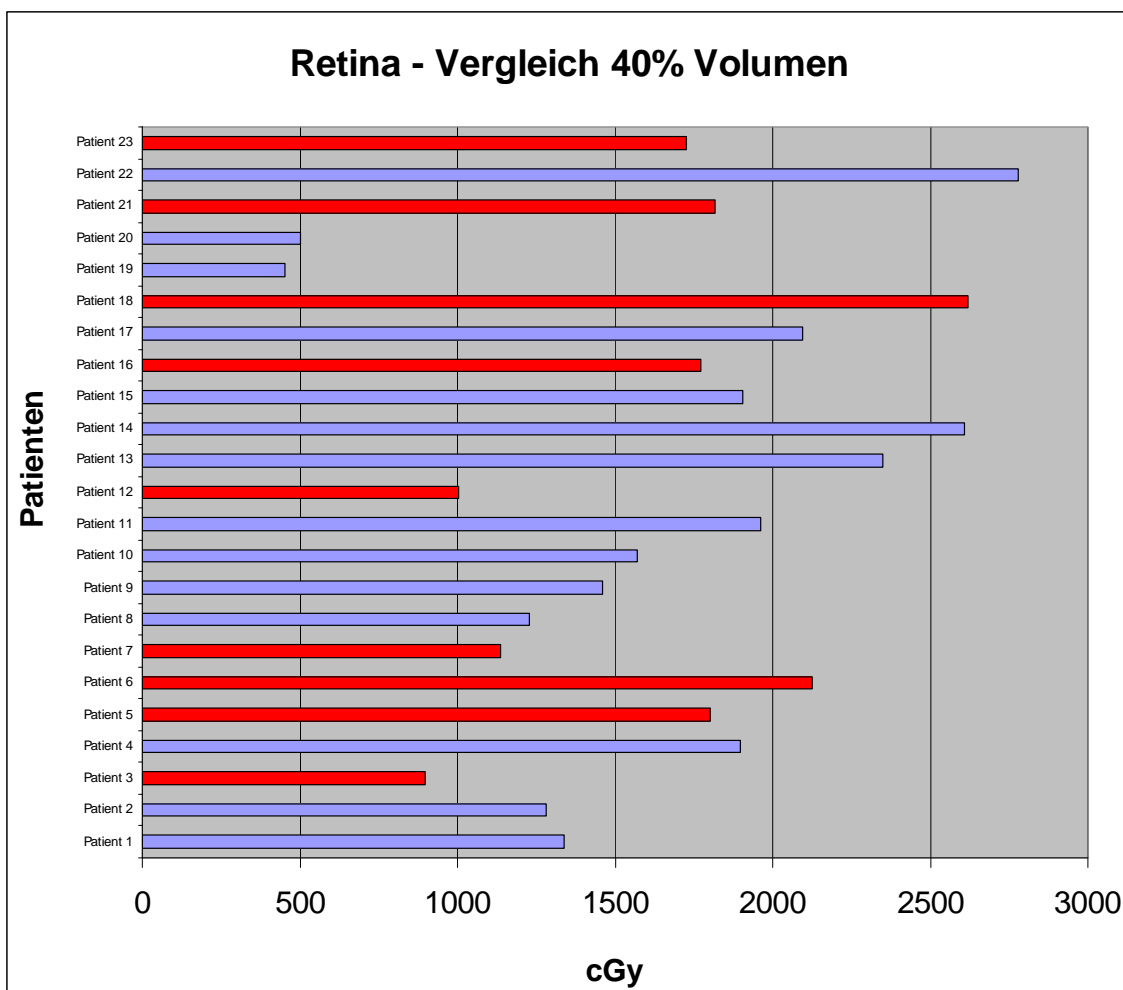


Abbildung 13 – Retina Organvolumen 40%

Dosis an der Retina in cGy auf der Abszisse. Die Patienten, die eine Retinopathie aufwiesen, sind in dieser Grafik rot unterlegt.

Es zeigt sich aus Abbildung 12, dass lediglich ein Patient von 9 mit Retinopathie bei dem Parameter Dosis in 40% des Organvolumens (D40) eine Dosis von mehr als 25 Gy aufweist; vergleichbare, nicht betroffene Patienten zeigten bei 40% des Organvolumens (D40) auch höhere Dosiswerte. Andererseits ergibt sich jedoch aus der Betrachtung der Abbildung 12, dass kein Patient mit einer Dosis von unter 9,71 Gy eine Retinopathie erlitt. Gleiche Daten ergaben sich auch für Volumenprozentätze 70% und 90% (D70, D90). Auch hier wiesen die Daten keine höheren Dosen auf, die ein höheres Risiko für eine Retinopathie allein durch eine höhere Dosis pro Volumen erklären könnten.

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Vergleicht man die erreichten Maximaldosen an der Netzhaut der betroffenen Patienten, so ergibt sich in der Auswertung ein anderes Bild (Abb. 14):

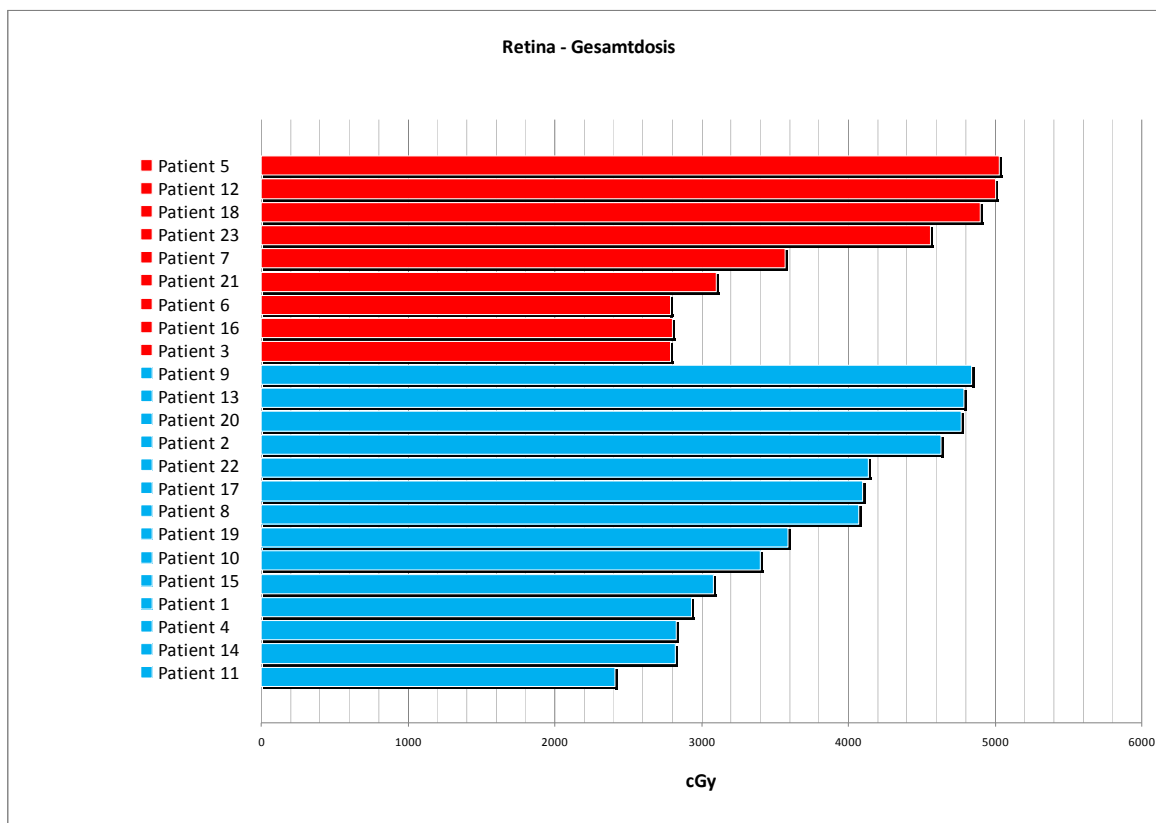


Abbildung 14 - Nebenwirkungen an Retina

Maximaldosis in cGy auf der Abszisse, einzelne Patienten auf der Ordinate. Patienten mit Retinopathie sind rot gekennzeichnet.

Patienten, die eine Retinopathie als Nebenwirkung aufwiesen, zeigten in der Auswertung auch keine höheren maximalen Dosiswerte als Patienten ohne diese Nebenwirkung.

3.3.1.2 Auswertung der V-Werte für die Retina

Aus dem Diagramm aller Patienten sowie der zugehörigen Tabelle für die Retina wurden die Volumina, die eine definierte Mindestbestrahlungsdosis erhalten haben, ausgelesen und verglichen.

Die Auslesungen erfolgten bei der Dosis 15 Gy, 20 Gy, 30 Gy und 40 Gy.

Aus den Tabellen der gesammelten Dosiswerte pro Organvolumen ergaben sich zum Teil mehrere Messwerte für dieselbe Dosis. Zum Beispiel konnte das Organvolumen 100% durch bis zu 6 Dosismesswerte charakterisiert sein. Zur Erstellung der Diagramme wurden daher die Mittelwerte aus allen Dosiswerten pro Prozentsatz Organvolumen gebildet.

Zur Kontrolle der Auswertung wurden nicht nur die Mittelwerte pro Messpunkt für die Volumenprozentage graphisch dargestellt. Es wurde ebenfalls eine Kurvendarstellung für die Maximalwerte pro Messpunkt für die Volumenprozentage dargestellt. Der Vergleich der Kurven ergab jedoch keinen unterschiedlichen Kurvenverlauf sowie keine anderen Gesamtergebnisse, wie sich aus der Gegenüberstellung der Abbildungen 15 und 16 in detaillierter Überprüfung ersehen lässt.

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

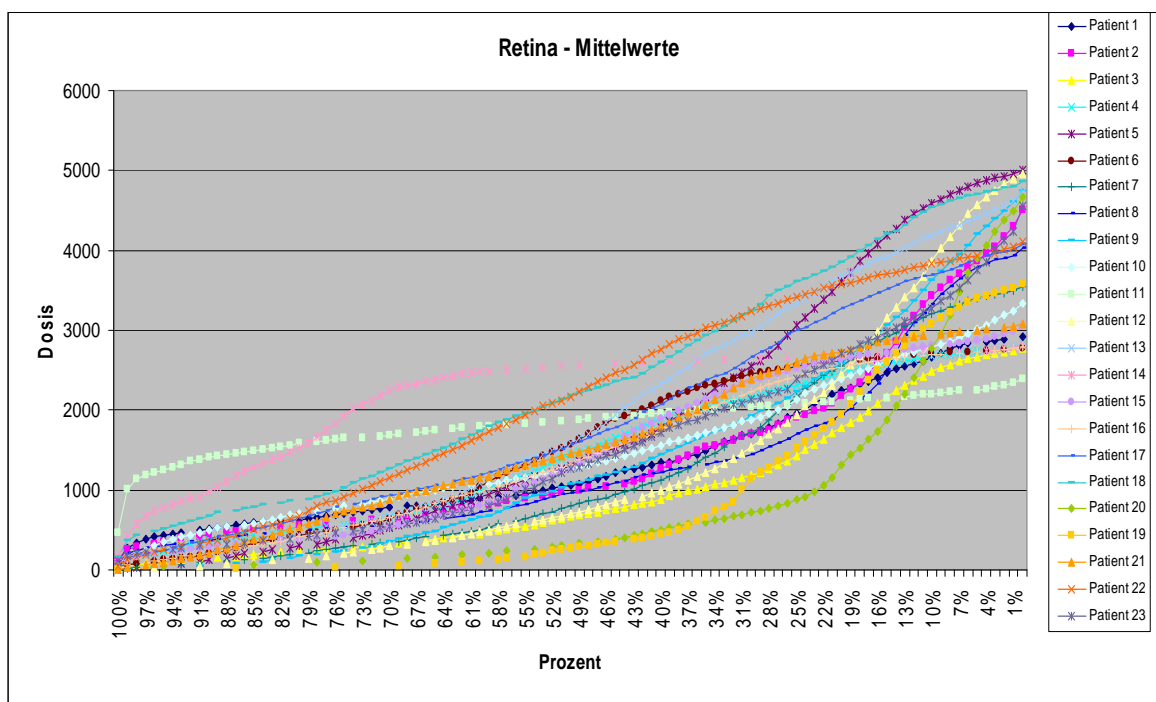


Abbildung 15 – Retina Mittelwerte

Dosis in cGy auf Ordinate pro Organvolumen Retina auf Abszisse, Mittelwerte

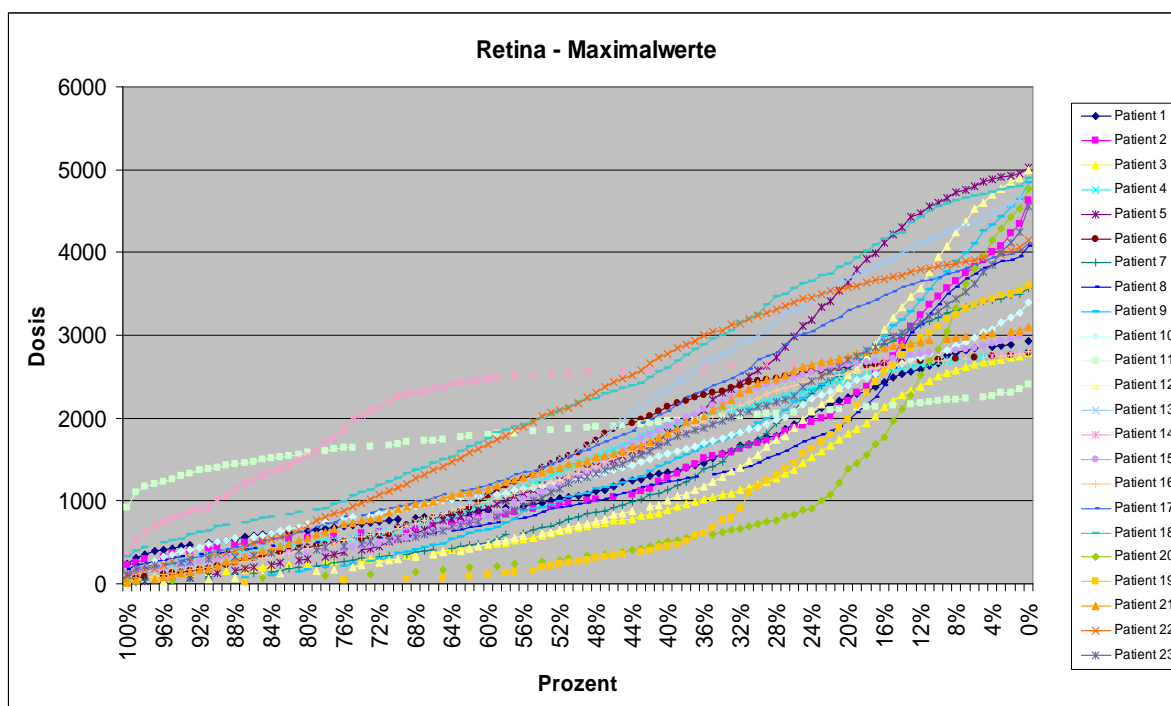


Abbildung 16 – Retina Maximalwerte

Dosis in cGy auf Ordinate pro Organvolumen Retina auf Abszisse, Maximalwerte

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Bei der Betrachtung der Volumenmittelwerte pro Dosispunkt pro Patient für 15 Gy und 20 Gy ergaben sich für die Patienten mit Retinopathie vergleichbare Volumina wie für die Patienten ohne diese Nebenwirkung, lediglich 2 Patienten zeigten ein im Vergleich mit 40% und 32% bei 20 Gy höheres Volumen. Bei 30 Gy wiesen die betroffenen Patienten noch bis zum Teil 32% Organvolumen auf, bei 40 Gy zum Teil noch bis zu 16%. Patient 14, der in Abbildung 16 eine Dosis von 20 Gy bei einem Organvolumen von 76% aufwies, wurde nach erfolgter Stereotaxie enukleiert. Bei diesem Patienten lag eine Prominenz des Tumors von 10,24 mm vor.

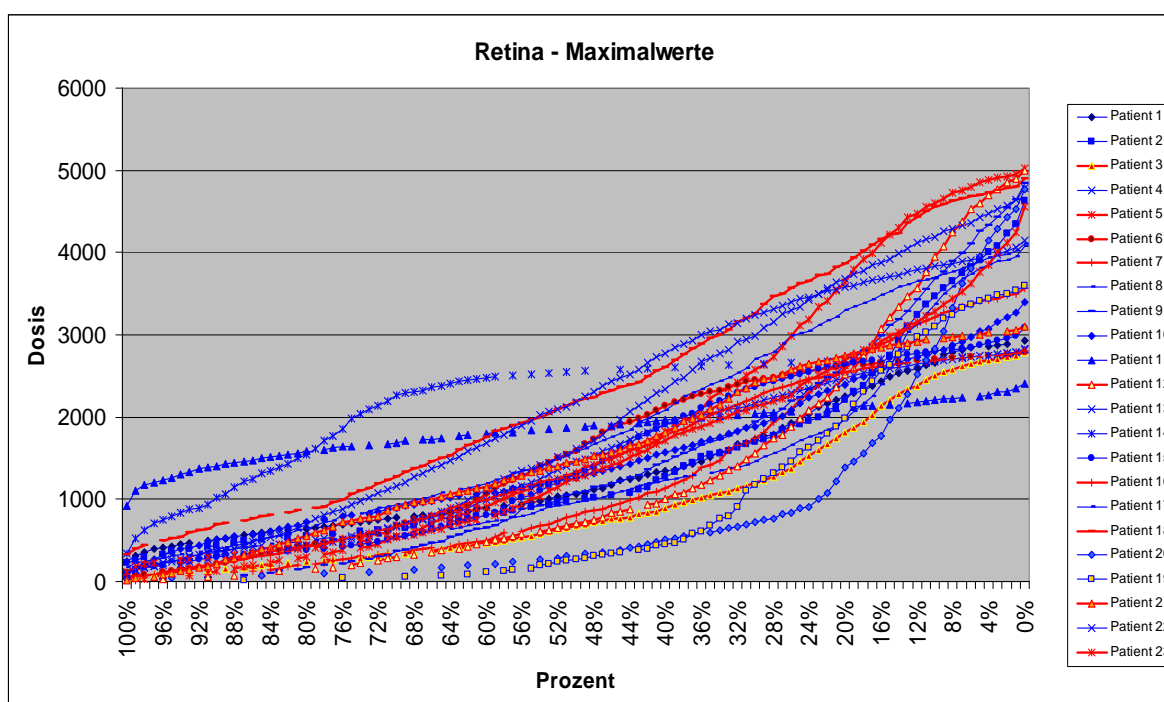


Abbildung 17 – Retina Maximalwerte mit Nebenwirkungen

Rot dargestellt sind die Patienten mit der Nebenwirkung Retinopathie gegenüber den Patienten ohne diese Nebenwirkung, in blau Farben dargestellt.

Wie an Abbildung 17 zu erkennen ist, verteilen sich die Maximalwerte aller Patienten relativ gleichmäßig, so dass für die Patienten mit der Nebenwirkung Retinopathie über den gesamten Dosis/Volumen-Verlauf keine erhöhten Dosiswerte pro Volumen abzulesen sind. Nebenwirkungen ausser der Retinopathie wie z.B. eine Papillenschwellung ließen sich bei einem Patienten mit einem Volumen von 25% bei 30 Gy und 1% bei 40 Gy nachweisen.

Eine Aderhauthämorrhagie wurde bei einem Patienten mit einem Volumen von 8%

bei 30 Gy und 3% bei 40 Gy beobachtet.

3.3.2 Auswertung der Tabelle und des Diagramms für die Augenlinse

Die Auswertung des Diagramms sowie der Tabelle ergaben eine Spanne im Bereich der Höchstdosis für alle 23 Patienten zwischen 0,7 Gy und 47,9 Gy. Die Auswertung der Daten erfolgte analog zu denen der Retina, im Diagramm 18 wurden die Patienten mit einer Retinopathie rot gekennzeichnet, Patienten mit Nebenwirkungen im Bereich der Linse im Sinne einer Katarakt oder im Bereich der Hornhaut im Sinne einer Keratitis wurden gelb gekennzeichnet. Ein Patient (Patient 14), in der Grafik dunkelblau gekennzeichnet, erhielt kurz nach der Bestrahlung auf Grund von Glaskörperblutungen eine Enukleation des betroffenen Auges und konnte deshalb hinsichtlich des Untersuchungspunktes Nebenwirkung der Linse nicht analysiert werden.

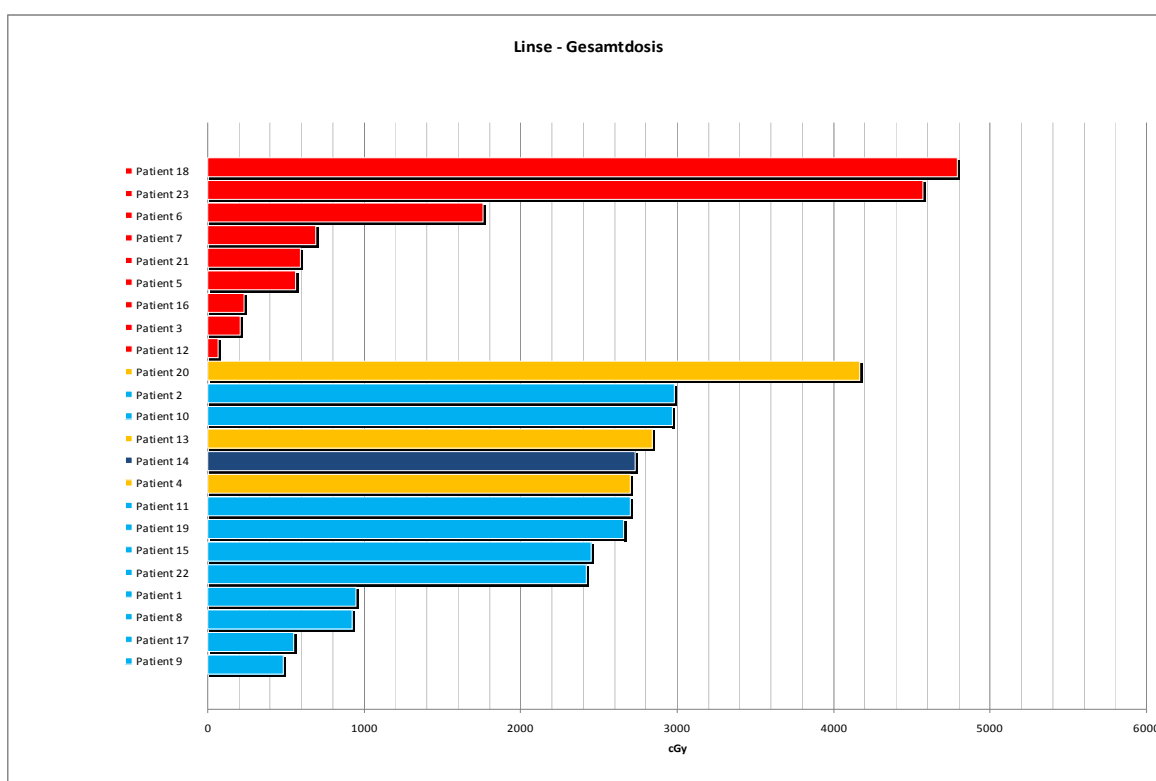


Abbildung 18 - Maximaldosis Linse

Dosis in cGy auf der Abszisse. Patienten mit Retinopathie sind rot gekennzeichnet. Patienten mit Nebenwirkungen wie Keratitis sind gelb gekennzeichnet. Ein Patient mit Glaskörperblutung ist dunkelblau gekennzeichnet.

Stereotaktische Einzelbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Zwei Patienten (Patient 18 und 23) mit nach Strahlentherapie diagnostizierter Retinopathie wiesen hohe Maximaldosiswerte auf und zeigten ebenfalls hohe bestrahlte Organvolumina

3.3.2.1 Auswertung der V20 für die Augenlinse

Im Vergleich zeigte sich eine Dosis von über 20 Gy eher als relevanter Faktor für die Entstehung von Komplikationen an der Augenlinse und der Hornhaut. Drei Patienten mit Keratitiden oder Katarakt wiesen am Punkt V20 für 20 Gy Organvolumina von 88%, 4% und 6% auf. Ein Patient erlitt nach der Radiatio eine Glaskörperblutung nach einer Dosis von über 20 Gy im Bereich der Augenlinse und der Hornhaut bei einem Volumen V20 von 28%. Andere erreichten jedoch die 20 Gy Maximaldosis nicht und entwickelten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit eine Katarakt (Patient 5) oder ein Glaukom (Patient 9), wie in Abbildung 18 ersichtlich. Allerdings konnte dieser Sachverhalt nur bei diesen beiden Patienten in der Nachbeobachtung festgestellt werden.

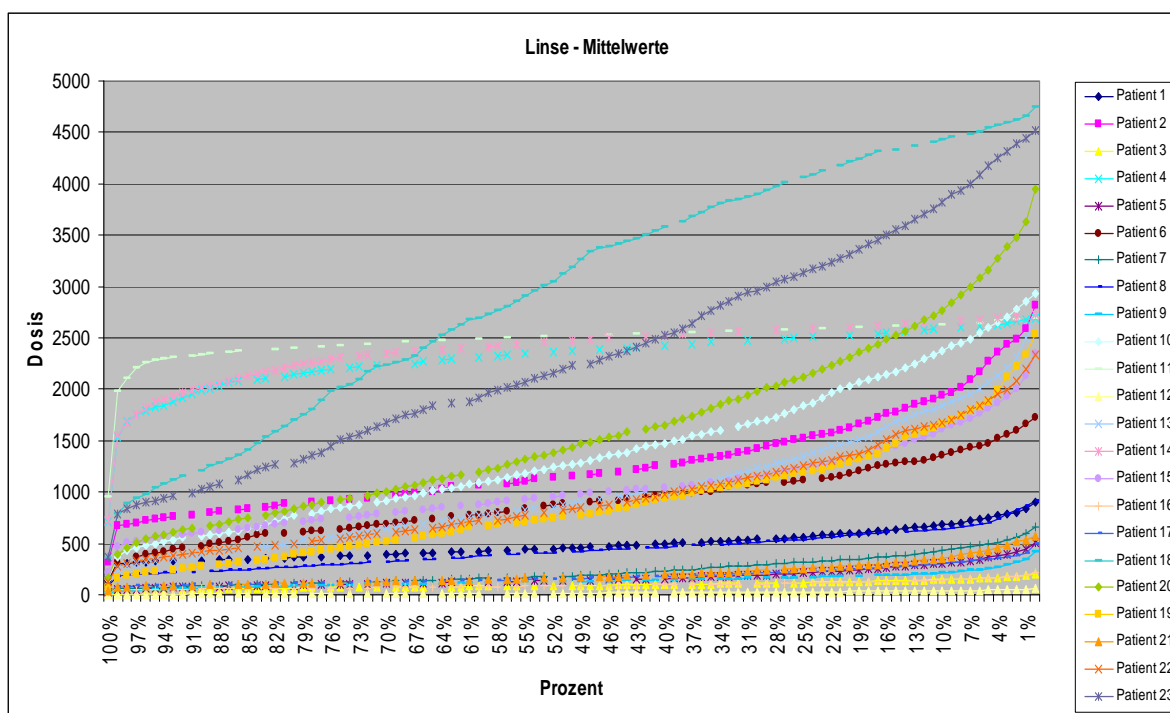


Abbildung 19 –Linse Mittelwerte pro Dosispunkt

Dosis in cGy auf Ordinate pro Organvolumen Linse auf Abszisse, Mittelwerte.

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Zur Kontrolle der Auswertung wurden auch für die Augenlinse nicht nur die Mittelwerte pro Messpunkt für die Volumenprocente graphisch dargestellt. Es wurde ebenfalls eine Kurvendarstellung für die Maximalwerte pro Messpunkt für die Volumenprocente dargestellt. Der Vergleich der Kurven ergab jedoch auch hier keinen unterschiedlichen Kurvenverlauf sowie keine anderen Ergebnisse.

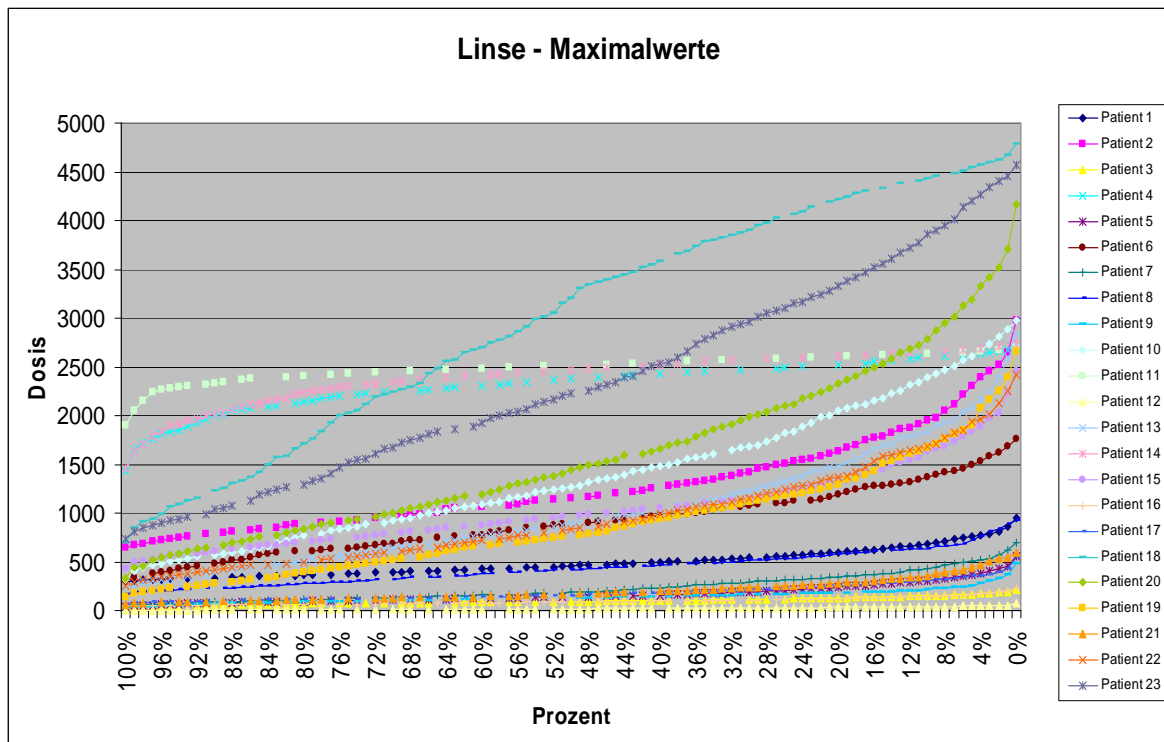


Abbildung 20 – Linse Maximalwerte pro Dosispunkt

Dosis in cGy auf Ordinate pro Organvolumen Linse auf Abszisse, Maximalwerte.

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

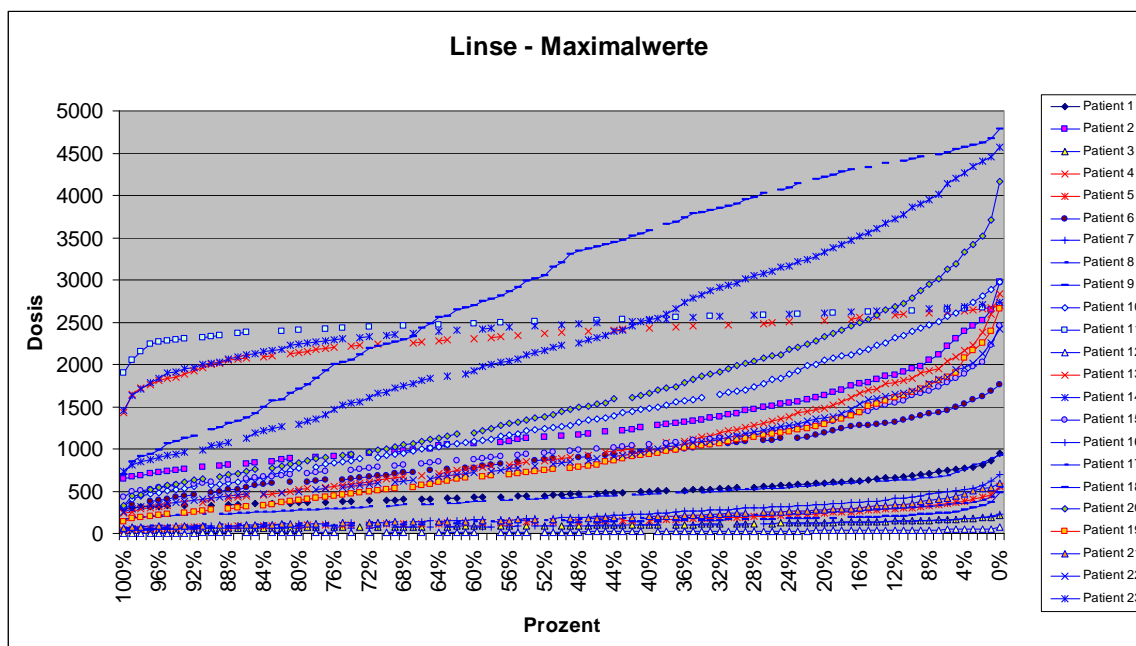


Abbildung 21 – Linse Maximalwerte mit Nebenwirkungen

Patienten mit der Nebenwirkung Keratitis (Patient 13 und 19) und Katarakt (Patient 5) wurden in der Abbildung rot gekennzeichnet.

Aus Abbildung 21 lässt sich erkennen, dass, vergleichbar zu den Patienten mit Retinopathie aus Abbildung 17, auch bei den Patienten mit Nebenwirkungen an der Augenlinse keine erhöhten Dosiswerte pro Volumen vorlagen.

In Abbildung 18 wird deutlich, dass unter einer Maximaldosis von 27 Gy keine Nebenwirkungen am Glaskörper zu beobachten waren (Patienten 4, 13 und 19).

3.3.3 Auswertung der Tabelle und des Diagramms für den Ziliarkörper

Die Auswertung des Diagramms sowie der Tabelle ergaben Unterschiede im Bereich der Höchstdosis für alle 23 Patienten zwischen 1,9 Gy und 48,8 Gy. Die Auswertung der Daten erfolgte analog zu denen der Retina.

Stereotaktische Einzelbestrahlung bei Aderhautmelanomen

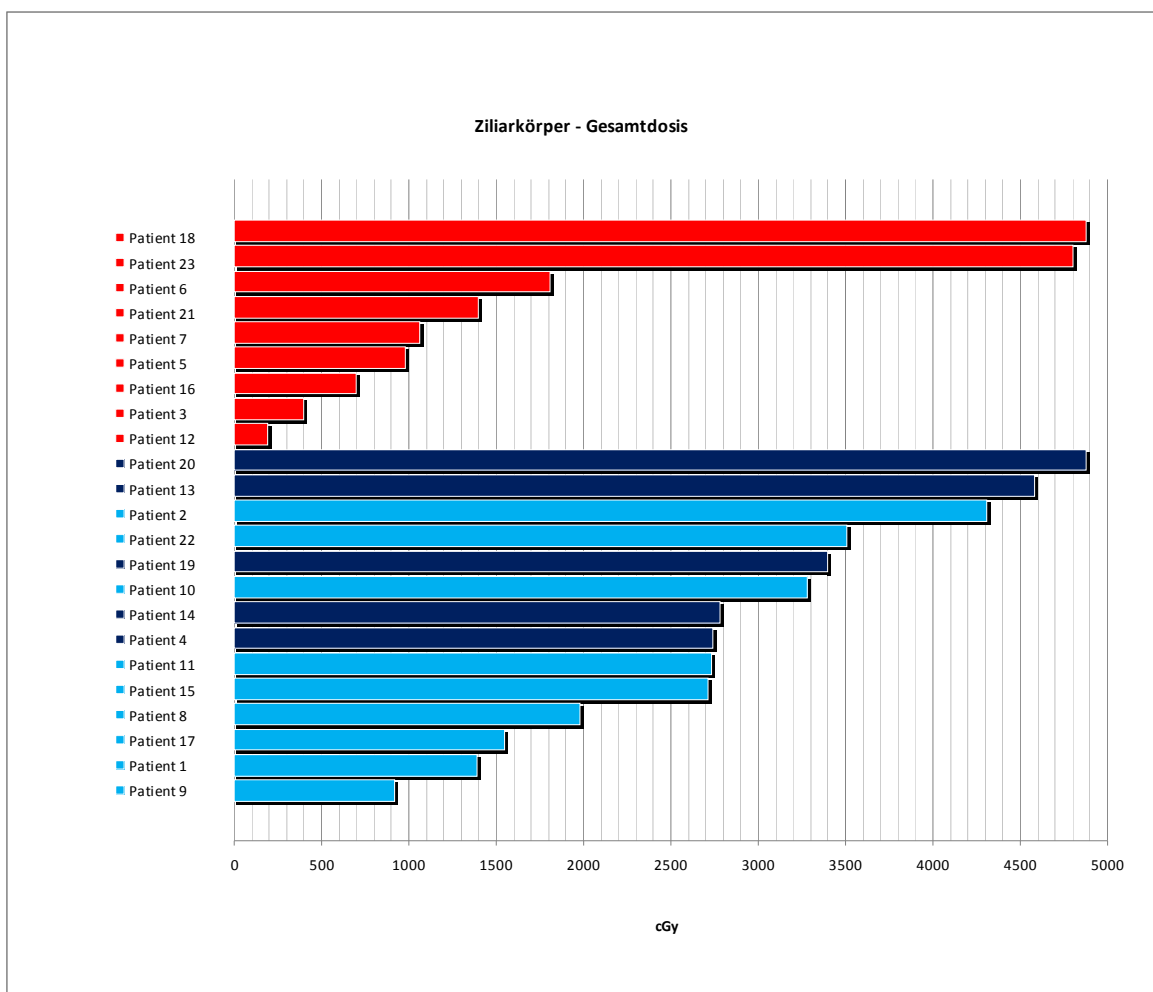


Abbildung 22 Maximaldosis Ziliarkörper

Dosis in cGy auf der Abszisse, Patienten mit Retinopathie sind rot gekennzeichnet. Patienten mit Nebenwirkungen in den vorderen Augenabschnitten sind dunkelblau gekennzeichnet.

Bei den Patienten, die Keratitiden oder Glaskörperblutungen oder eine Katarakt nach Radiatio entwickelten (in Abbildung 22 blau gekennzeichnet), zeigten sich hohe maximale Dosiswerte über 25 Gy im Bereich des Ziliarkörpers. Patienten mit Retinopathie wiesen überwiegend unterschiedliche Maximaldosiswerte von 2 bis 49 Gy auf.

3.3.3.1 Bestimmung der V20 und V30 für den Ziliarkörper

Die Ablesung aus dem Diagramm ergab bei Patienten mit Nebenwirkungen am Ziliarapparat und bei Patienten mit Nebenwirkungen im Bereich der Retina

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

zusätzlich zu hohen Dosiswerten auch hohe Volumina.

So lag die V20 bei 2 Patienten mit Retinopathie bei 68% und 53%, die Überprüfung der V30 ergab für die beiden Patienten mit Retinopathie Werte von 61% und 36%.

Ein Patient mit Keratitis wies eine V20 von 20% auf, ein weiterer Patient eine V20 von 22% und eine V30 von 7%. Ein Patient, der eine frühe Eukleation des betroffenen Auges auf Grund einer Glaskörperblutung erfuhr, zeigte eine V20 von 40%, die V30 lag bei diesem Patienten bei 27%.

Bei einem weiteren Patienten mit Glaskörperblutung lag eine V20 von 49% vor, eine Dosis von mehr als 26Gy erreichte der Patient nicht.

Wie in Abbildung 23 zu sehen ist, stiegen die Dosiswerte bei einigen Patienten deutlich schneller an als bei anderen.

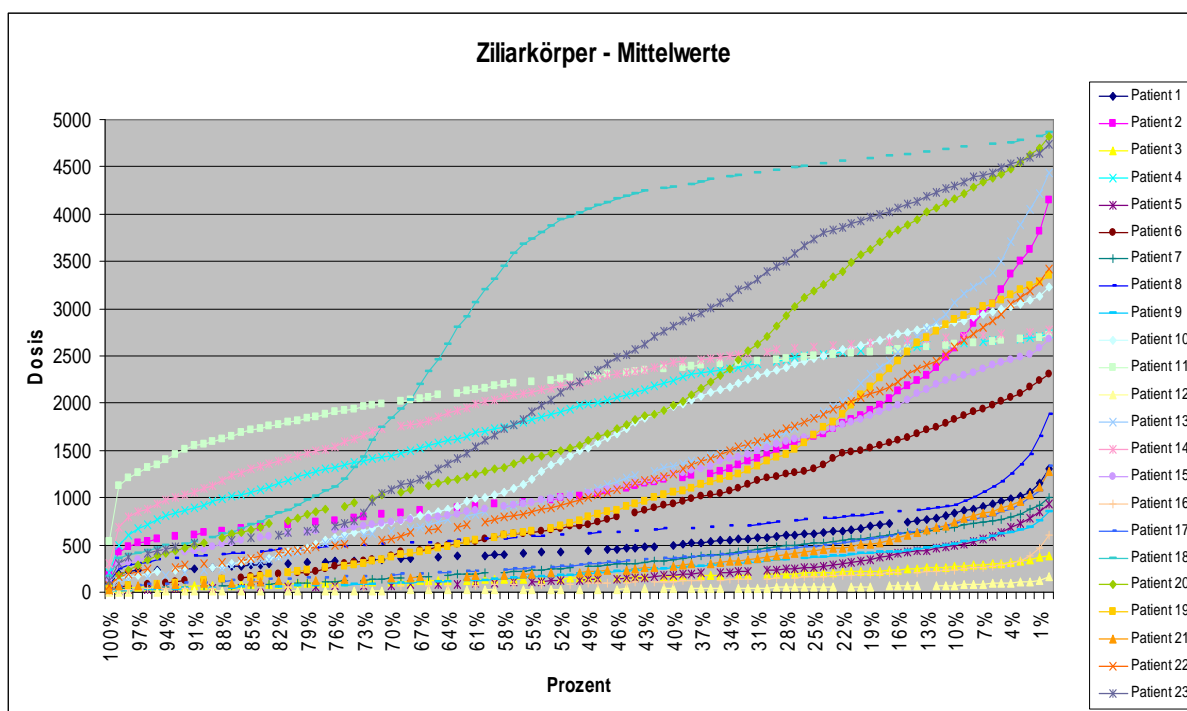


Abbildung 23 – Ziliarkörper Mittelwerte

Dosis in cGy auf Ordinate pro Organvolumen Ziliarkörper auf Abszisse.

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

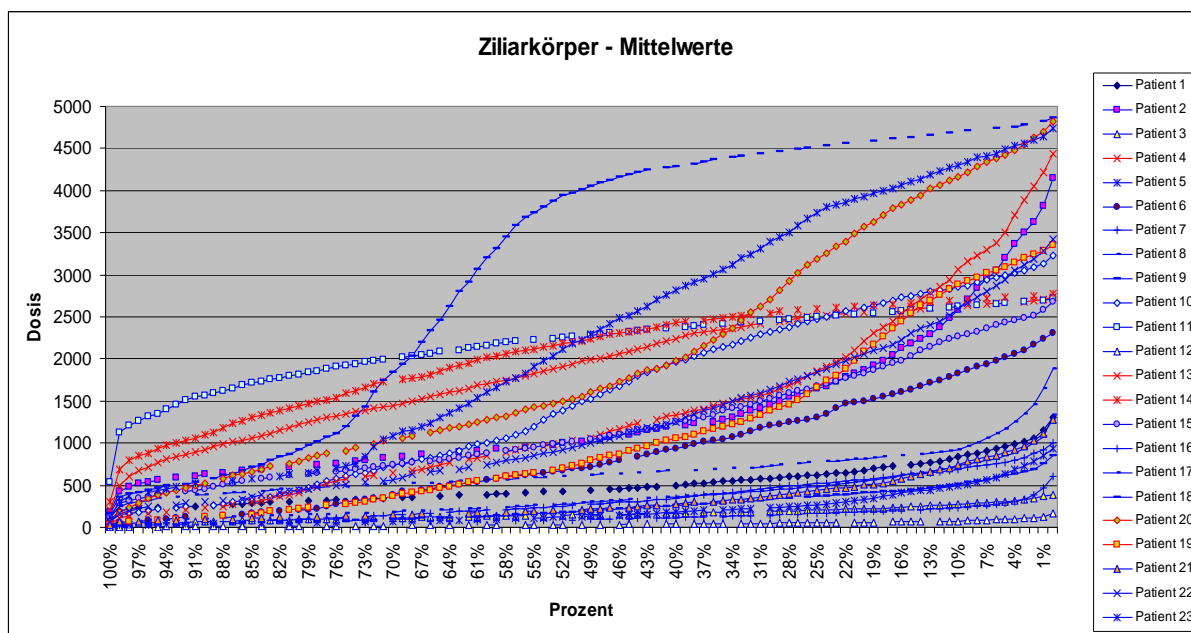


Abbildung 24 – Ziliarkörper Mittelwerte mit Nebenwirkungen

Patienten mit Nebenwirkungen im Bereich des Ziliarkörpers oder der Augenlinse wurden in der Abbildung rot gekennzeichnet.

Aus der Abbildung 24 ablesbar zeigen sich für die Patienten mit Nebenwirkungen im Bereich der Augenlinse und des Ziliarkörpers Dosiswerte im mittleren bis oberen Bereich des Patientenkollektivs. Unter einer Dosis von 27,5 Gy, wie aus Abbildung 22 ersichtlich, traten in diesem Kollektiv keine Nebenwirkungen in beschriebenen Bereich auf. Patienten mit Nebenwirkungen hatten in der graphischen Darstellung schon auffällig erhöhte D40-Werte, noch deutlicher erscheint in diesem Parameter noch der D10-Wert, der mit Komplikationen der vorderen Abschnitte bei allen 4 Patienten über 25 Gy lag.

3.3.4 Auswertung der Tabelle und des Diagramms für den Sehnerv

Die Auswertung des Diagramms sowie der Tabelle ergaben Verteilungsunterschiede im Bereich der Höchstdosis für alle 23 Patienten zwischen 1 Gy und 34,5 Gy. Die Auswertung der Daten erfolgte analog zu denen der Retina. Zwei Patienten wiesen sowohl eine Optikopathie als auch eine Retinopathie auf und wurden daher zweifarbig dargestellt. Ein Patient mit einer Retinopathie wies eine hohe Maximaldosis im Bereich des Sehnervens auf.

Stereotaktische Einzelbestrahlung bei Aderhautmelanomen

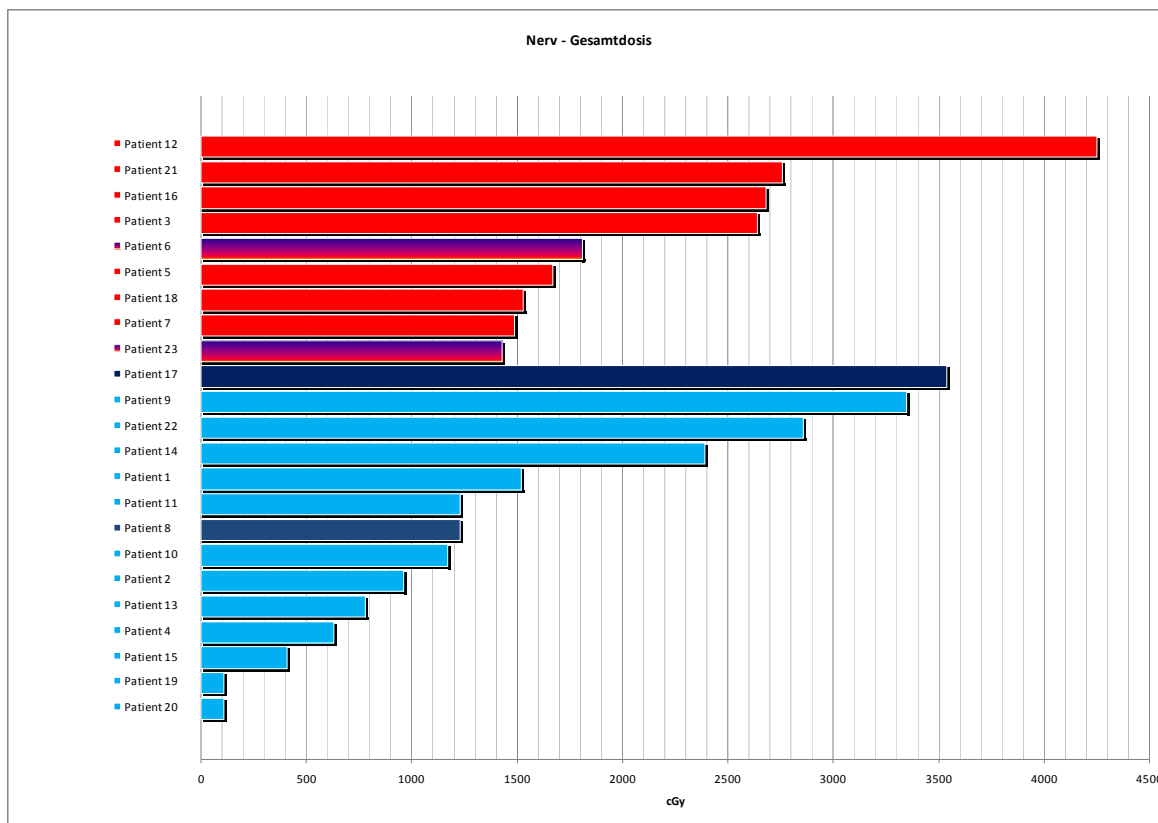


Abbildung 25 Maximaldosis Sehnerv

Dosis in cGy auf der Abszisse, Patienten mit Retinopathie sind rot gekennzeichnet. Patienten mit Optikopathie sind dunkelblau gekennzeichnet. Patienten mit Retinopathie und Optikopathie sind blau und rot gekennzeichnet.

3.3.4.1 Auswertung V20 für den Sehnerv

Die Dosiskurven für die Belastung des ipsilateralen Sehnerven verliefen bei allen 23 Patienten relativ homogen und flach, daher ergaben sich auch für die V20 des Sehnerven lediglich Organvolumina von 2% bis 14%. Die V30 wurde lediglich von 3 Patienten mit einem Volumen von 2% erreicht, 2 Patienten wiesen Retinopathien auf, bei einem Patienten wurde im Rahmen der Nachsorge eine Optikopathie diagnostiziert. In Abbildung wird deutlich, dass der Dosisverlauf für alle Patienten nur geringfügige Unterschiede zeigt:

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

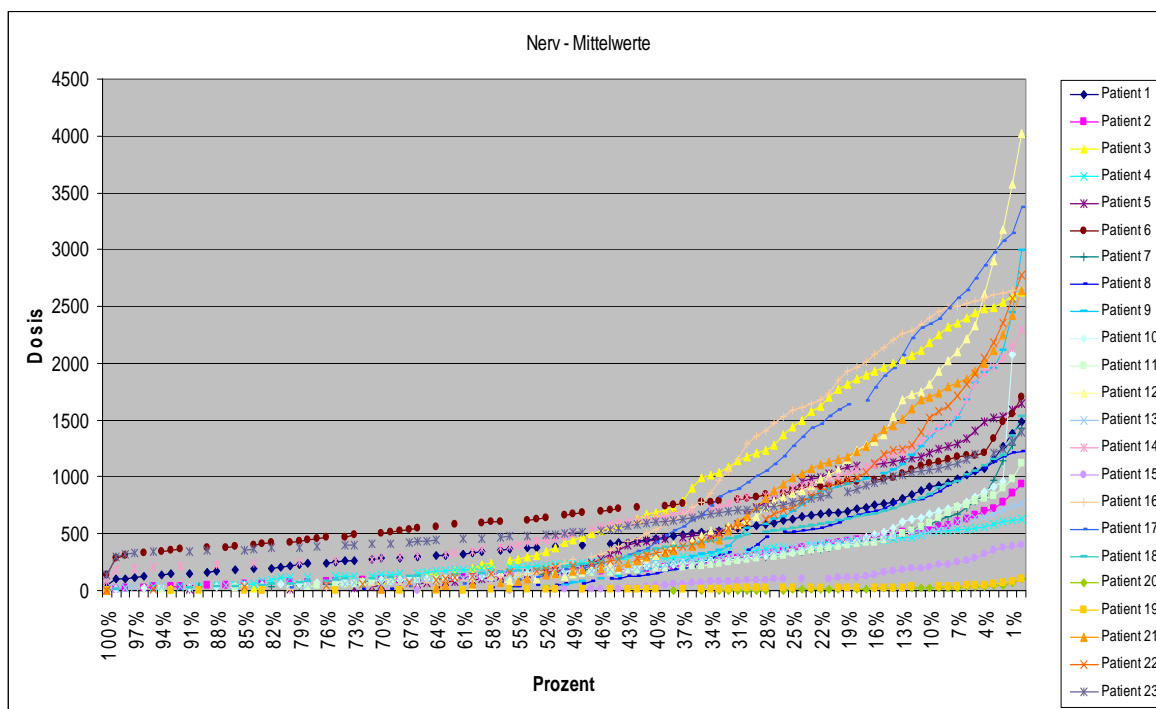


Abbildung 26 – Sehnerv Mittelwerte

Dosis in cGy auf Ordinate pro Organvolumen Sehnerv auf Abszisse

Ein Patient (Patient 6) erlitt sowohl eine Retinopathie als auch eine Optikopathie, zeigte jedoch weder eine Maximaldosis von über 20 Gy, noch eine V15 von mehr als 15% auf. Ein zweiter Patient (Patient 23) wies in der Nachsorge nicht nur eine Retinopathie, sondern auch ein Makulaödem auf. Auch bei diesem Patienten wurde weder die Maximaldosis von 20 Gy erreicht, noch überstieg die V15 15%. Es ließ sich für beide Patienten ein früher Anstieg der Dosis in Bezug auf das Organvolumen gegenüber den anderen Patienten aus den Messwerten ablesen. Die in diesen beiden Fällen erhobene V5 lag bei 70% und 58%, wohingegen die anderen Patienten die V5 erst bei ca. 40% Organvolumen erreichten

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

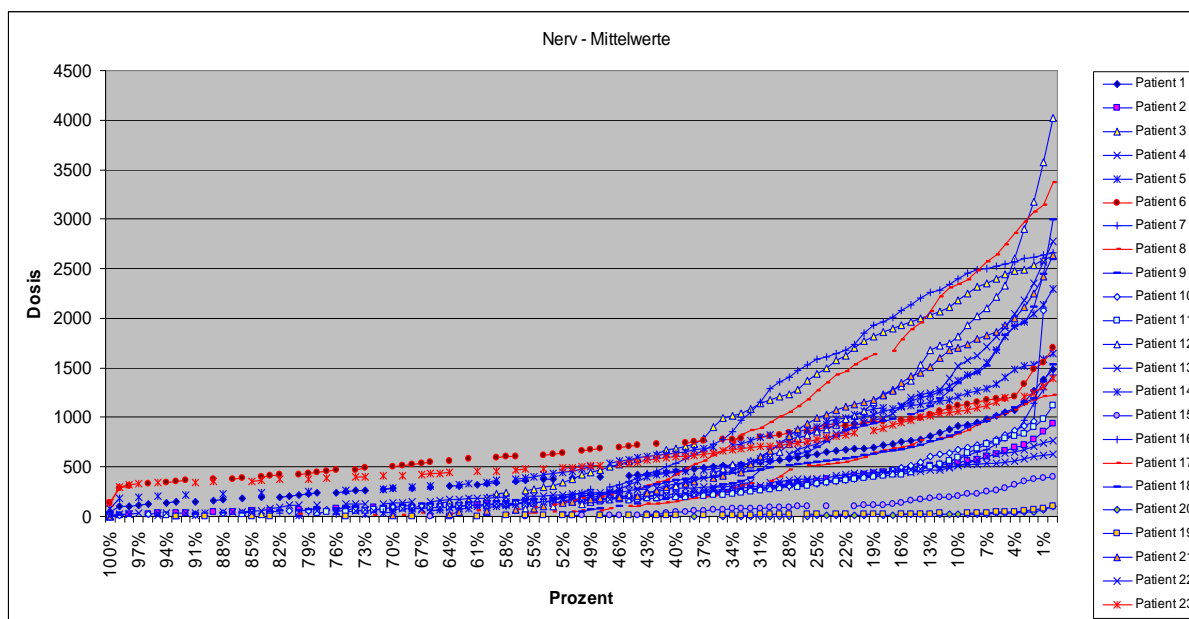


Abbildung 27 –Sehnerv Mittelwerte mit Nebenwirkungen

Patienten mit Nebenwirkungen im Bereich des Sehnerven wurden in der Abbildung rot gekennzeichnet.

Aus der Abbildung 27 ergeben sich für die rot gekennzeichneten Patienten Dosiswerte im mittleren Dosisbereich, lediglich Patient 7 zeigt einen Anstieg der Dosis bei niedrigen Volumina über 30 Gy. Dieser Patient zeigte als Nebenwirkung eine Retinopathie. Die Patienten 6 und 17 mit Optikopathie weisen jedoch der V5 bereits Organvolumina von mehr als 65% auf, alle anderen Patienten erreichten diese Werte nicht. Eine Optikopathie war, wie in Abbildung 23 zu ersehen, erst ab 15 Gy zu beobachten.

3.3.5 Auswertung der Tabelle und des Diagramms für die Tränendrüse

Die Auswertung des Diagramms sowie der Tabelle ergab keine Verteilung im Bereich der Höchstdosis für alle 23 Patienten zwischen 0,6 Gy und 31,4 Gy. Die Auswertung der Daten erfolgte analog zu denen der Retina, im Diagramm wurden die Patienten mit einer Retinopathie rot gekennzeichnet, Nebenwirkungen im Bereich der Tränendrüse ließen sich aus den erhobenen Daten nicht ablesen.

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

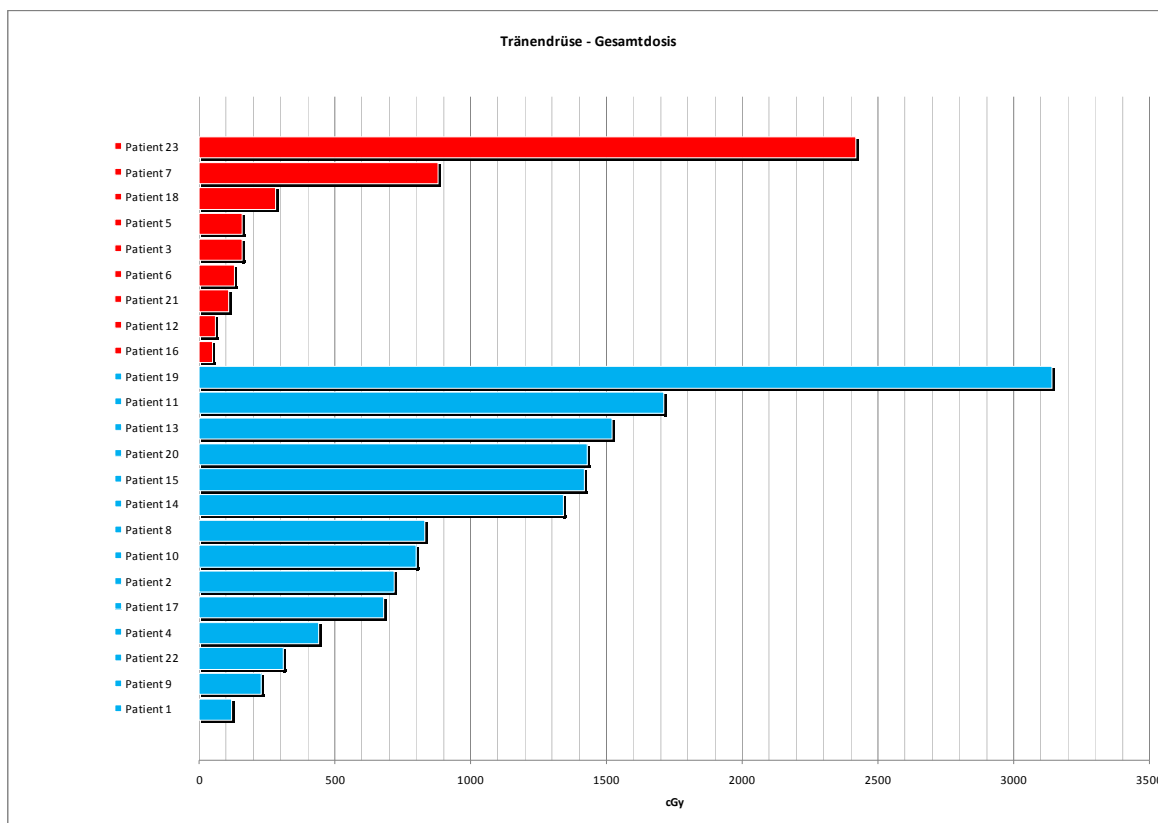


Abbildung 28 - Maximaldosis Tränenrüse

Dosis in cGy auf der Abszisse, Patienten mit Retinopathie sind rot gekennzeichnet.

Die Auswertung der Tabellen und Diagramme ergab für die Dosisbelastung der Tränenrüse bis auf 2 extreme Maximalwerte insgesamt eine homogene Verteilung. Bei den Patienten mit Retinopathie ließ sich keine direkte Korrelation der Nebenwirkung aus der Dosis ablesen. Zwei Patienten wiesen eine höhere Maximaldosis sowie einen schnelleren Dosisanstieg auf. Bei den Patienten 19 und 13 wurde eine Keratitis nachgewiesen.

3.3.5.1 Bestimmung der V15, der V20 und V30 für die Tränenrüse

Aus den Tabellen und dem Diagramm lassen sich für den Patienten 19 mit Keratitis eine V15 von 52% sowie ein V20 von 30 % und eine V30 von 2% ablesen, Patient 13 wies eine V10 von 9% auf. Patient 23 mit einer Retinopathie wies eine V15 von 29% und eine V20 von 4% auf. Die anderen Patienten

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

erreichten sowohl die V15 als auch die V20 in ihrer Dosisverteilung nicht und blieben damit deutlich unter den Werten dieser beiden Patienten.

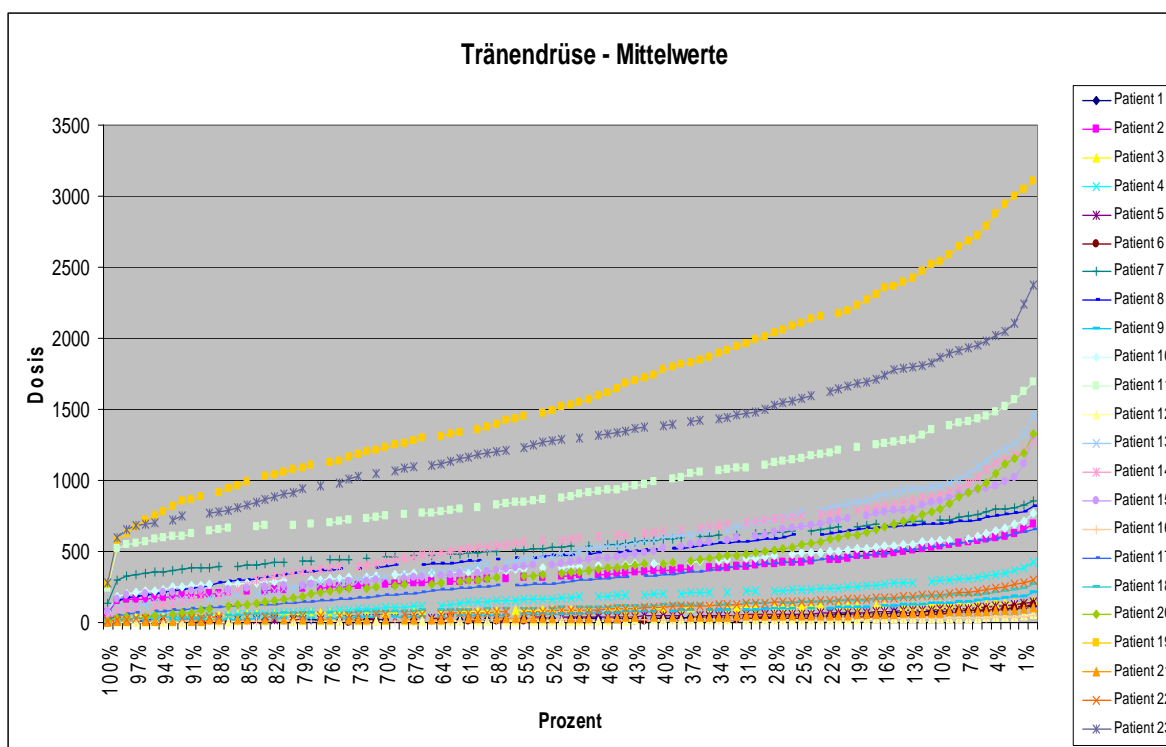


Abbildung 29 – Tränenrüse Mittelwerte

Dosis in cGy auf Ordinate pro Organvolumen Tränenrüse auf Abszisse.

3.3.6 Gesamtauswertung der Patienten nach den 5 konturierten Organen

Insgesamt erlitten aus dem Kollektiv 17 Patienten Nebenwirkungen der Therapie im Sinne einer Retinopathie oder einer Keratopathie oder einer Optikopathie. Des Weiteren trat bei 2 Patienten ein Glaukom auf. Ein Patient erlitt eine Katarakt. Kombinierte Nebenwirkungen traten bei 7 Patienten auf.

Zur Übersichtlichkeit der erhobenen Dosiswerte wurde ein Diagramm aller 5 Risikoorgane mit den entsprechenden Dosiswerten von allen 23 Patienten entworfen.

Anhand der Abbildung 28 lassen sich für die Patienten mit Nebenwirkungen nach stereotaktischer Bestrahlung die Maximaldosen für alle 5 konturierten Risikoorgane

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

ablesen.

Hierbei zeigt sich für die betroffenen Patienten bei den meisten untersuchten Organen jeweils eine hohe Maximaldosis im Vergleich zu den Patienten ohne entsprechende Nebenwirkungen. Zu unterscheiden gilt es jedoch zwischen den Patienten, die nach erfolgter stereotaktischer Einzeitbestrahlung eine Endoresektion des Tumorbefundes erhielten, und den 11 von 23 Patienten, die einer alleinigen Radiatio unterzogen wurden.

Das Nebenwirkungsspektrum unterschied sich bei den Patienten mit einer Resektion nicht von denen ohne diese Operation. Vergleicht man exemplarisch die Patienten 16 und 18 aus der untenstehenden Grafik, so weisen beide dieselben Nebenwirkungen auf, die Maximaldosen der Patienten unterschieden sich jedoch in allen 5 untersuchten Risikostrukturen. Ebenso ähnlich ist bei beiden Patienten die Zeit zwischen Radiatio und Einsetzen der Nebenwirkungen. Bei beiden Patienten wurde nach erfolgter Radiatio der Primärtumor endoreseziert. Bei der Auswertung des Diagramms zeigten sich für die 9 Patienten, die eine Retinopathie entwickelten, zwar die höchste Dosis im Bereich der Retina, aber nicht alle betroffenen Patienten wiesen auch insgesamt die höchste Organdosis im Vergleich zu den nicht betroffenen Patienten auf. Kennzeichnend für die Patienten mit Nebenwirkungen war jedoch die insgesamt etwas homogenere Verteilung aller Maximaldosen an allen Organen. Vor allem im Bereich der Retina und des Ziliarkörpers erreichten alle von einer Retinopathie betroffenen Patienten relativ hohe Werte. Die Dosis im Bereich des Sehnervs imponierte bei den betroffenen Patienten jedoch eher schwankend.

Die Patienten, die eine Retinopathie aufwiesen waren die Patienten 3, 5, 6, 7, 12, 16, 18, 21, 23.

Stereotaktische Einzelzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

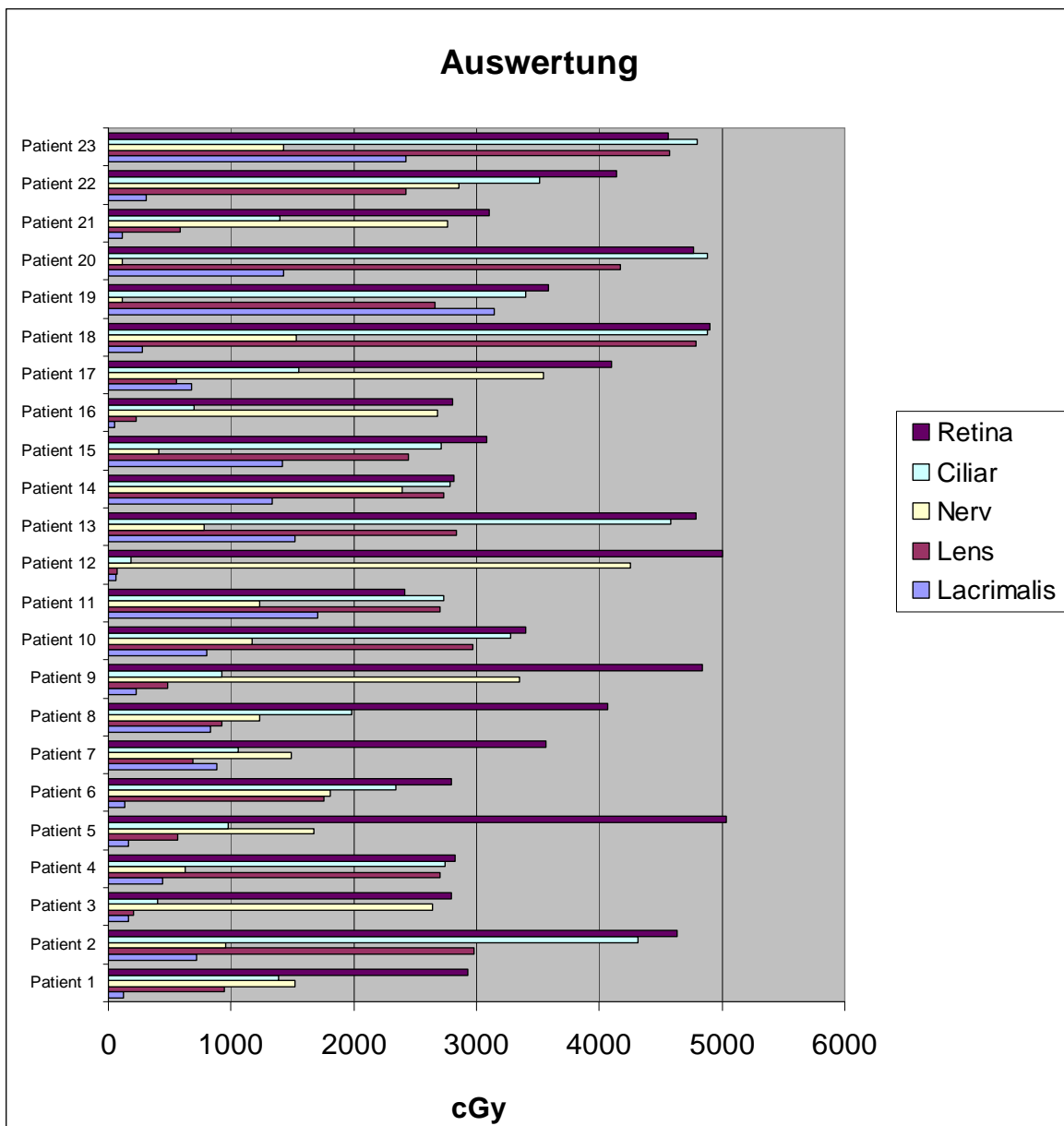


Abbildung 30 - Auswertung Risikoorgane
Dosis in cGy auf der Abszisse.

4 Diskussion:

Die stereotaktische Photonen-Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen hat sich als problemlos durchführbar und im Ergebnis bezüglich Tumorkontrolle und Latenzzeit zwischen Therapie und systemischem Progress gegenüber der Enukleation des betroffenen Auges als gleichwertige Methode erwiesen. Eine Verlängerung des progredienzfreen Intervalls lässt sich derzeit noch nicht durch adjuvante Therapien realisieren [6, 9, 15, 22]. Ebenso vergleichbar ist die Therapie mit den Modalitäten der Protonen-Radiatio und der Brachytherapie [1, 10, 18, 25], allerdings werden gerade im Bereich der Brachytherapie kleinere Tumoren als bei der Photonenstereotaxie therapiert. Die Photonenstereotaxie bietet gegenüber der Brachytherapie die Möglichkeit, wenig invasiv und auch Tumoren größerer Dicke und Ausdehnung sicher zu behandeln.

Das Nebenwirkungsspektrum und dessen Ausdehnung zeigten sich den übrigen organerhaltenden Techniken vergleichbar [5, 8, 15, 25].

Verglichen mit perioperativen Komplikationen bei der reinen Enukleation sind die Nebenwirkungen der Stereotaxie begrenzt [9].

Die Durchführung der Stereotaxie als fraktionierte Therapie wird derzeit erwogen, um mögliche schwerwiegendere Komplikationen nach Radiatio zu minimieren.

Als am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung der Therapie zeigte sich in dieser Arbeit eine Retinopathie gefolgt von Sekundärglaukomen und vereinzelt Glaskörperblutungen, wie dies auch in der Literatur beschrieben ist [6, 15]. Die Behandlung der häufigsten Nebenwirkungen wie der Retinopathie stellt sich in ihrer Durchführung schwierig dar [26].

Eine Streuung von Tumorzellen nach einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung und eine damit verbundene frühe Metastasierung konnte in Versuchen anderer Gruppen nicht gezeigt werden [23].

Es wurden aus der hier evaluierten Kohorte lediglich bei 3 Patienten sekundäre

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Enukleationen oder Endoresektionen auf Grund von mangelnder Tumorkontrolle oder Verdacht auf Progress durchgeführt. Auch wird die lokale Kontrolle der Erkrankung anderen Methoden als gleichwertig bewertet.

Im Hinblick auf die Länge des progredienzfreen Intervalls zeigte sich eine gute Kontrolle der Erkrankung bei sekundärer Endoresektion nach vorangegangener Stereotaxie. Daher sollte vor allem bei Patienten mit großen Tumoren und zu erwartend hoher Risikoorganbelastung die Möglichkeit der sekundären Endoresektion des Aderhautmelanoms erwogen werden, um eine Reduktion des Risikos für einen systemischen Progress zu erreichen. Zu berücksichtigen gilt in dieser Arbeit, dass die Patienten mit geplanter Endoresektion nach Stereotaxie ausnahmslos Tumoren großer Ausdehnung und Dicke aufwiesen.

Ein lokaler Tumorprogress nach Enukleation oder Endoresektion zeigte sich bei lediglich einem Patienten. Durch gezielte Endoresektion konnte bei 1 Patienten eine Restsehfähigkeit des Auges erhalten werden, die sich in weiteren Kontrollen auch als konstant erwies. Ein Rezidiv der Erkrankung trat während der Dauer der dokumentierten Nachbeobachtung nicht auf.

Eine Abschätzung einer möglichen Visusverschlechterung durch diese Therapie sollte vorab erfolgen, um eine Nutzenabschätzung treffen zu können. Hierbei spielen sowohl Lokalisation, Größe als auch Tiefenausdehnung des Tumors eine Rolle. Es gelang jedoch bei der Mehrzahl der Patienten eine Restsehfähigkeit zu erhalten.

Weitere, längerfristige Beobachtungen des Patientenkollektivs müssen jedoch erst zeigen, ob sowohl die Restsehfähigkeit als auch die Stärke der Nebenwirkungen mit Verlauf der Nachbeobachtungszeit weiteren Veränderungen unterworfen sind, die das Ergebnis der Therapie maßgeblich verändern.

Die genauere Betrachtung der Dosisverteilung im Bereich der Risikoorgane ergab im Vergleich der Medianwerte keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Patienten mit Nebenwirkungen und den Patienten ohne Nebenwirkungen innerhalb diesen kritischen Kollektivs.

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Die genaue Auswertung der Risikoorganbelastung der 5 konturierten Risikoorgane ergab, dass die Isodosenverteilung, ob auf die 50%-Isodose oder die 90%-Isodose dosiert wurde, keinen Einfluss auf die nachfolgende Tumorkontrolle und die entstandenen Nebenwirkungen hatte. Sowohl die Medianwerte der Dosen als auch die Maximalwerte variierten bei den Patienten stark und zeigten sich durch die Isodosenverteilung nicht beeinflusst. Prinzipiell ergaben sich bei der Auswertung der Risikoorganbelastungen große Unterschiede in der jeweiligen medianen und maximalen Dosis, die auf das Organ einwirkte. Diese Unterschiede lassen sich in der Regel durch die unterschiedliche Durchführung der Radiatio im Sinne der Aufteilung der Radiatio in verschiedene Bögen, sowie durch die unterschiedliche Lage der Tumoren im Bereich der Aderhaut erklären. Durch die Umrechnung der Tabellen von Dosis pro Volumen auf Dosis pro Volumenprozent konnte die Vergleichbarkeit bei unterschiedlichen Organgrößen gewährleistet werden, so dass sich Unterschiede in der Dosisverteilung lediglich durch eine andere Bestrahlungstechnik durch Aufteilung der Bögen während der Einzeiradiatio ergeben. Umso mehr überraschen die großen Abweichungen in der Höchstdosis bei einzelnen Risikoorganen der unterschiedlichen Patienten, da die Enddosis tumorumschliessend für alle Patienten mit 25 Gy festgesetzt und im Rahmen der Radiatio auch erreicht wurde. Dabei wurden im Tumor selbst jedoch deutlich höhere Dosen erzielt. Zu berücksichtigen gilt allerdings, dass die angesetzten 25 Gy tumorumschliessend auf unterschiedliche Isodosen dosiert, der Sicherheitssaum um den Tumor wurde jedoch für alle Patienten gleich gewählt wurden. Wie oben erwähnt, spiegelt jedoch die Isodosenverteilung am Tumor kein Korrelat zur Risikoorganbelastung wider.

Die Betrachtung der Kurven für die jeweiligen Mittelwerte aller Messpunkt sowie für die Maximalwerte der Messpunkte zeigte einen vergleichbaren Kurvenverlauf, so dass aus der Mittelwerterstellung pro Messpunkt keine Verfälschung der Ergebnisse entsteht. Dies lässt sich aus dem Vergleich von Abbildung 15 und 16 sowie aus dem Vergleich der Abbildung 19 und 20 herauslesen.

Bei der Einzelauswertung der Risikoorgane ergab sich für die Retina eine starke

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Variationsbreite der Maximalwerte, die unter Radiatio erreicht wurden. Die Kenntlichmachung der Patienten mit der Nebenwirkung Retinopathie erleichterte den Überblick über die Daten. Die Überprüfung der Dosis pro Organvolumen ergab jedoch für diese Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Retinopathie bei den Messpunkten D40, D70 und D90 keine erhöhte Dosis pro Volumen. Dies deutet an, dass die Retinopathie als Nebenwirkung nicht an die Belastung eines definierten Organvolumens gebunden ist und somit für das Organvolumen aus den vorliegenden Daten kein Schwellenwert belegt werden kann.

Betrachtet man hingegen die Maximalwerte für die Dosis an der Retina, so zeigt sich, dass die Patienten mit einer manifesten Retinopathie oder, wie im Einzelfall in der Grafik gezeigt, mit einer Hämorrhagie am Augenhintergrund hohe maximale Dosiswerte zeigten. Unter einer Maximaldosis an der Retina von 28 Gy traten keine Retinopathien auf, wie in Abbildung 14 gezeigt. Die kleinste Maximaldosis des gesamten Kollektivs an der Retina lag jedoch bei 24 Gy, so dass die Aussage relativiert betrachtet werden muß. Bei der Auswertung der Dosisverlaufskurven für die Retina nach Volumen pro Dosis fällt auf, dass einzelne betroffene Patienten bei einer Dosis von 30 Gy Organvolumina bis zu 40% aufwiesen, andere betroffene Patienten erreichten diese Volumina jedoch nicht, wohingegen Patienten ohne Retinopathie mit 28% vergleichbar hohe Volumina aufwiesen. Daraus kann gemutmaßt werden, dass eine Kombination aus hoher Dosis und hohem Volumen in Bezug auf die Retina eher mit der Nebenwirkung Retinopathie vergesellschaftet werden kann, eine belegbarer Schwellenwert für Dosis oder Quotient aus Dosis und Organvolumen ließ sich jedoch für die Retina nicht ableiten.

Ähnliche Ergebnisse für die Suche nach Schwellenwerten lassen sich für die Augenlinse ablesen. Patienten, die im Verlauf nach der Radiatio eine Komplikation an der Augenlinse entwickelten, wiesen durchweg hohe Maximalwerte für die Dosis am Organ auf, unterhalb einer Gesamtdosis von 27 Gy traten jedoch keine Nebenwirkungen im Sinne einer Glaskörperblutung auf (Abbildung 18). Bei der Auswertung zeigten sich am Messpunkt V20 für oberhalb von 20 Gy Dosis Organvolumina von 88% bis 4% für Patienten mit relevanten Nebenwirkungen im

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Bereich der Augenlinse, so dass eine Korrelation mit dem Organvolumen nicht zu einer Risikoabschätzung für Nebenwirkungen dienen kann. Eine Begrenzung der Gesamtdosis auf unter 27 Gy scheint jedoch Nebenwirkungen am Glaskörper vermindern zu können.

Die Dosis von mehr als 27 Gy könnte in der Betrachtung der Daten eher einen Schwellenwert für die Entstehung von Nebenwirkungen an der Hornhaut andeuten, da alle Patienten mit Nebenwirkungen im Sinne einer Hämatokornea oder einer Glaskörperblutung oder einer Keratitis die Dosis von 27 Gy überschritten. Allerdings zeigten sich in der Auswertung ebenfalls 2 Patienten, die bei niedriger Maximaldosis und geringem Organvolumen im Laufe der Nachsorge eine Katarakt entwickelten. Für die Nebenwirkung der Keratitis und der Glaskörperblutung ließe sich aus diesem Kollektiv eine Schwelle von 27 Gy als Risikoorganbelastung interpretieren, dies ist jedoch in Hinblick auf die Höhe dieser Dosis in Einzeitapplikation aus allgemein strahlenbiologischen Überlegungen nicht sinnvoll denkbar.

Eindeutigere Aussagen ergeben die Auswertungen in Bezug auf den Ziliarkörper. Hier weisen alle bis auf 1 Patienten mit Nebenwirkungen im Sinne einer Keratitis, einer Glaskörperblutung oder eines Glaukoms Maximalwerte der Dosis über 25 Gy im Risikoorgan auf.

Bei der Auswertung der V20 für 20 Gy ergaben sich ebenfalls hohe Organvolumina bis zu 66%. Dies deutet auf eine Verbindung zwischen Organvolumen und Maximaldosis am Risikoorgan hin, eine definitive Schwelle für das Volumen oder die Dosis lassen sich jedoch nicht konkretisieren.

Auffällig in der Betrachtung der Daten ist ebenfalls, dass 2 Patienten mit Retinopathie ebenfalls hohe Maximaldosen und hohe Organvolumina aufwiesen, ohne eine Nebenwirkung an der Kornea direkt zu entwickeln. Dies legt jedoch die Vermutung nahe, dass eine erhöhte Belastung des Ziliarapparates auch mit einem erhöhten Risiko für eine Retinopathie vergesellschaftet sein kann. Im Hinblick auf das kleine Patientenkollektiv lässt sich jedoch keine eindeutige Aussage hierzu treffen. Daher kann dies lediglich als Arbeitshypothese für die Auswertung eines größeren Patientenkollektivs dienen. Ein Patient musste sich früh nach der Bestrahlung auf Grund einer Glaskörperblutung einer Enukleation unterziehen.

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Auch er wies hohe Volumen- und Dosiswerte am Ziliarapparat auf, sodass eine relevante Nebenwirkung durch diese hohen Werte angenommen werden könnte. Im Bereich des Sehnervs wiesen sowohl Patienten mit niedrigen Maximaldosen als auch ein Patient mit hoher Maximaldosis Nebenwirkungen im Sinne einer Optikopathie auf. Die bei einem Patienten mit Retinopathie nachgewiesene hohe Maximaldosis kann auch Ursache für die Retinopathie sein; zwei weitere Patienten wiesen neben einer Retinopathie auch ein ausgeprägtes Makulaödem oder eine Optikopathie nach Radiatio auf. Eine Betrachtung der Werte ergab für beide Patienten zwar niedrige Maximaldosiswerte, jedoch einen frühen Anstieg der Dosis pro Volumen mit einem Plateau-artigen Verlauf der Dosis bis zur Höchstdosis. Somit kann auch die schnelle Dosiserhöhung bei größerem Organvolumen als Risikoschwelle betrachtet werden.

Die Auswertung der Tränendrüse ergab keine weiteren Erkenntnisse für die Risikoabschätzung. Ein Patient mit Retinopathie wies eine hohe Maximaldosis auf, eine Korrelation zwischen diesem Befund und der Retinopathie ist zwar nicht sicher möglich, ein Zusammenhang ist aber ebenso wenig auszuschliessen. Ein Patient mit Keratopathie wies ebenfalls eine hohe Maximaldosis sowie im Bereich der V15 für 15 Gy und im Bereich der V20 für 20 Gy Volumina von 52% und 30%, sodass über eine Belastung der Kornea sowohl durch die Dosis an der Tränendrüse als auch durch das hohe durchstrahlte Volumen denken lässt, im Bereich der anderen Organe wies der Patient gegenüber den anderen Patienten keine erhöhten Maximalwerte auf.

Die Nebenwirkung eines trockenen Auges, wie in anderen Arbeiten beschrieben, ließ sich aus dem hier ausgewerteten Patientenkollektiv nicht erheben. Die von anderen Gruppen im Bereich der Tränendrüse angegebene Radiosensitivität für Dosen über 10 Gy [16] ließ sich im vorliegenden Kollektiv nicht nachweisen.

Betrachtet man nun Abbildung 30 mit der Zusammenstellung aller Patienten und Risikoorgane im Überblick, so fällt auf, dass Patienten mit der häufig vorkommenden Nebenwirkung Retinopathie oft hohe Maximaldosiswerte an der Retina aufwiesen, aber auch im Bereich anderer Organe zum Teil hohe Maximaldosiswerte zeigten. Dies legt den Schluss nahe, dass die Nebenwirkung

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Retinopathie sowohl mit einer hohen Maximaldosis größer als 20 Gy als auch mit einer insgesamt größeren Dosis für andere Organe wie z.B. den Ziliarkörper oder den Sehnerv vergesellschaftet ist. Eine klare Grenze für Dosis und durchstrahltes Organvolumen zu finden, stellt sich jedoch schwierig dar, da vor allem die Tumorlage und Größe die Belastung für die Retina signifikant mitbestimmen.

Im Bereich der Augenlinse und des Ziliarkörpers zeigt sich die Beziehung zwischen bestrahltem Organvolumen und Dosis deutlicher. Hier lassen sich für Dosen über 20 Gy in Kombination mit Organvolumina von mehr als 20% deutliche Nebenwirkungen abgrenzen und damit eine Empfehlung zur Dosisbeschränkung an der Linse auf unter 20 Gy und am Ziliarkörper von 20 Gy auf weniger als 25% des Organvolumens treffen.

Inwieweit diese Grenzen bei der Radiatio einzuhalten sind, ohne einen Dosiskompromiss am Primärtumor einzugehen, muss im Einzelfall geklärt werden. Beispielsweise könnte durch geringere Sicherheitssäume um den Tumor bei noch exakterer Bestrahlung und Bestrahlungsplanung die Dosis im Tumor erhöht und im Bereich der Risikoorgane gleichzeitig gesenkt werden.

Eine weitere Möglichkeit der Radiatio ist die in der Literatur beschriebene Intensitätsmodulierte Radiotherapie, kurz IMRT, die durch Modulation der Fluenz in der Einstrahlrichtung eine weitere Schonung von Risikoorganen ermöglichen und in Verbindung mit einer exakteren Planung der Radiatio zu einer Senkung der Dosis an den Risikoorganen beitragen könnte. Die Effektivität der Radiatio in IMRT-Technik konnte bereits bei der Behandlung von cerebralen Metastasen bewiesen werden [12, 24]. Auch wird in anderen Arbeitsgruppen eine Fraktionierung der Radiatio durchgeführt und in ihrer Nebenwirkungscharakteristik als gleichwertig beschrieben [6]. Die lokale Kontrolle der Erkrankung ist mit den hier präsentierten Daten vergleichbar.

Der Sehnerv stellte sich in dem untersuchten Kollektiv insgesamt als wenig sensibel für Nebenwirkungen auch bei Bestrahlungsdosen oberhalb von 10 Gy heraus, wie in Abbildung 25 gezeigt. Erst die Überschreitung dieser Dosis am Nerv sorgte im beobachteten Patientenkollektiv bei 2 Patienten für eine Optikopathie, die beiden anderen Patienten mit Nebenwirkungen im Bereich des Sehnervs

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

wiesen zusätzlich eine Retinopathie auf, so dass es in beiden Fällen zu einer Kombination aus zwei Nebenwirkungen kam und damit ein kausaler Zusammenhang zwischen Organdosis, Volumen und Nebenwirkung nicht sicher zu beweisen ist.

Generell ergibt sich aus den dargestellten Abbildungen 25 und 26 eine recht homogene Maximaldosierung im Bereich der Retina und der Linse, größere Schwankungen ergeben sich für die Tränendrüse und den Ziliarkörper, wohingegen der Nerv homogen abgebildet ist.

Die geringeren Dosen und variableren Verteilungsmuster der Belastung für die anderen Organe sind als Varianz auf Grund der unterschiedlichen Einstrahlrichtungen zu sehen und zu interpretieren und stellen somit keinen beweisenden Faktor für Unterschiede zwischen den von den Patienten erfahrenen Nebenwirkungen dar. Im Rahmen dieser Auswertung wurden auch andere Faktoren als die Dosis am Risikoorgan und das durchstrahlte Volumen in Betracht gezogen. Neun der 23 Patienten erhielten kurz nach der Einzeiltradio des Aderhautmelanoms eine Endoresektion des Primärtumors im Rahmen des angestrebten Behandlungskonzeptes. Die Nebenwirkungen wurden für diese Patienten in gleicher Weise erhoben wie für die Patienten ohne Resektion. Im Vergleich stellten sich bezüglich der Nebenwirkungshäufigkeit und Ausprägung keine Unterschiede im Beobachtungszeitraum heraus.

Zu berücksichtigen gilt allerdings, dass bei allen neun Patienten hohe Tumorumfänge und Tumordicken vorlagen.

Die Endoresektion des Primärtumors konnte in dem untersuchten Kollektiv zu erwartenden Nebenwirkungen im Krankheitsverlauf nicht reduzieren und auch das Auftreten entfernter Metastasen nicht beeinflussen. Die Patienten, die Tumorumfänge über 800 mm³ aufwiesen und eine Endoresektion nach Radiotherapie erhielten, zeigten seltener Nebenwirkungen am betroffenen Auge, obwohl höhere Maximaldosen im Bereich der Risikoorgane bei diesen Patienten festzustellen waren.

Die Prognose der Erkrankung zeigte sich im beobachteten Kollektiv unverändert. Als Salvage-Methode bei einem Wiederauftreten der Erkrankung stellte jedoch die Kombination aus Gamma-Knife-Stereotaxie und Endoresektion bei großen Tumoren

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

eine wirksame Methode zur Behandlung dar [21].

Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied der Befunde und Nebenwirkungen aus der Prominenz des Tumors im Bereich der Retina. Ein höheres Nebenwirkungsrisiko für prominentere Tumoren ließ sich nicht nachweisen, zu berücksichtigen gilt jedoch auch hier, dass Patienten mit prominenteren Tumoren auf Grund größerer Tumoren in 9 Fällen nach erfolgter Stereotaxie endoreseziert wurden. Der Vergleich der untersuchten Tumorumfänge ergab in den vorliegenden Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten und kann somit im vorliegenden Kollektiv nicht als Faktor für die Entstehung von Nebenwirkungen bei Radiatio des Aderhautmelanoms herangezogen werden. Auch das Alter der Patienten im vorliegenden Kollektiv stellte keinen signifikanten Faktor für die Entstehung von Nebenwirkungen dar oder die Durchführung der Therapie dar.

Es lassen sich auch anhand von homogenen Maximaldosen von 27,1 Gy bis 44,6 Gy nicht unbedingt Relationen zu Nebenwirkungen aufstellen. Ein Patient mit insgesamt moderat hohen Maximaldosen an allen untersuchten Risikoorganen stellte sich kurz nach Radiatio und Endoresektion zur Enukleation des betroffenen Auges auf Grund ausgeprägter Nebenwirkungen vor. Signifikant waren in diesem Fall lediglich hohe durchstrahlte Volumina im Bereich des Ziliarkörpers und vor allem der Augenlinse.

Prinzipiell könnten Abweichungen in der Strahlanwendung möglich sein. Eine korrekte Applikation wurde vorausgesetzt. Die korrekte Applikation der Strahlentherapie wurde durch den anwesenden Medizinphysiker und Arzt zu jeder Zeit kontrolliert. Andere Systeme der Überwachung sind derzeit in Erprobung [4, 14, 19, 27].

Um die Daten-Basis zu erweitern, ist die Einbeziehung von weiteren Patienten in die Auswertung notwendig, um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu erzielen.

5 Schlussfolgerung

Bei der Betrachtung der gewonnenen Daten der Arbeit fällt auf, dass sich die zu Beginn der Auswertung aufgestellte Hypothese anhand der Messung von Risikoorganbelastungen auf die entstehenden Nebenwirkungen Rückschlüsse ziehen zu können, nicht bestätigen lässt. Auch die Auswertung der Tumorprominenz und die Vergleiche der Isodosenverteilungen lassen keine Rückschlüsse auf zu erwartende Nebenwirkungen zu.

Insgesamt gestaltet sich die Korrelation zwischen Organbelastung und entstandenen Nebenwirkungen als schwierig. Ergebnisse und daraus resultierende Grenzwerte für Dosis und durchstrahltes Volumen lassen sich nur bedingt definieren. Durch eine Vergrößerung des Patientenkollektivs könnte eine Generierung statistisch aussagekräftigerer Daten möglich sein.

Die Nebenwirkungscharakteristika der Einzeitradiatio beim Aderhautmelanom müssen insgesamt als multifaktorielles Geschehen gewertet werden, da einzelne Faktoren wie die maximale Belastung einzelner Risikoorgane oder die Größe des durchstrahlten Volumens sowie das Organvolumen selbst in diesem Kollektiv von Patienten keine sicheren Daten zur Abschätzung des Risikos für Nebenwirkungen liefern können.

Vielmehr lassen sich aus den vorhandenen Daten Empfehlungen z.B. zur Schonung der Linse und des Ziliarkörpers im Sinne einer Dosisbegrenzung auf 20 Gy und einer Begrenzung des durchstrahlten Volumens auf unter 25 % ableiten, weitere Empfehlungen fallen anhand der vorliegenden Daten jedoch schwer. Die Nebenwirkungscharakteristika des Kollektivs zeigten sich im Hinblick auf die applizierten Maximaldosen an den Risikoorganen als nicht homogen genug, um definitive Aussagen über Dosisgrenzwerte treffen zu können.

Im Bereich der Retina lässt sich die Begrenzung der Dosis oder des durchstrahlten Volumens schwerer definieren. Generell wird der Behandlungserfolg der Einzeitradiatio beim Aderhautmelanom durch eine in der Regel hohe Gesamtdosis an der Retina und dem damit verbundenen Risiko von Nebenwirkungen erkauft, eine Einschränkung der Dosis scheint jedoch anhand dieser Daten nicht notwendig, zumal sie den Behandlungserfolg kompromittieren könnte. Eine

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Beschränkung der Dosis am Ziliarkörper scheint nach Auswertung der Daten des vorliegenden Kollektivs eher durch eine kumulative Senkung der Belastung an der Retina zu einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen zu führen, da fast alle Patienten mit Retinopathie vergleichbar hohe Dosen an Ziliarkörper und Retina aufwiesen, und eine Schonung des Ziliarkörpers durch Variation der Einstrahlrichtungen ermöglicht werden kann.

Eine Risikoabschätzung für das Entstehen von Nebenwirkungen durch eine spezifische Organbelastung und die Identifikation von Schwellendosen scheint insgesamt aus den vorhandenen Daten nicht sicher möglich.

Im vorhandenen Kollektiv der Patienten veränderten die Faktoren Tumoralage und Tumolvolumen weder die Prognose der Erkrankung noch die durchstrahlten Volumina oder Organdosen in signifikanter Weise, sodass die Vergleichbarkeit der Daten für die Auswertung gewährleistet blieb.

Bei hohen Tumolvolumina können die Patienten von einer Endoresektion des Tumors nach erfolgter Bestrahlung zu profitieren, um Nebenwirkungen zu reduzieren und das Rückfall- oder systemische Progressrisiko zu senken, wie auch in der Literatur belegt [21].

Als Ausblick für die Zukunft bleibt die Etablierung neuer Planungsmethoden, die eine Dosisabschätzung für die Risikoorgane Retina, Ziliarkörper, Augenlinse, Sehnerv und Tränendrüse noch exakter möglich machen und damit insgesamt das Risiko für Nebenwirkungen der Radiatio besser kalkulierbar machen.

Ebenso sollte die Fixation des Patienten während der Radiatio um neue, weniger invasive Methoden wie z.B. das Anfertigen thermoelastischer Masken erweitert und erprobt werden, wobei sowohl die Lagerungsgenauigkeit als auch die Möglichkeit der visuellen Fixierung für den Patienten zur Reduktion der Augenbewegung gewährleistet sein müssen [4, 14, 19, 27].

Auch wird in anderen Arbeitsgruppen eine Fraktionierung der Radiatio durchgeführt und in ihrer Nebenwirkungscharakteristik als gleichwertig beschrieben [6]. Die lokale Kontrolle der Erkrankung ist mit den hier präsentierten Daten vergleichbar.

Abschliessend bleibt festzustellen, dass die Therapie des Aderhautmelanoms

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

mittels Strahlentherapie, sowohl in Form der Protonen-Therapie als auch in Form der stereotaktischen Bestrahlung am Linearbeschleuniger viele Möglichkeiten für weitergehende Forschungen zur Optimierung der Bestrahlungstechnik und damit auch zur Verbesserung der klinischen Resultate und zur Reduzierung der Nebenwirkungen der Behandlung bereithält.

6 Literaturverzeichnis

1. Aziz, S., Taylor, A., McConnachie, A., et al: Proton beam radiotherapy in the management of uveal melanoma: Clinical experience in Scotland. *Clin. Ophthalmol.* 2009; **3**:49-55
2. Bamberg, M., Molls, M., Sack, H.: Aderhautmelanome. *Radioonkologie* 2004; 1.Auflage: 522-3
3. Buchgeister M, Grisanti S, Süsskind D, Bamberg M, Paulsen F.: A new fixation aid for the radiotherapy of eye tumors. *Med. Phys* 2007, **34**(12):4649-53
4. Daftari, I. K., Petti, PL., Larson, DA., et al: A noninvasive eye fixation monitoring system for CyberKnife radiotherapy of choroidea and orbital tumors. *Med. Phys.* 2009 Mar; **36**(3): 719-24
5. Damato, B et al: Developements in the management of uveal melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol.*, 2004 Dec; **32**(6):639-47
6. Dieckmann, K., Georg, D., Zehetmayer, M., et al: Stereotactic Photon Beam Irradiation of uveal melanoma: Indications and Experience at the University of Vienna since 1997. *Strahlenther. Onkol.* 2007; **183**(Sondernr.2):11-13
7. Egger, E., Zografos, L., Schalenbourg, A., et al: Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003 Mar; **55**(4): 867-80
8. Furdova, A., Strmen, P., Smarka, M.: Complications in patients with uveal melanoma after stereotactic radiosurgery and brachytherapy. *Bratisl Lek Listy.* 2005; **106**(12): 401-6
9. Ganbrelle, J., Grange, J.D., Devouassoux Shisheboran, M., et al: Survival after primary enucleation for choroideal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007 May; **245**(5): 657-63
10. Höcht, S., Stark, R., Seiler, F., et al: Proton or stereotactic photon irradiation for posterior uveal melanoma? A planning intercomparison. *Strahlenther. Onkol.* 2005 Dec; **181**(12): 783-8
11. Kaisermann, N., Kaisermann, I., Hendler, K., et al: Ruthenium-106 plaque brachytherapy for thick posterior uveal melanomas. *Br J. Ophthalmol.* 2009 Sep; **93**(9): 1167-71
12. Lawson, J.D., Wang, JZ., Nath, SK., et al: Intracranial application of IMRT based radiosurgery to treat multiple or large irregular lesions and verification of infra-red frameless localization system. *J. Neurooncol.* 2009 Aug 20 (Epub ahead)
13. Lohr, F., Wenz, F.: Tumoren der Orbita. *Strahlentherapie kompakt* 2007; 2.Auflage: 279-80
14. Mirabell, R., Caro, M., Weber, D.C., et al: Stereotactic radiotherapy for ocular melanoma: initial experience using closed eyes for ocular target immobilization. *Technol Cancer Res. Treat.* 2007 Oct; **6**(5): 413-7
15. Modorati, G., Miserocchi, E., Galli, L., et al: Gamma knife radiosurgery for

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

- uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol.* 2009 Jan; **93**(1): 40-4
16. Mossböck, G., Rauscher, T., Winkler, P., et al: Impact of dose rate on clinical course in uveal melanoma after brachytherapy with ruthenium. *Strahlenther. Onkol.* 2007; **183**:571-75
 17. Skleranekrose *Biol. Phys.* 2009 Jun 1; **74**(2): 497-502
 18. Odell, KR.: Review of Poster "Dosimetric comparison of gamma knife radiosurgery vs. 125I plaque brachytherapy in a cohort of choroideal melanomas". *Med. Dosim.* 2009; **34**(2): 107-9
 19. Petersch, B., Bogner, J., Dieckmann, K., Pötter, R., Georg, D.: Automatic real-time surveillance of eye position and gating for stereotactic radiotherapy of uveal melanoma. *Med Phys.* 2004 Dec; **31**(12): 3521-7
 20. Radin, PP., Lumbroso-Le Rouic, L., Levy-Gabriel, C., et al: Scleral necrosis after radiation therapy for uveal melanomas: report of 23 cases. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008 Dec; **246**(12): 1731-6
 21. Schilling, H., Bornfeld, N., Talies, S., et al: Endoresection of large uveal melanomas after pretreatment by single-dose stereotactic convergence irradiation with leksell gamma knife-first experience on 46 cases. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006 Jun; **223**(6): 513-20
 22. Schirmer, C.M., Chan, M., Migrano, J., et al: Dose de-escalation with gamma knife surgery in the treatment of choroideal melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009 Sep; **75**(1): 170-6
 23. Suesskind, D., Ulmer, A., Schiebel, U., et al: Circulating melanoma cells in peripheral blood of patients with uveal melanoma before and after different therapies and association with prognostic parameters: a pilot study. *Acta Ophthalmol.* 2001 Feb; **89**(1):17-24.
 24. Wang, S.J., Choi, M., Fuller, CD., et al: Intensity-modulated radiosurgery for patients with brain metastases: a mature outcome analysis. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007 Jun; **6**(3): 161-8
 25. Weber, D.C., Bogner, J., Verwey, J., et al: Proton beam radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanomas: A comparative study. *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005 Oct 1; **63**(2): 373-84
 26. Wen, J.C., McCannel, T.A.: Treatment of radiation radiotherapy following plaque brachytherapy for choroideal melanoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2009 May; **20**(3): 200-4
 27. Zehetmayer, M., Kitz, M., Menapace, R., et al: Suction attachment for stereotactic radiosurgery of intraocular malignancies. *Ophthalmologica* 1994; **208**(3):119-21

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - CT-Schnitt	14
Abbildung 2 – CT-Schnitt mit Dosisverteilung	15
Abbildung 3 - dreidimensionale Rekonstruktion	17
Abbildung 4 – Patient mit Stereotaxierung.....	19
Abbildung 5 – Fixationshilfe.....	21
Abbildung 6 – CT-Schnitte zur Lagekontrolle	22
3 Planungs-CTs in zeitlichen Abstand mit Dokumentation der Augenposition (Linse, Tumor) relativ zum Schädelknochen (damit direkte fixierte Verbindung zu Strahlenfokus)	22
Abbildung 7 – Schema der Augenmotilitätskontrolle	23
Abbildung 8 – Schema des Behandlungsaufbaus und der Blickkontrolle	25
Abbildung 9 – Darstellung der Einstellungs- und Behandlungsposition des Beschleunigers.....	25
Abbildung 10 - Dosisvolumenhistogramme	30
Abbildung 11. Nebenwirkungszahlen der Patienten	36
Abbildung 12 - Retina Maximaldosis.	39
Abbildung 13 – Retina Organvolumen 40%.....	40
Abbildung 14 - Nebenwirkungen an Retina	41
Abbildung 15 – Retina Mittelwerte	43
Abbildung 16 – Retina Maximalwerte	43
Abbildung 17 – Retina Maximalwerte mit Nebenwirkungen.....	44
Abbildung 18 - Maximaldosis Linse	45
Abbildung 19 –Linse Mittelwerte pro Dosispunkt.....	46
Abbildung 20 – Linse Maximalwerte pro Dosispunkt	47
Abbildung 21 – Linse Maximalwerte mit Nebenwirkungen	48
Abbildung 22 Maximaldosis Ziliarkörper	49

Stereotaktische Einzeitbestrahlung bei Aderhautmelanomen

Abbildung 23 – Ziliarkörper Mittelwerte	50
Abbildung 24 – Ziliarkörper Mittelwerte mit Nebenwirkungen.....	51
Abbildung 25 Maximaldosis Sehnerv.....	52
Abbildung 26 – Sehnerv Mittelwerte	53
Abbildung 27 –Sehnerv Mittelwerte mit Nebenwirkungen	54
Abbildung 28 - Maximaldosis Tränendrüse	55
Abbildung 29 – Tränendrüse Mittelwerte	56
Abbildung 30 - Auswertung Risikoorgane.....	58

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. M. Bamberg für die Bereitstellung des Themas sowie für die Unterstützung und Beratung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. M. Buchgeister und Herrn Dr. A. Mondry von der Abteilung Medizinische Physik der Radioonkologischen Klinik für die Hilfe im Umgang mit dem Unix-Planungssystem.

Ich danke Herrn Dr. F. Paulsen für die geduldige Betreuung bei der Ausarbeitung der Arbeit und die Beratung für die Ausformulierung der Daten.

Ich danke Herrn Prof. Dr. U. Bartz-Schmidt und seinen Mitarbeitern aus der Universitäts-Augenklinik, v.a. Frau Dr. D. Süßkind, sowie Herrn Dr. M. Partsch und Herrn Prof. Dr. S. Grisanti, für die Bereitstellung der Patienten-Nachsorgedaten. Darin eingeschlossen sei der Dank an die Kolleginnen und Kollegen der Augen- und der Hautklinik der Universität Tübingen, die in die klinische Nachsorge involviert waren.

Vor allem danke ich jedoch meiner Frau Nina, die mich während der gesamten Zeit immer bei meiner Arbeit unterstützt und zur Fertigstellung der Arbeit ermutigt hat.