

Stand und Zukunft der Protonentherapie okulärer Tumoren

Die Behandlung von Aderhautmelanomen und anderen Augentumoren ist eine große Herausforderung und wird seit Jahrzehnten an spezialisierten Zentren angeboten und wissenschaftlich evaluiert. Dabei hat sich die Protonentherapie international zu einer etablierten Methode der hochpräzisen Bestrahlungstechniken für das Auge entwickelt. In Deutschland ist das Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen am Universitätsklinikum Essen eines von insgesamt sechs Einrichtungen zur Behandlung mit Protonen. Prof. Beate Timmermann und Dr. Stefanie Schulze Schleithoff (Essen) stellen die Behandlung von okulären Tumoren und klinische Erfahrungen dar.

Augentumoren stellen in der Medizin sicherlich eine besondere Herausforderung dar. Erkrankungen und Therapie werden in hohem Maße davon bestimmt, dass sich der Tumor und wichtige, aber empfindliche funktionelle Strukturen auf engem Raum befinden. Bösartige Tumoren des Auges sind insgesamt mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 5/1.000.000 weltweit sehr selten (Singh et al. 2011). Die häufigsten unter ihnen sind die malignen Aderhautmelanome mit immerhin 500 bis 600 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Die meisten Erkrankungen werden im Lebensalter von 50 bis 60 Jahren entdeckt. Aderhautmelanome entstehen im Auge aus pigmentierten Zellen der Aderhaut, die sich unkontrolliert vermehren. Jede Therapie bedeutet dann eine schwierige Gradwanderung zwischen ausreichender Intensität und Schonung. Augentumoren würden unbehandelt aber nicht nur das Sehvermögen, sondern auch das Leben der Patienten bedrohen. Als Therapie kommt neben chirurgischen Verfahren auch eine Strahlentherapie in Betracht. Ziel der Strahlentherapie ist es dann, den Tumor zu zerstören, um damit eine weitere Ausbreitung zu verhindern und gleichzeitig möglichst das Auge und auch die Sehfähigkeit zu erhalten. Aufgrund der bereits angesprochenen, meist sehr engen Nachbarschaft von Tumor und empfindlichen Strukturen, wie zum Beispiel dem Sehnerv, ist diese Aufgabe jedoch oftmals schwer zu erreichen. Hierfür bietet die Bestrahlung mit Protonen, das heißt mit positiv geladenen Wasserstoff-Ionen, eine vielversprechende und bereits seit langem etablierte Möglichkeit, die Strahlen sehr präzise und gut steuerbar auf das Tumorgewebe zu richten und gleichzeitig die Chance zum Erhalt von Auge und Sehvermögen.

Entwicklung und Technik der Protonentherapie

Die Protonentherapie ist eine moderne, sehr präzise Form der Strahlentherapie, bei der im Gegensatz zur konventionellen Photonentherapie nicht hochenergetische elektromagnetische Wellen,

sondern geladene Wasserstoff-Ionen (Protonen) eingesetzt werden. Die Protonentherapie erlaubt eine räumlich besser begrenzte Bestrahlung im Vergleich zur konventionellen externen Strahlentherapie. Die Eindringtiefe der Protonenstrahlen kann nämlich durch die Auswahl unterschiedlicher Energien exakt definiert und gesteuert werden, so dass der Effekt der ionisierenden Strahlung der Protonen erst in der Tiefe des Tumorgewebes dort ihren Höhepunkt erreicht, wo die geladenen Teilchen vom Gewebe abgebremst werden und „stecken bleiben“ (Bragg-Peak) (Abb. 1). Somit lassen sich die typischerweise kanalartigen Durchstrahlungen des Körpers, wie sie bei der konventionellen Photonentherapie entstehen, vermeiden. Die fokussierte sowie gut steuerbare hohe Dosisabgabe der Protonen an den Tumor schont dabei das umgebende Gewebe in einem Ausmaß, das mit einer externen, konventionellen 3D-konformen Strahlung oder intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) nicht zu erreichen ist (Lomax et al. 1999). Hierdurch kann das Risiko für akute Nebenwirkungen und Spätfolgen nach der Behandlung reduziert werden.

Das Potenzial von Protonen in der Krebsbehandlung ist bereits seit über 70 Jahren bekannt. Der Physiker Robert Wilson von der Harvard University, Boston, war 1946 der erste, der aufgrund der einzigartigen physikalischen Eigenschaften von Protonen deren Einsatz im klinischen Umfeld vorschlug (Wilson 1946). Erste klinische Erfahrungen mit Protonen wurden in den 1950er Jahren gesammelt (Lawrence et al. 1958), wobei zunächst vor allem die technische Forschung und Entwicklung im Vordergrund stand und die Anwendung meist in physikalisch-technischen Forschungsanlagen erfolgte, abseits von Krankenhäusern. Erst 1991 entstand in Loma Linda, CA, USA, die erste rein medizinische, krankenhausbasierte Protonenanlage (Couttrakon et al. 1994). Heute sind weltweit ungefähr 70 Protonenanlagen zur Behandlung von Krebspatienten in Betrieb. Zusätzlich befinden sich 41 Anlagen in der Fertigstellung und 21 in der Planungsphase

(PTCOG 2018). Allein in Europa sind derzeit 21 Protonenanlagen in Betrieb. In Deutschland ist das Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen (WPE) am Universitätsklinikum Essen eines von insgesamt sechs Einrichtungen zur Behandlung mit Protonen. Weltweit wurden bisher mehr als 150.000 Patienten mit Protonen behandelt (PTCOG 2018). Im Laufe der Zeit hat sich dabei die Protonentherapie deutlich weiterentwickelt und den Umfang ihres medizinischen Einsatzes erkennbar steigern können.

Behandlung von okulären Tumoren

Bis 1975 war die Chirurgie gewöhnlich mittels Enukleation, also der operativen Entfernung des Auges, die Therapie der Wahl für viele Tumoren des Auges. Heute ist die Strahlentherapie eine etablierte Alternative, wenn Lage und Größe der Augentumoren dieses zulassen. Hierfür kommt der Protonentherapie eine wichtige Bedeutung zu. Aufgrund der hohen Anforderung an die technische Ausstattung sowie an die Spezialisten verschiedener Disziplinen bei der Behandlung von Augentumoren, wird die Protonentherapie von Augentumoren lediglich an einigen, wenigen Zentren weltweit durchgeführt. Die Particle Therapy Cooperative Oncology Group (PTCOG) listet derzeit neun Zentren in sieben Ländern in Europa auf, die eine okuläre Protonentherapie durchführen. Die PTCOG registrierte dabei in den letzten drei Jahren durchschnittlich zirka 1.300 Patienten mit okulären Tumoren pro Jahr, die in europäischen Protonenanlagen mit Protonen behandelt wurden (PTCOG 2018).

Aderhautmelanom: Gerade beim Melanom des Augenhintergrundes hat sich die Behandlung mit Protonenstrahlen bereits vor Jahrzehnten sehr erfolgreich etabliert. Seit nunmehr 40 Jahren wird die Protonentherapie zur Behandlung des Aderhautmelanoms mit hervorragenden Ergebnissen bei vielen Patienten eingesetzt (Lane et al. 2015; Gragoudas et al. 1977). Zunächst wurden dabei häufig Dosierungen zwischen 60 und 70 Gray (Gy) in wenigen Sitzungen verwendet. Im weiteren Verlauf wurden dann üblicherweise eher Dosierungen im Bereich von 50 und 60 Gy eingesetzt (Verma und Mehta 2016). Für die Behandlung von Tumoren begrenzter Höhenausdehnung wurden teilweise auch radioaktive Applikatoren eingesetzt (Brachytherapie). Laut einer Stellungnahme der DEGRO zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland gelten Aderhautmelanome und Iris melanome, die für eine Brachytherapie mit Ruthenium- oder Jodapplikatoren oder eine stereotaktische Bestrahlung nicht geeignet sind, noch heute als anerkannte Standardindikationen für eine Protonentherapie (DEGRO 2015). Die Indikation für eine Protonentherapie wird oft bei größeren oder zum Beispiel auch bei nahe am Sehnerv gelegenen Tumoren gestellt. Entscheidend ist dabei die Untersuchung beziehungsweise Einschätzung des Ophthalmologen und eine interdisziplinäre Diskussion.

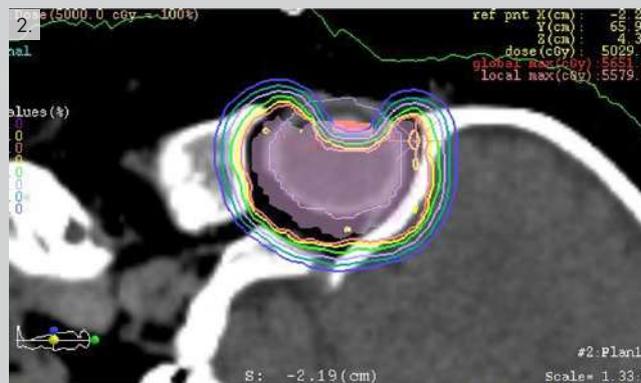
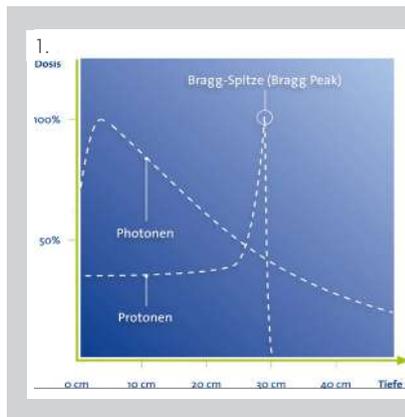


Abb. 1: Wirkung der Protonenstrahlen im Vergleich zu Photonenstrahlen. (Quelle: WPE)

Abb. 2: Dosisplan für eine Protonentherapie bei einem Kind mit Retinoblastom (unter bestmöglicher Schonung von Linse und anderem Normalgewebe). (Quelle: WPE)

Retinoblastom: In der Behandlung des Retinoblastoms, einem sehr seltenen Augentumor der Netzhaut bei Neugeborenen oder Kleinkindern, verhielt sich die Rolle der Strahlentherapie genau umgekehrt. Nachdem bereits mehr als ein Jahrhundert die Strahlentherapie der bevorzugte, augenerhaltende und zugleich sehr effektive Behandlungsansatz war (Cassady et al. 1969; Blach et al. 1996), ging in den letzten zwei Jahrzehnten die Anwendung der Strahlentherapie für das Retinoblastom deutlich zurück. Sie wurde teilweise durch Einführung anderer lokaler Maßnahmen, wie auch der lokalen Chemotherapie verdrängt. Hintergrund für diesen Wandel war die Sorge um strahleninduzierte Nebenwirkungen wie Zweitmalignome, die gerade bei Patienten mit Retinoblastomen gehäuft nach Strahlentherapie aufgetreten waren (Marees et al. 2009; Jairam et al. 2013; Temming et al. 2017). Heute wird vor allem noch bei fortgeschrittenen oder rezidierten Fällen auf die Strahlentherapie zurückgegriffen. Auch hier haben sich aber die Strahlentherapie-techniken im Laufe der Zeit weiterentwickelt und die Protonentherapie hat zunehmende Bedeutung erlangt. Heute kommen vor dem Hintergrund des sehr spezifischen Risikoprofils dieser Patienten bevorzugt gezielte, hochkonformale Techniken wie eben auch die Protonenbestrahlung für Retinoblastompatienten zum Einsatz (Lee et al. 2005; Krengli et al. 2005; Munier et al. 2008). Hierbei wird versucht, die Eigenschaften der Protonen für die Schonung benachbarter Strukturen zu nutzen, um Nebenwirkungen zu vermindern (Abb. 2).

Ablauf einer Protonentherapie am Augenhintergrund

Aufgrund der besonders hohen Anforderung an die Zielgenauigkeit der Behandlung des Auges sind die genaue Strahlabgabe, eine exakte Position des Patienten (und des Auges) sowie eine äußerst sorgfältige, präzise Bestrahlungsplanung von entscheidender Bedeutung. Die Augenanlagen zur Protonentherapie von Aderhautmelanomen haben dafür eine charakteristische technische Ausstattung (Abb. 3). Der Protonenbeschleuniger liefert möglichst eine relativ niedrige Energie um die 70 MeV für die optimale

Ansteuerung der relativ oberflächlich gelegenen Augentumoren. Der Strahl wird typischerweise aus einem nicht drehbaren horizontalen Strahlengang in den Therapieraum geführt. In dem Endstück des Strahlengangs befinden sich Streufohlen zur Strahlaufweitung, Modulatorräder zur Tiefenmodulation und eine Halterung für individuell gefertigte Kollimatoren, die den Strahl seitlich eingrenzen. Für die Patientenpositionierung gibt es einen beweglichen Stuhl mit einer Maskenhalterung. Die Blickrichtung des Auges kann mit einer Leuchtdiode definiert werden. Orthogonale Röntgensysteme und Kameras kontrollieren die Lage des Tumors und der Blickrichtung.

Der typische Ablauf der Planung und Behandlung beginnt mit der entsprechenden Diagnostik zur Lage und Ausbreitung des Tumors. Der Augenarzt führt dann eine operative Clipmarkierung der Tumorbasis durch, womit die Möglichkeit entsteht, den Tumor für die Protonentherapie im Röntgenbild abbilden zu können (Abb. 4). Die Position und die Ausdehnung des Tumors wird genau vermessen und eine Art Landkarte des Auges mit Abbildung des Tumors erstellt. Hieraus ergibt sich ein Augen- und Tumormodell, das für die Planung der Dosisverteilung und vor allem auch für die optimale Blickrichtung genutzt wird. Geachtet wird dabei darauf, den Strahl möglichst von den empfindlichen Strukturen wie Sehnerv, Papille, Augenlinse oder Makula fernzuhalten. Zur definierten und reproduzierbaren Stellung des Kopfes während der Therapie erfolgt die Anfertigung einer individuellen Gesichtsmaske, meist auch mit einem Kieferabdruck. Im Anschluss werden der Therapieplan und die Blickrichtung in einer Simulation mit Röntgenbildern geprüft und gegebenenfalls korrigiert. Die Protonenbestrahlung erfolgt an mehreren Tagen ambulant in sitzender Position. Die verordnete Behandlungsdosis für Aderhautmelanome wird international üblicherweise an vier aufeinanderfolgenden Bestrahlungstagen verabreicht, mit einer typischen Tagesdosis von ungefähr 15 Gy. Die Augenlider werden möglichst mit Lidhaltern aus dem Strahlenkanal gezogen, um eine unnötige Belastung des Lidapparates zu verhindern.

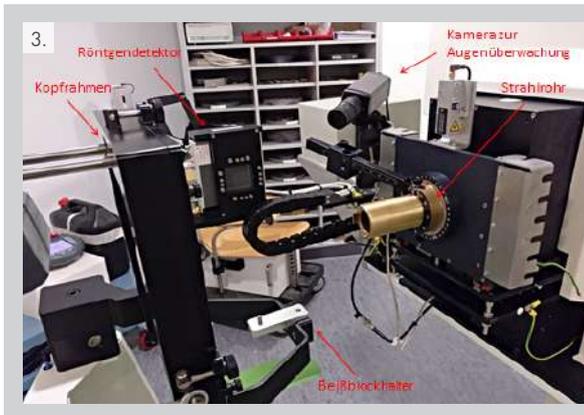


Abb. 3: Behandlungsplatz zur Bestrahlung von okulären Tumoren. (Quelle: WPE)

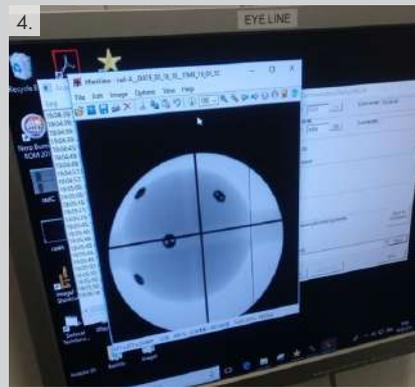


Abb. 4: Beispiel einer Röntgenbild-Simulation von Clip-Positionen im Planungssystem. (Quelle: WPE)

Klinische Erfahrungen

Dass die „ballistischen“ Eigenschaften die Protonentherapie für die Behandlung von Augentumoren besonders attraktiv machen, scheint deutlich. Aber auch in Hinblick auf die klinischen Ergebnisse konnte die Protonentherapie überzeugen.

Aderhautmelanome: Durch eine Protonentherapie konnten bei den meisten Patienten mit Tumoren des Augenhintergrundes sowohl die Augen als auch das Sehvermögen erhalten werden, natürlich aber immer in Abhängigkeit von der Tumorgroße. Dabei hat sich gezeigt, dass die Protonentherapie insbesondere bei großen und am hinteren Auge gelegenen Tumoren vorteilhaft ist, weil diese Tumorkalisation durch die Brachytherapie oft nicht gut erreichbar ist (Allen et al. 2012). Jedoch werden, wie bei der Brachytherapie, die besten Ergebnisse nach der Protonenbestrahlung bei kleineren Tumoren erzielt, die sich nicht in der Nähe der Sehscheibe und der Sehgrube befinden (Kamran et al. 2014; Damato et al. 2005; Mishra und Daftari 2016). Die Protonenbestrahlung hat sich mittlerweile als Goldstandard-Behandlung für okuläre Melanome etabliert (Mishra und Daftari 2016). Nach der Bestrahlung von Aderhautmelanomen wurden lokale Tumorkontrollraten von ≥ 95 Prozent nach fünf Jahren berichtet (Seibel et al. 2015), mit anhaltend hoher lokaler Kontrolle zwischen 94 bis 96 Prozent über zehn und sogar 15 Jahre (Mishra und Daftari 2016). Die Fünfjahresüberlebensrate liegt relativ konstant zwischen 70 und 85 Prozent, wobei sich neuere Daten tendenziell im oberen Bereich befinden. Die Lokalrezidivrate nach fünf Jahren wurde mit vier Prozent angegeben (Seibel et al. 2015). Das metastasenfrem Überleben nach einer Protonenbestrahlung von uvealen Melanomen lag verschiedenen Studien zufolge zwischen 80 und 90 Prozent (Dendale et al. 2006; Caujolle et al. 2010).

Natürlich hat eine hochdosierte Strahlentherapie auch Risiken, insbesondere bei Belastung der Netzhaut, der Linse, der Tränendrüse, des Sehnervs oder der äußeren Augenhülle (Lederhaut). So können als Komplikationen zum Beispiel eine Strahlenretinopathie,

eine so genannte Strahlenkatarakt (grauer Star), eine chronische Augentrockenheit, eine Strahlenoptikopathie oder eine Verdünnung der Lederhaut auftreten, die teilweise weiterer Behandlungsmaßnahmen bedürfen. Bei sehr großen Aderhautmelanomen sind die Möglichkeit einer Schonung der funktionellen Strukturen des Auges einerseits und die Tumorkontrolle andererseits eingeschränkt. Entsprechend ist das Risiko für Lokalrezidive und sekundäre Komplikationen erhöht. Diese sekundären Komplikationen wie die Strahlenretinopathie, eine Papillopathie und ein neovaskuläres Glaukom bergen auch das Risiko des Sehverlustes. Eine Protonentherapie-Langzeitstudie von Patienten mit gerade großen Aderhautmelanomen konnte den potenziellen Nutzen dieser Therapie dennoch bestätigen (Papakostas et al. 2017). Bei über 60 Prozent der Patienten konnte das Auge auch zehn Jahre nach Therapie erhalten werden, auch wenn nur ein Teil der Patienten langfristig eine ausreichende Sehkraft vorweisen konnte.

Andere Tumoren am Auge: Auch andere Tumoren am Auge wie beispielsweise orbitale Sarkome, Retinoblastome und Optikusgliome wurden und werden mit der Protonentherapie erfolgreich behandelt (Abb. 5). Bei Retinoblastomen stellt die Protonentherapie mittlerweile eine der besten, konformalen Bestrahlungsoptionen dar, die derzeit für fortgeschrittene Retinoblastome verfügbar sind. Langfristige Nachbeobachtungen von Retinoblastom-Patienten, die mit einer Protonentherapie behandelt wurden, zeigten, dass mit Protonen auch in fortgeschrittenen Fällen hohe lokale Kontrollraten mit erhaltener Sehkraft erreicht wurden. Behandlungsbedingte okuläre Nebenwirkungen waren selten, und bisher wurden keine strahlenassoziierten Malignome beobachtet (Mouw et al. 2014).

Auch bei der Behandlung von orbitalen Rhabdomyosarkomen zeigte sich die fraktionierte Protonentherapie der 3D-konformen Photonenbestrahlung überlegen (Yock et al. 2005). Dabei gewährleistete die Protonentherapie eine hervorragende Tumorabdeckung bei gleichzeitiger Reduzierung der Strahlendosis auf benachbarte



Abb. 5: Behandlung eines Kindes mit Retinoblastom an einer Protonenanlage in Narkose mit Kameraüberwachung der Blickrichtung und Lidhaltern. (Quelle: WPE)

normale Strukturen. Die Protonentherapie konnte so langfristige Nebenwirkungen reduzieren.

Fazit

Die Behandlung von Aderhautmelanomen und anderen Augentumoren ist eine große Herausforderung und wird seit Jahrzehnten an spezialisierten Zentren angeboten und wissenschaftlich evaluiert. Die Protonentherapie hat sich international zu einer etablierten Methode der hochpräzisen Bestrahlungstechniken für das Auge entwickelt. So ist die Bestrahlung mit Protonen eine erfolgreiche Methode zur Behandlung von Aderhautmelanomen, um hohe Überlebensraten, gute Tumorkontrollraten und den Erhalt der Sehschärfe zu erzielen. Das Ergebnis ist jedoch individuell sehr von der Tumorgröße und der Nähe zum Sehnerv und zur Sehgrube abhängig. Bei der Wahl der Behandlungstechnik sollte die Größe und die Lage des Tumors daher individuell Berücksichtigung finden. Im Vergleich zur Brachytherapie ist eine Protonentherapie eher für größere Tumoren geeignet, da die Dosisverteilung variabel auch an große Tumordicken angepasst werden kann und weiterhin homogen bleibt. Auch besonders dem Sehnerv nah gelegene, posteriore Tumoren können von einer Protonentherapie profitieren.

Die Indikationsstellung und die Anwendung der Protonentherapie erfordert dabei ein sehr spezifisches Fachwissen, viel Erfahrung und größte Sorgfalt, damit eine optimale lokale Tumorkontrolle, der Augenerhalt und langfristig eine gute Sehfunktion erreicht werden kann. Für eine Behandlung von Patienten mit Augentumoren ist ein interdisziplinäres Team von Spezialisten verschiedenster Fachgebiete wie Augenärzte, Radioonkologen und Physiker unabdingbar. So kann an spezialisierten Zentren wie dem Uniklinikum Essen ein optimal abgestimmtes, umfassendes Behandlungskonzept für den Patienten erstellt werden.

Ausblick

Auch zukünftig werden viele Patienten mit Augentumoren auf eine herausfordernde Versorgung an Augentumorzentren und Proto-

nenanlagen angewiesen sein. Hierfür wird es wichtig sein, moderne Protonenzentren, wie das Westdeutsche Protonentherapiezentrum Essen, so zu konfigurieren, dass sie neben den weit häufigeren tiefliegenden Tumoren auch ein optimales Angebot für Augentumoren leisten können. Die typischerweise an den neueren Zentren vorhandenen, vergleichsweise hohen Protonenenergien stellen dabei eine neue Herausforderung dar, da sie keine optimale Dosisverteilung für die oberflächlich gelegenen Augentumoren liefern wie die früheren, auf Augen spezialisierten Niedrigenergieanlagen. Daneben öffnen sich aber mit der zunehmenden Anzahl an klinikbasierten Protonenanlagen wertvolle Möglichkeiten, die Chancen der Interdisziplinarität an akademischen Einrichtungen – wie zum Beispiel dem Universitätsklinikum Essen – in vollem Umfang zu nutzen. Hierbei kann sich die Erforschung von multimodalen Therapiestrategien, einer multimodalen Diagnostik sowie Tumorbio-logie- und -genetik auch für die Augentumoren als äußerst wichtig erweisen. Beispielsweise ergeben sich interessante Möglichkeiten der bildgesteuerten Therapieplanung einschließlich der Nutzung von MRTs und CTs oder auch die Implementierung moderner Therapieplanungssysteme, wie sie zurzeit kaum in älteren Augenanlagen zu finden sind.

Biologisch lassen sich hoffentlich weitere Erkenntnisse zu optimierten Fraktionierungs- und Dosierungsschemata der externen Strahlentherapie gewinnen, die zurzeit eher auf historisch gewachsenen Gewohnheiten als auf wissenschaftlicher Evidenz beruhen. Forschungsbedarf besteht unzweifelhaft auch darin, Therapiestrategien zur Verminderung des Metastasierungsrisikos zu entwickeln. Veränderungen sind auch zu erwarten durch eine zunehmende Rolle, welche die Therapiefolgen und deren Auswirkungen auf die individuelle Lebensqualität heutzutage spielen. In diesem Zusammenhang wird die Optimierung von Maßnahmen zur Vermeidung oder Behandlung von Therapiekomplicationen eine große Bedeutung erlangen. Um langfristig ein hohes Niveau der Versorgung von Patienten mit Augentumoren zu gewährleisten, muss der zukünftige Fokus auf der interdisziplinären Entwicklung klinischer Protokolle, der systematischen Datenerfassung in onkologischen Informationssystemen und der Erarbeitung von Richtlinien zu Qualitätssicherung, Behandlung und Nachsorge durch spezialisierte Augentumorprogramme gerichtet sein.

Literatur auf Anfrage in der Redaktion und per AUGENSPIEGEL-App direkt abrufbar.

Prof. Beate Timmermann

Direktorin der Klinik für Partikeltherapie
Universitätsklinikum Essen

Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen
E-Mail. beate.timmermann@uk-essen.de