

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Belastungsfaktoren und Veränderungen der Lebensqualität im Rahmen
der Protonentherapie uvealer Melanome

Stress factors and changes in quality of life in the context of proton
therapy for uveal melanoma

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christopher Johannes Rabsahl

aus Sydney

Datum der Promotion: 25.11.2022

Erklärung:

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht:

Gollrad J, Rabsahl C, Riehardt AI, Heufelder J, Stroux A, Goerling U, Jousen A, Budach V, Boehmer D. Quality of life and treatment-related burdens during ocular proton therapy – a prospective trial of 131 patients with uveal melanoma. Radiation Oncology/eingereicht am: 05.02.2021.

Inhaltsverzeichnis:

1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS:	1
2	TABELLENVERZEICHNIS:	2
3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:	3
4	ABSTRAKT	4
4.1	DEUTSCH	4
4.2	ENGLISCH	6
5	EINLEITUNG	8
5.1	DAS UVEALE MELANOM	8
5.1.1	Epidemiologie.....	8
5.1.2	Ätiologie	8
5.1.3	Symptome	9
5.1.4	Diagnostik.....	9
5.1.5	Metastasierungsverhalten	10
5.1.6	TNM-Klassifikation.....	11
5.2	PRIMÄRTHERAPIE DES LOKALEN UVEALEN MELANOMS.....	11
5.2.1	Chirurgische Therapieverfahren	12
5.2.1.1	Enukleation.....	12
5.2.1.2	Lokale Resektion	13
5.2.2	Strahlentherapeutische Verfahren.....	13
5.2.2.1	Brachytherapie.....	13
5.2.2.2	Protonentherapie.....	14
5.2.2.3	Therapieablauf Protonentherapie.....	16
5.2.2.4	Stereotaktische Radiotherapie	19
5.3	THERAPIE BEI METASTASEN	19
5.4	LEBENSQUALITÄT	21
5.4.1	Definition Lebensqualität	21
5.4.2	Erfassung von Lebensqualität.....	21
5.4.3	Lebensqualität von Patienten mit uvealem Melanom.....	21
5.4.4	Einfluss der Primärtherapie auf die Lebensqualität.....	22
5.4.4.1	Brachytherapie und Enukleation	22
5.4.4.2	Protonentherapie.....	23
5.4.4.3	Stereotaktische Radiotherapie	24
5.4.4.4	Zusammenfassung der aktuellen Studienlage.....	25

6	ZIEL DER ARBEIT	26
7	PATIENTEN UND METHODEN.....	27
7.1	STUDIENCHARAKTERISTIKA UND ÜBERSICHT	27
7.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
7.1.2	Studienablauf.....	27
7.2	VERWENDETE FRAGEBÖGEN.....	29
7.2.1	EORTC QLQ-C30.....	29
7.2.2	EORTC QLQ-OPT30.....	30
7.2.3	„Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“	31
7.2.4	Generalized Anxiety Disorder 7	32
7.2.5	Fragebogen zur Erfassung soziodemographischer Daten.....	33
7.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	34
8	ERGEBNISSE	36
8.1	PATIENTENKOLLEKTIV.....	36
8.1.1	Rücklaufquote.....	38
8.1.2	Therapieablauf.....	38
8.1.3	Tumorcharakteristika der Population	39
8.1.3.1	TNM-Klassifikation.....	40
8.1.4	Soziodemographische Daten	41
8.1.5	Informationsstand bezüglich der Erkrankung.....	42
8.2	EORTC QLQ-C30	43
8.3	EORTC QLQ-OPT30.....	46
8.4	„PSYCHISCHE BELASTUNG IM RAHMEN DER THERAPIE“	47
8.5	GAD-7.....	48
8.6	SUBGRUPPENAUSWERTUNG	49
8.6.1	Geschlechterunterschiede	49
8.6.1.1	EORTC QLQ-C30.....	49
8.6.1.2	EORTC QLQ-OPT30.....	52
8.6.1.3	„Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“	55
8.6.1.4	GAD-7	56
8.6.2	Alter.....	57
8.6.2.1	EORTC QLQ-C30.....	57
8.6.2.2	EORTC QLQ-OPT30.....	58
8.6.2.3	„Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“	58
8.6.2.4	GAD-7	59
8.6.3	Soziodemographische Faktoren.....	59
8.6.3.1	Lebensqualität.....	59

8.6.3.2	„Emotionale Funktion“	59
8.6.4	Tumorcharakteristika	60
8.6.4.1	EORTC QLQ-C30	60
8.6.4.2	EORTC QLQ-OPT30	61
8.6.4.3	„Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“	63
8.6.4.4	GAD-7	63
8.6.5	Angstsymptome	63
8.6.5.1	EORTC QLQ-C30	63
8.6.5.2	EORTC QLQ-OPT30	64
9	DISKUSSION	66
9.1	LEBENSQUALITÄT	66
9.1.1	Lebensqualität im Vergleich zur Normbevölkerung	66
9.1.2	Prätherapeutische Lebensqualität	67
9.1.3	Lebensqualität im Therapieverlauf	68
9.2	EORTC QLQ-OPT30	70
9.2.1	Prätherapeutische Ergebnisse	70
9.2.2	Ergebnisse im Studienverlauf	72
9.3	ANGSTSYMPTOME UND EMOTIONALE BELASTUNG	74
9.3.1	„Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“	77
9.4	SUBGRUPPENAUSWERTUNG	78
9.4.1	Geschlecht	78
9.4.2	Alter	79
9.4.3	Soziodemographische Faktoren	81
9.4.4	Tumorcharakteristika	82
9.4.5	Angstsymptome und Lebensqualität	83
10	LIMITATIONEN DER ARBEIT	85
11	ZUSAMMENFASSUNG	87
12	LITERATURVERZEICHNIS	88
13	ANHANG	94
14	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	98
15	LEBENS LAUF	99
16	DANKSAGUNG	100
17	BESCHEINIGUNG STATISTIK	101

1 Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Patientenpositionierung auf dem Behandlungsstuhl	17
Abbildung 2: Optimierung der Blickrichtung des Auges für die Protonentherapie	18
Abbildung 3: Therapieschritte und Befragungszeitpunkte der Studie.....	28
Abbildung 4: Rekrutierungsablauf	37

2 Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Rücklaufquote der Fragebogen zu den Befragungszeitpunkten T0-T3	38
Tabelle 2: Tumorcharakteristika der Studienpopulation	40
Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Studienpopulation	41
Tabelle 4: Soziodemographische Daten der Studienpopulation	42
Tabelle 5: EORTC QLQ-C30	45
Tabelle 6: EORTC QLQ-OPT30	47
Tabelle 7: „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“	48
Tabelle 8: Kategoriale Auswertung GAD-7	49
Tabelle 9: Geschlechterunterschiede EORTC QLQ-C30	52
Tabelle 10: Geschlechterunterschiede EORTC QLQ-OPT30	54
Tabelle 11: Geschlechterunterschiede „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“	56
Tabelle 12: Geschlechterunterschiede Kategoriale Auswertung GAD-7	57
Tabelle 13: Korrelation Tumormaße und Items des EORTC QLQ-OPT30	62
Tabelle 14: Korrelation GAD-7-Summenscore und Lebensqualität sowie Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	64
Tabelle 15: Korrelation GAD-7 Summenscore und EORTC QLQ-OPT30	65
Tabelle 16: Vergleich prätherapeutische Ergebnisse des EORTC QLQ-C30	68
Tabelle 17: Vergleich prätherapeutische Ergebnisse des EORTC QLQ-OPT30	72

3 Abkürzungsverzeichnis:

AJCC	-	American Joint Committee on Cancer
BAP1	-	BRCA1 assoziiertes Protein-1
CNC	-	Computerized Numerical Control
EIF1AX	-	Eukaryotischer Translations-Initiationsfaktor 1A, X-chromosomal
EORTC	-	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACT	-	Functional Assessment of Cancer Therapy
GAD-7-	-	Generalized Anxiety Disorder 7
GNA11	-	Guanine-Nukleotid-bindendes-Protein (G-Protein), alpha 11
GNAQ	-	Guanine-Nukleotid-bindendes-Protein (G-Protein), q Polypeptid
HZB	-	Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie
HADS	-	Hospital Anxiety and Depression Scale
IQR	-	Interquartilbereich
MAPK	-	Mitogen-Aktivierte-Protein-Kinase
MW	-	Mittelwert
PA-F	-	Progredienzangst-Fragebogen
RBW	-	Relative biologische Wirksamkeit
r_s	-	Rangkorrelationskoeffizient Spearmans Rho
SD	-	Standardabweichung
SF3B1	-	Splicing-Faktor 3b, Untereinheit 1
TNM	-	Tumor-Node-Metastasen
UICC	-	Union Internationale Contre le Cancer

4 Abstrakt

4.1 Deutsch

„Belastungsfaktoren und Veränderungen der Lebensqualität im Rahmen der Protonentherapie uvealer Melanome“

Einleitung:

Das uveale Melanom ist der häufigste primär intraokuläre Tumor bei Erwachsenen. Zur Therapie des uvealen Melanoms ist die Protonentherapie als ein Verfahren der Strahlentherapie seit Jahren etabliert. Diese beinhaltet zwei wesentliche Therapieschritte: Zunächst werden in einer vorbereitenden Operation vier Tantal-Clips auf der Sklera des Auges platziert bevor in einem zweiten Schritt die eigentliche Bestrahlung durchgeführt werden kann. Die vorliegende Arbeit untersucht erstmalig detailliert die therapieassoziierten Auswirkungen dieser Behandlung auf die Lebensqualität und die psychische Belastung von Patienten mit einem uvealen Melanom.

Methoden:

Für die prospektive Studie wurden 131 Patienten mit einem uvealen Melanom rekrutiert und zu verschiedenen Zeitpunkten der Protonentherapie befragt: Prätherapeutisch (T0), vor der Protonentherapie/nach der Clip-Operation (T1), unmittelbar nach Abschluss der Protonentherapie (T2) und drei Monate nach der Protonentherapie (T3). Die Datenerhebung erfolgte mit dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-OPT30, dem Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7) sowie einem für die vorliegende Arbeit entworfenen Fragebogen zur Erfragung der psychischen Belastung. Des Weiteren wurden soziodemographische Daten der Patienten erfasst.

Ergebnisse:

Nach Durchführung der Clip-Operation (T1) konnte eine signifikante Abnahme der Lebensqualität sowie eine signifikante Abnahme der „Körperlichen Funktion“, der „Rollenfunktion“, der „Kognitiven Funktion“ und der „Sozialen Funktion“ im Vergleich zur prätherapeutischen Befragung (T0) beobachtet werden. Die Lebensqualität der Patienten zeigte im weiteren Therapieverlauf eine stetige Zunahme und entsprach drei Monate nach Abschluss der Therapie (T3) dem prätherapeutischen Niveau (T0).

Angstsymptome und die emotionale Belastung waren peritherapeutisch für die untersuchten Patienten von hoher Relevanz. Hierbei konnte im Therapieverlauf eine signifikante Abnahme der „Rezidivangst“ und der „Psychischen Gesamtbelastung“ sowie eine Zunahme der „Emotionalen

Funktion“ beobachtet werden. Einen besonders hohen Grad der Belastung wiesen hierbei Frauen und jüngere Patienten auf.

Schlussfolgerungen:

Im Rahmen einer Protonentherapie ist die Clip-Operation ein wesentlicher Belastungsfaktor für die Patienten. Alternative, nicht-invasive Positionierungsverfahren könnten somit die Lebensqualität von Patienten mit einem uvealen Melanom bei Durchführung einer Protonentherapie verbessern. Über den Gesamtverlauf der Behandlung stellte sich insgesamt nur eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. Die ausgeprägte peritherapeutische emotionale Belastung weist jedoch auf den erhöhten Bedarf einer individualisierten psychoonkologischen Betreuung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Risikogruppen hin.

4.2 Englisch

„Stress factors and changes in quality of life in the context of proton therapy for uveal melanoma“

Introduction:

Uveal melanoma is the most common primary intraocular tumor in adults. Proton beam therapy has been established for the treatment of uveal melanoma for many years. The procedure consists of two major steps: First, four tantalum clips are placed on the sclera of the eye in a preparatory surgery before the actual irradiation can be performed in a second step. The present study is the first to investigate in detail the therapy-associated effects of this treatment on quality of life and psychological distress of patients with uveal melanoma.

Methods:

For this prospective study, 131 patients with uveal melanoma were recruited and interviewed at different points of time during proton therapy: prior to treatment (T0), before proton beam radiation / post clip surgery (T1), immediately after completion of proton beam radiation (T2) and three months after proton beam radiation (T3). Data collection was performed using the EORTC QLQ-C30, the EORTC QLQ-OP30, the Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7) as well as a questionnaire designed for this study to assess psychological distress. Furthermore, sociodemographic data of the patients were recorded.

Results:

After clip surgery (T1), a significant decrease in quality of life as well as a significant decline in "physical function", "role function", "cognitive function" and "social function" could be observed compared to the pre-treatment assessment (T0). In the further course of therapy, the patients' quality of life showed a steady improvement and was equal to the pre-therapeutic quality of life (T0) three months after completion of proton beam radiation (T3).

Anxiety symptoms and emotional distress were of high relevance to patients of the present study. During treatment, a significant decrease in "fear of recurrence" and "overall psychological distress" as well as an increase in "emotional function" could be observed. In this context, women and younger patients proved to be particularly burdened.

Conclusions:

In the course of proton therapy, clip surgery is a major stress factor for patients. Alternative, non-invasive positioning procedures could therefore improve the quality of life in patients with uveal melanoma undergoing proton therapy. Overall, there was only a slight impairment of quality of life during the entire course of treatment. However, the substantial peritherapeutic emotional distress indicates the need for intensified individualized psycho-oncological care with consideration of different risk groups.

5 Einleitung

5.1 Das uveale Melanom

5.1.1 Epidemiologie

Das uveale Melanom ist der häufigste primäre intraokuläre Tumor bei Erwachsenen. Die altersstandardisierte Inzidenz zeigt in Europa ein beobachtbares Nord-Süd-Gefälle mit Inzidenzraten von über 8 pro 1.000.000 Einwohnern¹ in Norwegen und Dänemark und unter 2 pro 1.000.000 Einwohnern in Spanien und Süditalien. Für Deutschland wird eine Inzidenz von 4-5 pro 1.000.000 Einwohnern berichtet (1). Innerhalb der letzten vier Jahrzehnte ist die Inzidenz des uvealen Melanoms stabil geblieben (2, 3).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren. Männer sind häufiger betroffen (altersstandardisierte Inzidenz 5,8 pro 1.000.000 vs. 4,4 pro 1.000.000 bei Frauen). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 81,6 Prozent (2).

5.1.2 Ätiologie

Die Ursachen der Entstehung des uvealen Melanoms sind aktuell nicht abschließend geklärt. Seit vielen Jahren sind verschiedene epidemiologische Risikofaktoren identifiziert, die mit der Entwicklung eines uvealen Melanoms assoziiert sind. Dazu gehören eine helle Iris- und Hautfarbe sowie das Vorliegen von Naevi der Haut und der Iris (4, 5). Es ist bekannt, dass Menschen mit einer okulären Melanose ein deutlich erhöhtes Risiko haben, im Verlaufe ihres Lebens an einem uvealen Melanom zu erkranken (6).

In den letzten Jahren wurden vermehrt genetische Analysen von Tumoren durchgeführt, die häufige und wichtige Mutationen in der Pathogenese des uvealen Melanoms detektiert haben. In einem Großteil der Tumore findet sich eine Mutation in GNAQ oder GNA11, die zur dauerhaften Aktivierung der Proteinkinase C und der Mitogen-Aktivierten-Protein-Kinase (MAPK) führt. Es wird vermutet, dass es sich hierbei um sehr frühe oder sogar initiale Mutationen in der Pathogenese handelt. Die Mutationen in GNAQ oder GNA11 finden sich sowohl in benignen uvealen Naevi als auch in fast allen malignen Tumoren, haben jedoch keinen Einfluss auf die Überlebensrate (7).

¹ Zur besseren Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit wird das generische Maskulinum verwendet. Personenbezogene Bezeichnungen sind geschlechtsneutral zu verstehen.

Darüber hinaus wurden wichtige Chromosomenaberrationen und Mutationen für das Auftreten von Metastasen identifiziert. Dieses wird wesentlich durch das genetische Profil des Tumors bestimmt. Durch eine Biopsie des Tumorgewebes können Chromosomenaberrationen und Genmutationen detektiert werden, die prognostisch für das Auftreten von Metastasen relevant sind.

Das Vorliegen einer Monosomie 3 ist dabei seit langem als signifikanter Prädiktor und Risikofaktor für das Auftreten von Metastasen bekannt (8), was in zahlreichen Studien bestätigt wurde (9-11). Eine Variation in der Häufigkeit des Chromosomenarms 8q korreliert stark mit einem erhöhten Risiko für Metastasen. Demgegenüber geht eine Variation in der Häufigkeit des Chromosomenarms 6p mit einem niedrigeren Risiko für Metastasen einher (12). Neben den Chromosomenveränderungen wurden auch einzelne Genmutationen wie BAP1, SF3B1 und EIF1AX mit Einfluss auf die Krankheitsprognose der Patienten identifiziert (12). Mutationen in BAP1 sind stark assoziiert mit dem Auftreten von Metastasen, während Mutationen in SF3B1 und EIF1AX mit einer guten Prognose assoziiert sind (7).

Das Metastasierungsverhalten des uvealen Melanoms wird in Kapitel 5.1.5 weiter beschrieben.

5.1.3 Symptome

Patienten mit einem uvealen Melanom haben häufig zunächst einen asymptomatischen Verlauf. Bei etwa der Hälfte der Patienten erfolgt die Diagnosestellung als Zufallsbefund im Rahmen einer Routineuntersuchung des Auges. Bei symptomatischen Patienten treten typischerweise visuelle Symptome wie Blitze, umherschwebende Punkte sowie Einschränkungen des Gesichtsfeldes auf (13).

5.1.4 Diagnostik

Die Diagnose kann in den meisten Fällen durch nicht-invasive Untersuchungen gestellt werden. Grundlage der klinischen Diagnostik ist die Funduskopie, welche durch weitere Diagnostikverfahren wie die Sonographie, die optische Kohärenztomographie (OCT) und die Fluoreszenzangiographie ergänzt wird.

In wenigen Fällen ist eine Biopsie des Tumors notwendig, um das primäre uveale Melanom von anderen Erkrankungen zu unterscheiden. Wichtige Differentialdiagnosen sind uveale Naevi, uveale Tumormetastasen eines anderen Primärtumors sowie hämorrhagische Läsionen (13).

5.1.5 Metastasierungsverhalten

Die Prognose des uvealen Melanoms ist maßgeblich vom Metastasierungsverhalten des Tumors abhängig. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung liegen bei weniger als drei Prozent der Patienten mit einem primären uvealen Melanom nachweisbare Metastasen vor (14). Trotz sehr guter lokaler Therapieoptionen treten jedoch bei bis zu fünfzig Prozent der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf Metastasen auf, welche beim uvealen Melanom typischerweise auch Jahrzehnte nach abgeschlossener lokaler Tumorthherapie diagnostiziert werden können (15). Ursächlich hierfür ist eine sehr frühe Metastasierung mit Mikrometastasen, die bereits Jahre vor der primären Therapie des uvealen Melanoms stattgefunden hat (16). Da in der Aderhaut keine Lymphgefäße vorliegen, erfolgt die Metastasierung zunächst ausschließlich hämatogen.

In 89 Prozent der Fälle kommen Metastasen primär in der Leber vor. Weitere relevante Lokalisationen sind die Lunge, Knochen, Haut und das subkutane Gewebe sowie Lymphknoten bei der Aderhaut überschreitendem Tumorwachstum (17, 18). Die Prognose nach Auftreten von Metastasen ist schlecht. Die mediane Überlebensrate beträgt sechs Monate. Achtzig Prozent der Patienten versterben innerhalb eines Jahres und 92 Prozent innerhalb von zwei Jahren (18).

Die Wahrscheinlichkeit einer systemischen Metastasierung hängt maßgeblich vom genetischen Risikoprofil der Tumore ab. Wichtige Chromosomenaberrationen und Mutationen für das Auftreten von Metastasen wurden bereits in Kapitel 5.1.2. dargestellt.

Beispielhaft für die Relevanz des genetischen Risikoprofils ist das Vorliegen einer Monosomie 3. Thomas et al. beobachteten in einer Studie mit einem medianen Follow-Up von 5,2 Jahren ein Auftreten von Metastasen bei 75,1 Prozent der Tumore mit einer Monosomie 3. Demgegenüber stehen Tumore mit einer Disomie 3, bei denen lediglich in 13,2 Prozent der Fälle Metastasen im Verlauf der Erkrankung auftraten (11).

Des Weiteren sind verschiedene tumormorphologische Charakteristika des Primärtumors mit einem höheren Risiko für Metastasen assoziiert. Bekannte Risikofaktoren sind die Infiltration des Ziliarkörpers, die Größe des basalen Tumordurchmessers, die Prominenz des Tumors, eine extrasklerale Tumorausbreitung, ein epithelioider Zelltyp sowie eine starke Inflammation (19-22). Diese genannten tumormorphologischen Charakteristika sind wiederum mit dem Vorliegen von Chromosomenaberrationen assoziiert (9, 23).

Allgemeine Risikofaktoren für das Auftreten von Metastasen sind ein hohes Alter, eine helle Irisfarbe, Kinderlosigkeit bei Frauen sowie das männliche Geschlecht (21, 24).

5.1.6 TNM-Klassifikation

Das uveale Melanom wird nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) gemäß des AJCC (American Joint Committee on Cancer) Staging System (8. Edition) eingeteilt (25). Mit dem Buchstaben T (Tumor) wird die Ausbreitung des Primärtumors beschrieben. Die Tumore des uvealen Melanoms werden anhand der Tumorgöße in vier Gruppen unterteilt, welches der Einteilung der Tumore in T1-T4 der TNM-Klassifikation entspricht. Ausschlaggebend für die Bewertung der Tumorgöße ist die Tumorprominenz und der größte basale Tumordurchmesser.

Zusätzlich wird die Ausbreitung des Tumors auf umliegende Strukturen mit den Buchstaben a-e beschrieben:

- a: keine Infiltration des Ziliarkörpers oder extraokuläre Ausbreitung
- b: Infiltration des Ziliarkörpers
- c: keine Infiltration des Ziliarkörpers aber mit extraokulärer Ausbreitung (≤ 5 mm im größten Durchmesser)
- d: Infiltration des Ziliarkörpers und extraokuläre Ausbreitung (≤ 5 mm im größten Durchmesser)
- e: extraokuläre Ausbreitung >5 mm im größten Durchmesser (unabhängig von der Tumorgößen-Gruppe als T4e definiert)

Entsprechend der TNM-Klassifikation wird mit dem Buchstaben N (Node) das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und mit dem Buchstaben M (Metastasen) das Vorliegen von Fernmetastasen beschrieben (25).

5.2 Primärtherapie des lokalen uvealen Melanoms

Die Auswahl eines Therapieverfahrens zur primären Behandlung des lokalen uvealen Melanoms ist von verschiedenen Faktoren wie der Tumorgöße und -lokalisierung, einer möglichen extraokulären Ausbreitung, dem Visus, dem Patientenalter und der Präferenz des Patienten

abhängig (14). Bei der Entscheidung für ein Therapieverfahren sollten die Wünsche des Patienten bezüglich einer gesicherten Tumorkontrolle, der Bewahrung der visuellen Funktion und dem Augenerhalt berücksichtigt werden (26).

Für die lokale Primärtherapie des uvealen Melanoms stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Standardmäßig wurde früher die operative Entfernung des Auges (Enukleation) durchgeführt. Im Verlauf der letzten Jahrzehnte wurden vermehrt organerhaltende Therapieoptionen angewendet, welche vergleichbare lokale Tumorkontrollraten aufweisen und einen vollständigen oder teilweisen Visuserhalt ermöglichen. Der Organerhalt hat zudem für den Patienten im Hinblick auf psychologische und ästhetische Aspekte häufig eine hohe Relevanz, weshalb als primäre Therapie heute, wenn möglich, eine Form der Strahlentherapie gewählt wird (2, 27, 28). Von geringer klinischer Bedeutung sind ablativ Verfahren wie die Laser- und Kryotherapie sowie photodynamische Verfahren.

5.2.1 Chirurgische Therapieverfahren

5.2.1.1 Enukleation

Die Enukleation ist als breit verfügbares Therapieverfahren zur Primärbehandlung des uvealen Melanoms seit Jahren weltweit etabliert. Häufige Indikationen stellen sehr ausgedehnte Tumore und Tumore in kritischer Lage dar, die nicht oder nur mit einem sehr hohen Komplikationsrisiko durch ein Verfahren der Strahlentherapie behandelt werden könnten. Eine weitere Indikation ist die Sekundärtherapie nach einem Lokalrezidiv oder nach dem Auftreten von Komplikationen durch alternative Therapieverfahren (14). Die operative Entfernung des Auges ermöglicht eine schnelle, adäquate onkologische Therapie, die auch in einem Gesundheitssystem mit geringen Ressourcen angewendet werden kann.

Die Rate an Lokalrezidiven ist mit ca. einem Prozent bei der Enukleation sehr gering. Kurzfristige schwere Komplikationen nach der Operation kommen nur sehr selten vor. Als häufigste langfristige Komplikation nach fünf Jahren wird von 16 Prozent der Patienten eine schlechte Beweglichkeit der Prothese genannt (29).

Seit dem Jahr 2001 ist durch den 18. Bericht der Collaborative Ocular Melanome Study (COMS) bekannt, dass die Enukleation keinen Überlebensvorteil gegenüber einer Brachytherapie mit

Iod-125 bietet (30). Zu den Nachteilen der Enukleation gehört, dass durch die Entfernung des Auges keine Restfunktion des Auges bewahrt werden kann und der Verlust des Auges für den Patienten relevante psychische und ästhetische Folgen haben kann. Gemäß der aktuellen Leitlinie sollte deshalb eine augenerhaltende Therapie der Enukleation vorgezogen werden (14).

5.2.1.2 Lokale Resektion

Eine alleinige lokale Tumorsektion zur Primärtherapie des uvealen Melanoms wird aktuell aufgrund der hohen Rate an Nebenwirkungen und dem hohen Lokalrezidivrisiko nicht empfohlen (14, 31).

5.2.2 Strahlentherapeutische Verfahren

Zu den etablierten strahlentherapeutischen Therapieverfahren zur primären Behandlung des uvealen Melanoms zählen die Brachytherapie sowie die Partikeltherapie.

Die stereotaktische Strahlentherapie gewinnt als weiteres Verfahren zur Behandlung sehr ausgedehnter Tumore über die letzten Jahre zunehmend an Bedeutung, allerdings ist die Datenlage für einen breiten Einsatz aktuell noch nicht ausreichend gesichert (14).

5.2.2.1 Brachytherapie

Seit 2001 ist die Brachytherapie durch die Ergebnisse der COMS als gleichwertige Therapieoption zur Enukleation etabliert (30). Eine Brachytherapie mit Iod-125 oder Ruthenium-106 ist aktuell die am häufigsten angewandte Primärtherapie beim uvealen Melanom und bietet eine gute lokale Tumorkontrolle bei gleichzeitigem Augenerhalt (28). Für die Therapie wird ein Applikator mit einem radioaktiven Isotop für die Dauer der Strahlentherapie auf die Sklera des Auges genäht. Um eine sichere Erfassung des Tumors zu gewährleisten, sollten die Grenzen des Plaques die Ausdehnung des Tumors ubiquitär um $\geq 2\text{mm}$ übertreffen (14).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach einer Brachytherapie ist von der Lokalisation und der Größe des Tumors sowie von der Erfahrung der behandelnden Ärzte abhängig. Langfristig können eine Keratitis, Gefäßneubildungen der Iris, ein neovaskuläres Glaukom, ein strahleninduzierter Katarakt, eine strahleninduzierte Retinopathie sowie eine Neuropathie des Nervus Opticus auftreten (32). In den Folgejahren nach der Therapie kommt es bei vielen Patienten zu einem Visusverlust (32, 33). Nebenwirkungen der Brachytherapie wie die Ausbildung eines unkontrollierten Sekundärglaukoms können zudem eine sekundäre Enukleation erfordern (28, 34).

Als Primärtherapie des uvealen Melanoms ist die Durchführung einer Brachytherapie auf kleine bis mittelgroße Tumore limitiert. Die Brachytherapie kann lediglich bei Tumoren mit einem maximalen basalen Durchmesser von $\leq 18\text{mm}$ angewendet werden, was dem Durchmesser der größten zu erwerbenden Plaques entspricht (14).

Bei Tumoren mit einer Prominenz $> 10\text{mm}$ kann die Zieldosis der Bestrahlung im Tumorapex nicht erreicht werden, ohne eine zu hohe Dosis an der Sklera zu applizieren. Dies führt zu einem höheren Risiko für ein Lokalrezidiv bei sehr prominenten Tumoren (35), weshalb die Brachytherapie nur bis zu einer Tumorprominenz von $\leq 10\text{mm}$ indiziert ist (14).

Auch bei Tumoren in der Nähe zum Sehnerv ist die Applikatortherapie nur limitiert einsetzbar, da durch die enge Lage eines Tumors zum Sehnerv ($< 2\text{mm}$) der zu bestrahlende Sicherheitsbereich von $\geq 2\text{mm}$ nicht erfasst werden kann. Speziell angefertigte, geschlitzte Plaques können für derartig lokalisierte Tumore erwogen werden (14). Diese Plaques bieten auch bei Tumoren nahe des Sehnervs eine gute langfristige lokale Tumorkontrolle, haben allerdings ein hohes Risiko für eine strahleninduzierte Neuropathie des Sehnervs (36, 37).

Bei Tumoren, für die eine Brachytherapie aufgrund der genannten Limitationen nicht indiziert ist, sind alternative Verfahren der Strahlentherapie wie die Protonentherapie oder die stereotaktische Strahlentherapie zu erwägen (14).

5.2.2.2 Protonentherapie

Die Protonentherapie ist ein Verfahren der Partikeltherapie, bei der beschleunigte geladene Teilchen strahlentherapeutisch genutzt werden. Zur Behandlung okulärer Tumore kommen neben beschleunigten Protonen auch Partikelverfahren mit Helium-Ionen zum Einsatz. Den Verfahren gemeinsam ist der Bragg-Peak-Effekt der verwendeten Partikel. Unter dem Bragg-Peak-Effekt versteht man die beinahe vollständige Abgabe der applizierten Strahlendosis in einer sehr präzise definierten Gewebetiefe. Hinter dieser energieabhängigen maximalen Eindringtiefe der Partikel wird das Gewebe vollständig geschont. Dies ermöglicht bei einer Partikeltherapie die Abgabe einer hohen Strahlendosis im Tumorgewebe bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden gesunden Gewebes (38). Da bezüglich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsrisikos keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Verwendung von Protonen und Helium-Ionen beobachtet worden sind, wird im Folgenden verallgemeinernd von der Protonentherapie gesprochen.

Die Protonentherapie kann sowohl als Primärtherapie als auch als Salvage-Therapie bei Auftreten eines Lokalrezidivs angewendet werden. Die häufigste Indikation ist die Behandlung sehr zentraler

Tumore oder hochprominenter Tumore, für die eine Brachytherapie nicht in Frage kommt. Die Durchführung einer Protonentherapie kann hierbei prinzipiell unabhängig von der Größe der Primärläsion erfolgen (14).

Im Allgemeinen ist die Häufigkeit und Ausprägung von Nebenwirkungen im Rahmen einer Protonentherapie von der Tumorlokalisation und -größe abhängig. Zu den möglichen Nebenwirkungen der Protonentherapie zählen akute und späte unerwünschte Effekte an den Adnexen wie eine Lidrandvernarbung oder ein Wimpernverlust (39). Der konsequente Einsatz von Lidhaltern kann die Adnexe aus dem Strahlenfeld ziehen und somit diese strahleninduzierten Nebenwirkungen vollständig verhindern. Insbesondere bei sehr großen Tumoren ist dies jedoch in Einzelfällen nicht möglich.

Weitere potenzielle langfristige Folgen der Protonentherapie sind unter anderem die Ausbildung eines neovaskulären Glaukoms, einer Katarakts, eines trockenen Auges sowie einer strahleninduzierten Retinopathie und Optikopathie (14, 39-41). Wie bei der Brachytherapie kann insbesondere bei Auftreten eines unkontrollierten neovaskulären Sekundärglaukoms eine sekundäre Enukleation erforderlich werden (41-43). Bei 60-70 Prozent der Patienten kommt es langfristig zu einem graduellen Visusverlust, der sich im Verlauf von Monaten nach der Protonentherapie einstellt und ein bis zwei Jahre nach Beendigung der Protonentherapie stagniert (44).

Die Partikeltherapie mit Protonen bietet eine sehr gute lokale Tumorkontrolle. Seibel et al. berichteten beispielsweise eine lokale Kontrolle von 96,4 Prozent bei einer medianen Beobachtungszeit von 60,7 Monaten (45). Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Protonentherapie eine bessere lokale Tumorkontrolle als die Brachytherapie aufweist (46-48). In einer prospektiven, randomisierten Studie von Mishra et al. zeigten die Patienten nach einer Partikeltherapie zudem eine geringere Rate an sekundären Enukleationen und ein längeres krankheitsfreies Überleben als mit einer Brachytherapie behandelte Patienten (48). Bezüglich der Überlebensraten der Patienten konnten bisher allerdings keine Unterschiede zwischen den beiden Verfahren beobachtet werden (46, 47).

Insbesondere bei größeren Tumoren und Tumorlokalisationen nahe kritischer Strukturen wie der Fovea centralis oder des Sehnervs ist die Protonentherapie der Brachytherapie überlegen (14, 28). Die Verfügbarkeit der Protonentherapie ist jedoch auf wenige Zentren beschränkt und durch ihre vergleichsweise hohen Kosten limitiert (28, 49). Um eine zufriedenstellende therapeutische

Qualität zu gewährleisten, sollte die Protonentherapie prinzipiell an einem spezialisierten strahlentherapeutischen Zentrum von einem erfahrenen multidisziplinären Team durchgeführt werden (50).

5.2.2.3 Therapieablauf Protonentherapie

Die Patienten der vorliegenden Arbeit wurden im Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie (HZB) bestrahlt. Der Therapieablauf der Protonentherapie ist seit Jahren standardisiert und wurde bereits in anderen Arbeiten detailliert beschrieben (51, 52).

Nach Überweisung der Patienten an die Charité - Universitätsmedizin Berlin wird zunächst die Diagnose des uvealen Melanoms von Ärzten der Klinik für Augenheilkunde verifiziert. Nachdem die Indikation für eine Protonentherapie gestellt und durch den Beschluss der Tumorkonferenz bestätigt wurde, werden in einem vorbereitenden Schritt für die Protonentherapie vier Tantalum-Clips operativ auf die Sklera genäht. Diese röntgendichten Clips sind essentiell für die spätere präzise Positionierung des Patienten vor der Bestrahlung im HZB.

Noch während des stationären Aufenthaltes nach der Clip-Operation werden genaue Informationen zur Tumorlokalisierung und zur Position der Tantal-Clips für die Erstellung eines patienten-spezifischen 3D-Modells erhoben. Hierzu kommen unterschiedliche diagnostische Verfahren wie die Sonographie, die Funduskopie, die optische Kohärenztomographie, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie zum Einsatz. Im Anschluss wird der patientenindividuelle Bestrahlungsplan mit den Programmen EYEPLAN (Version 1.2) oder OCTOPUS (OCular TumOr Planing UtilitieS, entwickelt durch das Deutsche Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland, Version 4.4.8,9) erstellt, deren Funktionsweise in anderen Arbeiten ausführlich beschrieben wurde (53-55).

In den beiden Wochen vor Beginn der Protonentherapie kommen die Patienten für die weitere Vorbereitung der Bestrahlung zwei Tage ins HZB. Am ersten Tag wird für jeden Patienten eine individuelle Gesichtsmaske aus thermoplastischem Material geformt. Diese Maske sowie die Verwendung eines Beißblocks unterbinden unwillkürliche Bewegungen des Patienten im Submillimeterbereich und stellen somit sicher, dass der Patient während der Bestrahlung fixiert ist. Die Anfertigung der Maske dauert etwa 15 Minuten und ist für den Patienten mit keiner schmerzhaften Beeinträchtigung verbunden. Allerdings können Patienten mit klaustrophobischen Neigungen die Maskenfertigung als unangenehm empfinden.

Die Position des Patienten auf dem Behandlungsstuhl wird in der Abbildung 1 dargestellt.

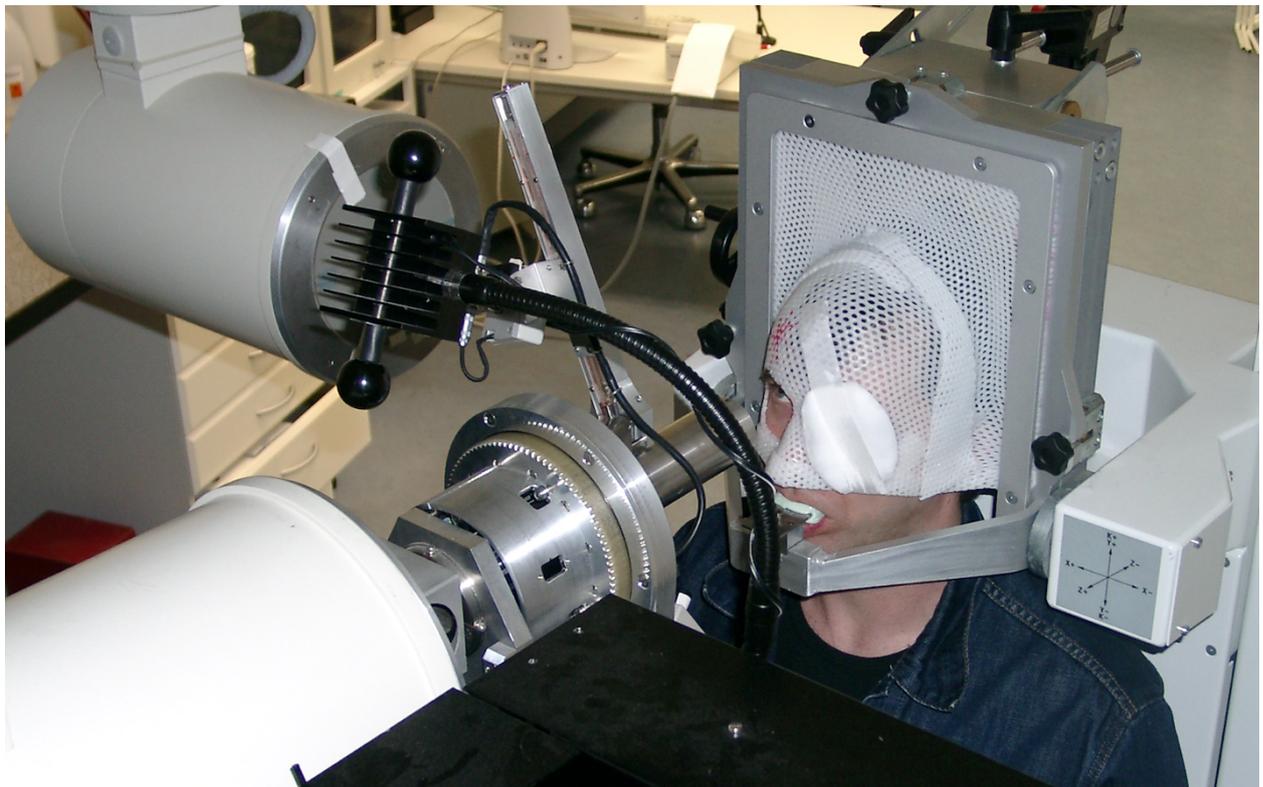


Abbildung 1: Patientenpositionierung auf dem Behandlungsstuhl. Die thermoplastische Maske sowie der Beißblock ermöglichen eine sichere Fixierung des Patienten im Submillimeterbereich. © Charité - Universitätsmedizin Berlin

Am Folgetag wird der vorläufig erstellte Bestrahlungsplan auf Realisierbarkeit geprüft und mit dem Patienten erprobt. Der Patient nimmt auf dem Behandlungsstuhl Platz und die am Vortag gefertigte Maske sowie der Beißblock werden angelegt. Im Anschluss werden die Augenlider mithilfe von individuell gefertigten Lidhaltern aus dem Bestrahlungsfeld gezogen. Für die submillimetergenaue Ausrichtung des Auges während der Protonentherapie blickt der Patient auf eine externe Lichtquelle, deren Position gemäß dem Bestrahlungsplan patientenindividuell festgelegt wurde. Mögliche Bewegungen des Auges werden bei der späteren Bestrahlung durch eine Kamera registriert, und die Bestrahlung kann unmittelbar unterbrochen werden. Die Kontrolle der Kopfposition erfolgt mittels seitlicher und anterior-posterior Röntgen-Aufnahmen. Auf diesen wird die Lokalisation der Tantal-Clips mit der errechneten Position im Bestrahlungsplan abgeglichen und die Positionierung des Patienten sowie der individuelle Blickwinkel gegebenenfalls angepasst.

Nachdem der endgültige Bestrahlungsplan festgelegt wurde, werden patientenindividuelle Messingblenden in einer institutsinternen Werkstatt mittels einer Computerized Numerical Control-Fräse (CNC-Fräse) angefertigt. Die Blenden verkleinern das Strahlenfeld und beschränken die Protonenbestrahlung auf die Projektion des Zielvolumens im Strahlenfeld.

In der Abbildung 2 wird die exakte Ausrichtung des Auges vor der Bestrahlung dargestellt.

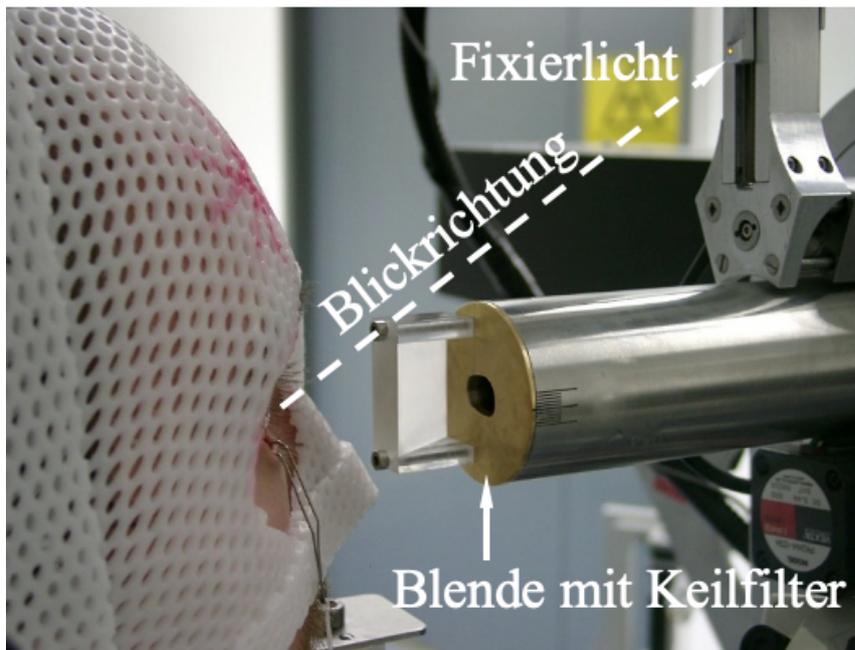


Abbildung 2: Im Rahmen der Patientenpositionierung wird mittels eines Fixierlichts die Blickrichtung des zu behandelnden Auges optimiert, um einen idealen Einfallswinkel der Protonenstrahlung für ein bestmögliches Therapieergebnis zu erreichen. Die Blende und der Keilfilter reduzieren die Protonenstrahlung auf das Zielvolumen im Strahlenfeld. Mithilfe des angelegten Lidhalters werden die Adnexe aus dem Strahlenfeld gehalten.

© Charité - Universitätsmedizin Berlin

Nach Abschluss der Vorbereitungsmaßnahmen werden die Patienten an vier aufeinander folgenden Tagen mit jeweils 15 Cobalt-Gray-Äquivalent (Gesamtdosis 60 Cobalt-Gray-Äquivalent) bestrahlt. Dies entspricht einer Strahlendosis von 13,64 Gray bei einer relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) von 1,1.

Die korrekte Positionierung und Ausrichtung der Patienten wird vor jeder Bestrahlungsfraction mit den oben genannten Maßnahmen gewährleistet. Der Prozess der Positionierung und Ausrichtung erfordert an jedem Bestrahlungstag zwischen zehn und dreißig Minuten, während die eigentliche Bestrahlung im Anschluss lediglich vierzig bis sechzig Sekunden dauert. Die gesamte

Bestrahlung erfolgt unter teilstationären Bedingungen. Die Unterbringung ortsfremder Patienten während der Vorbereitungsphase sowie der Bestrahlungswoche erfolgt in einem Hotel in der Nähe des HZB. Nach Beendigung der Protonentherapie können die Patienten unmittelbar in die Häuslichkeit entlassen werden.

Drei Monate nach Abschluss der Therapie kommen die Patienten im Regelfall für eine erste ophthalmologische Nachsorgeuntersuchung in die Klinik für Augenheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Bei sehr ausgedehnten Tumoren kann zwischen der Bestrahlung und der Nachsorgeuntersuchung die Durchführung einer adjuvanten Therapie wie zum Beispiel eine Triamcinolon-Injektion oder eine Endoresektion des Tumors erforderlich sein.

5.2.2.4 Stereotaktische Radiotherapie

Die stereotaktische Radiotherapie ist ein Überbegriff für verschiedene strahlentherapeutische Techniken und kann als Einzeittherapie oder als fraktionierte Strahlentherapie durchgeführt werden.

Die stereotaktische Radiotherapie zeigt ähnliche Ergebnisse bei der Primärbehandlung des uvealen Melanoms wie andere Verfahren der Strahlentherapie. Studienergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass eine stereotaktische Strahlentherapie mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen und Komplikationen assoziiert sein könnte (13, 14, 28). Stereotaktische Verfahren werden daher insbesondere zur Behandlung großer uvealer Tumore angewendet. Ein wesentlicher Vorteil der stereotaktischen Strahlentherapie ist, dass es sich um eine vollständig nicht-invasive Therapieoption handelt.

Für eine abschließende Bewertung der stereotaktischen Strahlentherapie ist die Studienlage bisher nicht ausreichend. Bei gleichzeitiger Verfügbarkeit einer Partikeltherapie wird aufgrund der Datenlage aktuell die Durchführung einer Partikeltherapie einer stereotaktischen Strahlentherapie vorgezogen (14).

5.3 Therapie bei Metastasen

Bis zu fünfzig Prozent der Patienten mit einem uveal Melanom sind im Verlauf der Erkrankung von Metastasen betroffen (15). Bisher existiert keine systemische Therapie, die zur adjuvanten Therapie oder zur Behandlung des metastasierten uveal Melanoms zugelassen ist. Erzielte

Fortschritte bei der systemischen Behandlung des metastasierten malignen Melanoms der Haut sind auf das uveale Melanom nicht übertragbar. Bei einzelnen Lebermetastasen können prinzipiell gezielte Therapieverfahren wie eine Chemo-, Radiotherapie oder eine Immunembolisation erwogen werden, welche jedoch das Gesamtüberleben der Patienten in kleinen retrospektiven Analysen nicht zu verbessern scheinen. Patienten mit metastasiertem uvealen Melanom sollten im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Auch wenn zur Zeit keine systemische Therapie mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens bekannt ist, können einzelne Patienten von einer palliativen systemischen Therapie profitieren (56).

In den letzten Jahrzehnten konnte trotz der vermehrten Durchführung konservativer Therapieverfahren zur Primärtherapie des uvealen Melanoms und trotz einer Vielzahl neuer systemischer Therapieansätze keine relevante Verbesserung der Gesamtüberlebensrate der Patienten erreicht werden (2).

5.4 Lebensqualität

5.4.1 Definition Lebensqualität

„Lebensqualität“ ist kein einheitlich definierter Begriff. Es existieren verschiedene Definitionen, die stark abhängig von der wissenschaftlichen Fachdisziplin sind. In dieser Arbeit wurde sich deshalb auf die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ beschränkt. Im weiteren Verlauf der Arbeit ist mit dem Begriff „Lebensqualität“ die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemeint.

Auch bei der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ existieren verschiedene Definitionen. Konsens besteht darüber, dass Lebensqualität subjektiv, multidimensional und dynamisch ist. Lebensqualität beinhaltet mindestens drei Dimensionen: Neben der physischen Integrität sind hierbei auch psychische und soziale Aspekte von hoher Relevanz. Des Weiteren besteht Einigkeit, dass die Lebensqualität positive (z.B. Rollenfunktion, Mobilität) und negative (z.B. Schmerz, Erschöpfung) Dimensionen enthält (57).

5.4.2 Erfassung von Lebensqualität

Die Erfassung von Lebensqualität kann mittels standardisierter Fragebögen erfolgen. Es gibt eine Vielzahl von Fragebögen, die unterschiedliche Schwerpunkte bei der Erhebung der Lebensqualität setzen. Zu den in der Onkologie am häufigsten verwendeten Fragebögen zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität gehören der EORTC QLQ-C30 sowie der FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) (58).

Die Bewertung der Lebensqualität hängt von soziodemografischen Faktoren wie dem Geschlecht oder dem Alter ab. Zudem unterscheidet sich die erfasste Lebensqualität der Normalbevölkerung in verschiedenen Ländern (59).

5.4.3 Lebensqualität von Patienten mit uvealem Melanom

Das Erhalten einer Krebsdiagnose ist ein emotional traumatisches Ereignis, welches sich signifikant auf die Lebensqualität von Patienten auswirkt (60). Im Rahmen einer Krebserkrankung und der folgenden medizinischen Behandlung sind betroffene Patienten mit einer Vielzahl von körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen/religiösen Problemen konfrontiert, welche zu zahlreichen entsprechenden Funktionsstörungen führen können (58).

Verschiedene Studien verglichen die Lebensqualität von Patienten mit einem uvealem Melanom mit der Lebensqualität der Normalbevölkerung. Ältere Studien zeigten hierbei eine im Vergleich

zur Normalbevölkerung reduzierte Lebensqualität bei Patienten mit uvealem Melanom, was sowohl kurzfristig als auch langfristig nach der Therapie zu beobachten war (61-63).

Demgegenüber steht eine im Jahr 2016 publizierte prospektive Studie von Hope-Stone et al., in welcher 411 Patienten mit uvealem Melanom, die mittels verschiedener Primärtherapieverfahren behandelt worden waren, untersucht wurden. Die Studienteilnehmer zeigten im gesamten Studienzeitraum eine vergleichbare Lebensqualität sowie ein ähnliches Vorkommen von depressiven Symptomen wie die Normalbevölkerung (64).

5.4.4 Einfluss der Primärtherapie auf die Lebensqualität

Die klinische Forschung zur Primärtherapie des uvealen Melanoms beschränkte sich lange Zeit auf Überlebens- und Tumorkontrollraten der betroffenen Patienten. Mit den Ergebnissen der COMS, die die Brachytherapie als gleichwertige Therapieoption zur Enukleation etablierte, rückten die Auswirkungen der verschiedenen Therapieoptionen auf die Lebensqualität der Patienten vermehrt in den Vordergrund.

Im Folgenden wird die Studienlage zur Lebensqualität von Patienten mit einem uvealen Melanom im Kontext oder nach einer strahlentherapeutischen Primärtherapie des uvealen Melanoms dargestellt.

5.4.4.1 Brachytherapie und Enukleation

Die erste systematische Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit uvealem Melanom in Abhängigkeit vom Therapieverfahren erfolgte ergänzend zur COMS als COMS Quality of Life Study (COMS-QOLS), deren Ergebnisse im Jahr 2006 veröffentlicht wurden. Die Studie verglich die Lebensqualität von Patienten, die entweder mittels einer Brachytherapie oder mit einer Enukleation behandelt worden waren.

Bei beiden Interventionen wurde eine signifikante Zunahme von Schwierigkeiten bei visuell-orientierten Aktivitäten sowie vermehrte körperliche und okuläre Schmerzen innerhalb der ersten sechs Monate nach der Therapie beobachtet. Einschränkungen der visuellen Funktion unterschieden sich zwischen den Therapiegruppen im Beobachtungszeitraum von fünf Jahren nur geringfügig. Das Angstniveau nahm in beiden Therapiegruppen im Studienverlauf ab, wobei mit einer Brachytherapie behandelte Patienten im Verlauf vermehrte Angstsymptome angaben (65).

Brandberg et al. untersuchten ebenfalls das Therapieergebnis von Patienten, die mit einer Brachytherapie oder mit einer Enukleation behandelt worden waren. Bei einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr berichteten enukleierte Patienten von einem hohen Maß an emotionalem Stress, vermehrten Problemen mit der äußeren Erscheinung sowie größeren Problemen bei der Einschätzung von Entfernungen. Mit einer Brachytherapie behandelte Patienten äußerten ähnliche emotionale Probleme und eine vergleichbare Lebensqualität trotz vermehrt berichteter visueller Beeinträchtigungen (61).

Barker et al. untersuchten lebensqualitätsrelevante Aspekte von Patienten mit uvealem Melanom vor Beginn einer Brachytherapie und zeigten, dass Angst vor einem Tumorrezidiv, die okuläre Irritation des Auges und visuelle Einschränkungen prätherapeutisch für die Patienten von hoher Relevanz waren (66).

5.4.4.2 Protonentherapie

Aktuell gibt es nur wenige Studien, die die Lebensqualität von Patienten mit uvealem Melanom im Rahmen einer Protonentherapie betrachtet haben. Suchocka-Capuano et al. untersuchten die therapieassoziierte Lebensqualität von insgesamt 69 mit einer Brachy- oder Protonentherapie behandelten Patienten, wovon mit 63 Patienten ein Großteil der Studienteilnehmer eine Protonentherapie erhielt. Die Befragungszeitpunkte der Studie lagen prätherapeutisch sowie einen Monat nach Beendigung der Bestrahlung.

Die Studienteilnehmer zeigten hierbei eine stabile Lebensqualität zwischen den Befragungszeitpunkten und stabile Funktionskalen im EORTC QLQ-C30 mit Ausnahme der „Sozialen Funktion“, welche signifikant zwischen den Zeitpunkten abnahm. Mehr als die Hälfte der Patienten gab prätherapeutisch mittlere Angstsymptome an, welche einen Monat nach Beendigung der Therapie signifikant reduziert waren (67).

Hope-Stone et al. verglichen die Lebensqualität von Patienten mit uvealem Melanom nach einer Enukleation oder nach einer Protonentherapie in einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren. Zur Datenerhebung wurde der EORTC QLQ-OPT30 Fragebogen verwendet (68).

Enukleierte Patienten berichteten beim ersten Befragungszeitpunkt sechs Monate nach der Therapie von größeren funktionellen Problemen als bestrahlte Patienten. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen verringerte sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von zwei Jahren nach Therapieende. Mit einer Protonentherapie behandelte Patienten gaben hingegen

vermehrte visuelle Einschränkungen des zentralen und peripheren Sehens sowie größere Schwierigkeiten beim Lesen im gesamten Beobachtungszeitraum an (68).

In der Studie von Hope-Stone et al. wurden keine Daten zur allgemeinen Lebensqualität erhoben. Es ist daher nicht möglich, eine Aussage über den Gesamteffekt der beobachteten Unterschiede auf die Lebensqualität zu treffen. Ein Teil der Studiendaten wurde ebenfalls in einer Studie von Damato et al. weitergehend analysiert, in welcher die allgemeine Lebensqualität der Patienten nach einer Enukleation mit der Lebensqualität nach Durchführung von strahlentherapeutischen Behandlungsverfahren verglichen wurde. Die Studie unterscheidet allerdings nicht zwischen den verschiedenen Therapieoptionen der Strahlentherapie, weshalb die Ergebnisse der Studie keine gezielten Aussagen über die Protonentherapie ermöglichen (69).

5.4.4.3 Stereotaktische Radiotherapie

Van Beek et al. verglichen Veränderungen der Lebensqualität bei einer Patientenkohorte, die entweder mit einer stereotaktischen Radiotherapie oder mit einer Enukleation behandelt worden war. Der Beobachtungszeitraum der Studie betrug vier Jahre und die Befragungszeitpunkte der Studie beinhalteten eine prätherapeutische Datenerhebung, eine Befragung nach zwei und sechs Monaten sowie jährliche Befragungen nach Beendigung der Therapie (70).

Kurzfristig war die Lebensqualität zwischen der prätherapeutischen Befragung und der Befragung zwei Monate nach Ende der Therapie in beiden Therapiegruppen stabil.

Die Patientenkohorte, die mittels einer stereotaktischen Strahlentherapie behandelt worden war, zeigte zwei Monate nach Beendigung der Therapie eine signifikante Verbesserung der Funktionsskala „Rollenfunktion“. Bei den enukleierten Patienten war im gleichen Zeitraum eine signifikante Abnahme der „Rollenfunktion“ zu beobachten.

Bei beiden Patientengruppen gab es eine Verbesserung der „Emotionalen Funktion“ zwischen der prätherapeutischen Befragung und der Befragung zwei Monate nach Beendigung der Therapie.

Insgesamt konnten vier Jahre nach der Therapie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkohorten bei den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 oder der Lebensqualität festgestellt werden (70).

Eine besondere Form der stereotaktischen Strahlentherapie stellt die CyberKnife-Bestrahlung dar, deren Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit uvealem Melanom in einer Studie von Klingenstein et al. beschrieben worden ist. In der Studie wurden prätherapeutische und jährliche

Follow-Up-Daten bis zu zwei Jahre nach Beendigung der Therapie unter Verwendung des Fragebogens Short Form 12 (SF-12) erhoben. Dabei nahm die physische Gesundheit und die physisch-bedingte Rollenfunktion der Patienten nach der CyberKnife-Bestrahlung signifikant ab, während sich die emotionale Funktion verbesserte. Als wichtige Einflussfaktoren auf das Therapieergebnis der Patienten wurden die bestkorrigierte Sehschärfe nach der Therapie und die Entwicklung eines Glaukoms identifiziert (71).

5.4.4.4 Zusammenfassung der aktuellen Studienlage

Die verschiedenen Verfahren zur Primärtherapie des uvealen Melanoms haben unterschiedliche Auswirkungen auf die Funktionalität des Auges (61, 65, 68, 70). Insgesamt zeigen die unterschiedlichen Therapieverfahren jedoch keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (61, 65, 70, 72-74). Allgemein gilt, dass bei der Auswahl einer Therapieoption die Konsequenzen dieser Therapie auf die Lebensqualität der Patienten berücksichtigt werden sollten. Die Therapie sollte nach den Wünschen des Patienten bezüglich einer gesicherten Tumorkontrolle, der Bewahrung einer visuellen Restfunktion und des Augenerhalts ausgewählt werden (26).

Obwohl zahlreiche Studien Auswirkungen unterschiedlicher Therapieverfahren zur Primärtherapie des uvealen Melanoms auf die Lebensqualität untersucht haben, bewerteten Miniati et al. die verfügbare Evidenz zur Lebensqualität bei uvealen Melanompatienten als schwach (74).

Nur wenige Studien haben die Lebensqualität von Patienten mit uvealem Melanom im Rahmen einer Protonentherapie untersucht. Die aktuell verfügbaren Studien von Suchocka-Capitano et al. und von Hope-Stone et al. unterliegen zudem einigen Limitationen und untersuchten jeweils nur eine kleine Patientenkohorte. Insbesondere der Einfluss der Clip-Operation auf die Lebensqualität der Patienten wurde hierbei in Vorarbeiten nicht untersucht.

Zusammenfassend ist die Datenlage zur Lebensqualität im Rahmen der Primärtherapie des uvealen Melanoms aktuell unzureichend. Eine große Herausforderung bei der Bewertung der aktuellen Studienlage ist die Heterogenität der vorliegenden Studien. Die Verwendung unterschiedlicher Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität erschwert hierbei den Vergleich von Studienergebnissen. Die einzelnen Studien haben meist nur geringe Patientenzahlen, was insbesondere nicht breitflächig verfügbare Therapieoptionen wie die Protonentherapie aber auch neuere Therapieverfahren wie die stereotaktische Bestrahlung betrifft. Neben der Behandlungsmodalität wurde bisher zudem wenig zu möglichen protektiven Faktoren oder zu Risikofaktoren bezüglich der Lebensqualität bei Patienten mit einem uveal Melanom geforscht (74).

6 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, die beschriebene Forschungslücke zu schließen. In der Literatur existiert keine Studie, die die kurzfristigen Auswirkungen der einzelnen Therapieschritte einer Protonentherapie und insbesondere den Einfluss der vorbereitenden Clip-Operation auf die Lebensqualität und die psychische Belastung der Patienten betrachtet hat.

Mittels Subgruppen- sowie Korrelations-Analysen sollen Patientengruppen identifiziert werden, die besonders von der Therapie beeinträchtigt werden. Neben der Lebensqualität wurde hierbei der Fokus auf die „Emotionale Funktion“, die „Rezidivangst“ und die „Psychische Gesamtbelastung“ der Patienten gelegt.

Die vorliegende Arbeit schafft die Basis für eine langfristige Untersuchung der Lebensqualität von an der Charité - Universitätsmedizin Berlin mittels einer Protonentherapie behandelten Patienten mit einem uvealen Melanom. Mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit soll eine bessere Beratung und Aufklärung der Patienten bezüglich der Auswahl einer Therapieoption ermöglicht werden. Die Studie soll zudem den Bedarf an psychoonkologischer Unterstützung untersuchen, um die psychoonkologische Betreuung der Patienten während des Therapieprozesses zu verbessern.

7 Patienten und Methoden

7.1 Studiencharakteristika und Übersicht

Die vorliegende Studie untersuchte Veränderungen der Lebensqualität und der psychischen Verfassung von Patienten vor, während und nach der Durchführung einer Protonentherapie beim nicht-metastasierten uvealen Melanom. Die Datenerhebung erfolgte prospektiv zwischen Mai 2019 und April 2020 mittels verschiedener validierter und nicht-validierter Fragebögen.

Die Studie wurde von der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin in Zusammenarbeit mit der Klinik für Augenheilkunde und dem Charité Comprehensive Cancer Center der Charité - Universitätsmedizin Berlin initiiert. Teile der Daten wurden am Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie erhoben.

Das Studienkonzept einschließlich statistischer Kennzahlen und aller verwendeten Fragebögen wurde vorab durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin geprüft. Das positive Ethikvotum erfolgte am 26.04.2019 (EA4/031/19).

7.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden fortlaufend alle Patienten im Erhebungszeitraum, die nach vorheriger Aufklärung einer Studienteilnahme zustimmten und die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

- Vorliegen eines uvealen Melanoms
- Indikation zur Protonentherapie
- Primärbehandlung
- Ausreichende Sprachkenntnisse

Patienten mit anderen Diagnosen, Patienten mit Rezidiven sowie Patienten mit Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt waren grundsätzlich von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

7.1.2 Studienablauf

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch einen Mitarbeiter der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Anschluss an die stationäre Aufnahme und nach einem Aufklärungsgespräch für die vorbereitende „Clip-Operation“.

Die Studie sah eine Befragung der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten des Therapieprozesses vor:

- T0: Prätherapeutisch vor der Clip-Operation
- T1: Am Tag der Maskenanfertigung vor Beginn der Protonentherapie im HZB
- T2: Unmittelbar nach Beendigung der Protonentherapie
- T3: Drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie

Zu jedem Befragungszeitpunkt wurden den Patienten mehrere Fragebögen zum selbständigen Ausfüllen ausgehändigt. Bei Bedarf wurde den Patienten beim Ausfüllen der Fragebögen assistiert, sofern diese Schwierigkeiten beim Lesen hatten. Die Fragebögen für die Befragung drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) wurden postalisch an die Patienten übermittelt.

In Abbildung 3 wird der Therapieablauf inklusive der Befragungszeitpunkte der Studie dargestellt.

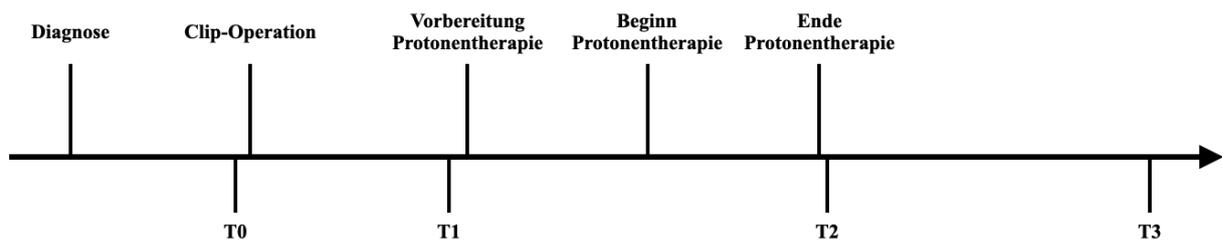


Abbildung 3: Therapieschritte und Befragungszeitpunkte der Studie

7.2 Verwendete Fragebögen

Die Studienteilnehmer erhielten zu jedem Zeitpunkt jeweils drei Fragebögen bestehend aus dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-OPT30 und einem Fragebogen zur psychischen Belastung. Ergänzend wurde vor der Protonentherapie (T1) der GAD-7 sowie ein Fragebogen zur Erfassung soziodemographischer Daten erhoben.

Zusätzlich zu den genannten Fragebögen für die vorliegende Arbeit füllten die Patienten vor der Protonentherapie (T1) weitere Fragebögen für eine parallel laufende Studie aus, in welcher die Progressionsangst und Coping-Strategien sowie das Interesse der Patienten an der Erstellung eines genetischen Risikoprofils des Tumors untersucht wurde. Drei Monate nach Beendigung der Therapie (T3) erhielten die Patienten deshalb einen Fragebogen zur Erfassung der Progressionsangst (PA-F).

7.2.1 EORTC QLQ-C30

Der EORTC-QLQ-C30 ist ein zuverlässiger und validierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Karzinompatienten (75). Als Basisfragebogen deckt er allgemeine lebensqualitätsrelevante Aspekte ab. Zusätzlich kann er um spezifischere weitere Module ergänzt werden, um für bestimmte Patientenpopulationen besonders relevante Elemente der Lebensqualität abzufragen (76). In der vorliegenden Studie wurde der EORTC QLQ-C30 in der Version 3.0. verwendet.

Insgesamt werden 30 Fragen mittels Likertskalen selbstständig durch den Patienten beantwortet. Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet neun Multi-Item Skalen: Fünf funktionale Skalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion), drei symptomale Skalen (Erschöpfung, Schmerz und Schwindel/Übelkeit) und eine globale Gesundheits- und Lebensqualitätsskala. Zudem enthält er sechs Single-Item Skalen, die weitere Symptome erfassen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Belastungen) (75).

Als Antwortmöglichkeiten stehen jeweils vier Optionen (überhaupt nicht - wenig - mäßig - sehr) zur Verfügung. Eine Ausnahme sind die letzten beiden Fragen, die in die globale Gesundheits- und Lebensqualitätsskala einfließen und welche mittels einer linearen Analogskala von 1 bis 7 (sehr schlecht bis ausgezeichnet) beantwortet werden.

Auswertung EORTC QLQ-C30:

Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgt gemäß dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3. Edition) (78). Bei den Multi-Item Skalen wird zunächst ein Rohwert (RS) gebildet. Hierfür werden die Werte der Items der entsprechenden Skala addiert und durch die Anzahl der beantworteten Items dividiert. Damit der Rohwert gebildet werden kann, muss mindestens die Hälfte der Items einer Skala beantwortet worden sein. Im Anschluss wird mit dem Rohwert ein Ergebnis (Score von 0-100) errechnet.

Für die Funktionsskalen gilt:

$$\text{Score} = (1 - (\text{RS} - 1) / \text{range}) \times 100$$

Für die Symptomskalen sowie für die globale Gesundheitsskala gilt:

$$\text{Score} = ((\text{RS} - 1) / \text{range}) \times 100$$

Ein hoher Score bei den Funktionsskalen und bei der globalen Gesundheitsskala zeigt ein hohes/gesundes Funktionsniveau beziehungsweise eine hohe Lebensqualität an. Ein hoher Score bei Symptomskalen stellt eine ausgeprägte Symptomlast dar (77).

7.2.2 EORTC QLQ-OPT30

Der EORTC QLQ-OPT30 ist ein nicht abschließend validiertes Erweiterungsmodul des EORTC QLQ-C30 zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit uvealem Melanom (78). Zur Standardisierung und Qualitätssicherung des Entwicklungsprozesses von Erweiterungsmodulen des EORTC QLQ-C30 wurden vier Phasen der Entwicklung (Identifizierung relevanter Aspekte für die Lebensqualität, Operationalisieren der Aspekte in Items, Vortest des Fragebogenmoduls und Test des Moduls in großen Feldstudien) festgelegt (76, 79). Der EORTC QLQ-OPT30 hat aktuell Phase I-III abgeschlossen und befindet sich in Phase IV (78).

Der Fragebogen besteht aus dreißig Fragen mit insgesamt sieben Multi-Item Skalen: Okulare Irritation, visuelle Beeinträchtigung, Rezidivangst, Probleme beim Autofahren, Probleme mit der äußerlichen Erscheinung, funktionale Probleme aufgrund von visuellen Beeinträchtigungen und funktionale Probleme im behandelten Auge. Zusätzlich erfragen zwei einzelne Items Kopfschmerzen und Probleme beim Lesen.

Die Auswertung erfolgt nach dem EORTC QLQ-OPT30 Scoring Manual analog der Auswertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Ein hoher Score repräsentiert eine hohe Symptomlast (78).

Der EORTC QLQ-OPT30 wurde speziell für die Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit uvealem Melanom entwickelt und erfasst spezifische Symptome dieser Patientengruppe. Der Aufbau des Fragebogens entspricht dem Aufbau des EORTC QLQ-C30 und erleichtert den Patienten somit das Ausfüllen. In aktuellen Studien zur Lebensqualität beim uvealen Melanom wird der EORTC QLQ-OPT30 in zahlreichen Studien verwendet (66-69, 80, 81), weshalb der EORTC QLQ-OPT30 für die vorliegende Arbeit gewählt wurde.

7.2.3 „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“

Der Fragebogen „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ ist ein nicht-validierter Fragebogen, der für die vorliegende Studie erstellt wurde. Primäres Ziel des Fragebogens war die Erfassung der psychischen Gesamtbelastung der Patienten. Sekundär sollte die Angst vor den einzelnen Therapieschritten und Komplikationen des Therapieprozesses erfasst werden. Die Patienten wurden zudem nach der Zufriedenheit mit der Betreuung bezüglich der psychischen Belastungen im Therapieprozess befragt, um einen möglichen zusätzlichen Unterstützungsbedarf für zukünftige Patienten zu detektieren.

Durch die speziellen Anforderungen an den Fragebogen konnte nicht auf einen validierten Fragebogen zurückgegriffen werden. Aus diesem Grund wurde der in der Studie verwendete Fragebogen „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Psychoonkologie des Charité Comprehensive Cancer Center neu entwickelt.

Der Fragebogen umfasst neun Items. Als Antwortmöglichkeit für jedes Item wurde eine Ordinalskala mit Variablenwerten zwischen 1 (sehr stark) und 7 (gar nicht) gewählt. Der Fragebogen enthält ein Item zur psychischen Gesamtbelastung, 6 Items zur Angst vor einzelnen Therapieschritten und Komplikationen sowie zwei Items zur Zufriedenheit mit der Betreuungssituation.

Die Items zur Zufriedenheit mit der Betreuungssituation wurden in einem Score, welcher dem Mittelwert der beiden Items entspricht, zusammengefasst. Wenn ein Studienteilnehmer nur ein Item ausfüllte, wurde dieses Item alleine für den Score „Zufriedenheit Betreuung“ verwendet.

Der vollständige Fragebogen „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ ist im Anhang zu finden.

7.2.4 Generalized Anxiety Disorder 7

Der Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7) ist ein validierter Fragebogen zum Screening einer generalisierten Angststörung sowie zur Abschätzung ihres Schweregrads (82). Neben seiner Funktion bei der Detektion einer generalisierten Angststörung weist er gute Ergebnisse als Screening-Instrument für Panikstörungen, soziale Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen auf (83).

Der Fragebogen besteht aus sieben Items, die mit 0 bis 3 (überhaupt nicht - an einzelnen Tagen - an mehr als der Hälfte der Tage - beinahe jeden Tag) beantwortet werden können. Alle Fragen beziehen sich auf die subjektive Beeinträchtigung durch Beschwerden in den letzten zwei Wochen. Insgesamt können somit 0-21 Punkte erreicht werden. Die abgefragten Items orientieren sich an den Diagnosekriterien einer generalisierten Angststörung nach DSM-IV (84).

Als Cut-Off für eine mögliche generalisierte Angststörung ist ein Wert von 10 oder mehr geeignet. Ferner können 5, 10 und 15 Punkte als eine milde, mittelgradige beziehungsweise schwere Angstsymptomatik gewertet werden (82).

Der GAD-7 ist ein weit verbreitetes und validiertes Instrument zur Messung von Angstsymptomen (82, 83). In der vorliegenden Arbeit wurde der GAD-7 ergänzend zur genaueren Erfassung von Angstsymptomen zusätzlich zu den Fragen bezüglich der „Emotionalen Funktion“ des EORTC QLQ-C30 und der „Rezidivangst“ des EORTC QLQ-OPT30 eingesetzt. Um den Umfang der auszufüllenden Fragebögen für die Patienten möglichst gering zu halten, wurde der GAD-7 nur einmalig vor der Protonentherapie (T1) erhoben.

7.2.5 Fragebogen zur Erfassung soziodemographischer Daten

Der nicht-validierte Fragebogen „Allgemeine soziale Situation und Informationsstand bezüglich der Erkrankung“ erfasste soziodemographische Basisdaten der Patienten bezüglich Kindern, Familienstand (soziale Lebenssituation), höchstem Bildungsabschluss und beruflicher Situation. Die Patienten konnten bei den erfragten Items aus jeweils vorselektierten Optionen wählen. Zusätzlich wurde der subjektive Informationsstand bezüglich der Erkrankung und der Therapie auf einer ordinalen Skala von 0 (keine Information) bis 10 (sehr gute Information) erfragt.

Die erhobenen soziodemographischen Basisdaten bildeten die Grundlage der explorativen Subgruppenanalysen, um mögliche soziodemographische Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der Patienten zu identifizieren.

Der Fragebogen „Allgemeine soziale Situation und Informationsstand bezüglich der Erkrankung“ ist im Anhang dargestellt.

7.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics Version 25 und 26 für MacOS Catalina durchgeführt. Nach Eingabe der Daten erfolgte eine Extremwertanalyse, um mögliche Eingabefehler und Berechnungsfehler der Scores zu detektieren und zu korrigieren.

1. Als Nullhypothese (H_0) der Arbeit wurde gewählt:

Es gibt keinen signifikanten Unterschied der globalen Lebensqualität zwischen der präoperativen Befragung (T0) und der Befragung drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3).

2. Die Alternativhypothese (H_A) lautete:

Es gibt eine signifikante Veränderung der globalen Lebensqualität zwischen den Zeitpunkten T0 und T3.

Das Signifikanzniveau für die Testung der Primärhypothese wurde mit $p=0,05$ definiert. Bei den weiteren Untersuchungen handelte es sich um explorative Analysen, bei denen ebenfalls $p=0,05$ galt. Da es hierbei zu einer Kumulation des alpha-Fehlers kommen kann, sollten in zukünftigen Studien die in der explorativen Analyse festgestellten signifikanten Ergebnisse nochmals überprüft werden. In den dargestellten Tabellen der vorliegenden Arbeit werden hochsignifikante Ergebnisse mit $p \leq 0,01$ zur Verdeutlichung fett dargestellt.

Die Variablen der Arbeit sind größtenteils ordinalskaliert und nicht normalverteilt. Bei der Auswertung der Daten wurde der Mittelwert sowie die Standardabweichung errechnet. Der Median wird in Vergleichsarbeiten nicht verwendet und wurde deshalb zur Vergleichbarkeit der erhobenen Daten mit anderen Studien nicht dargestellt.

Die statistische Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den Befragungszeitpunkten erfolgte in zwei Stufen. Als Vortest wurde ein Friedman-Test durchgeführt. Ergab dieser ein signifikantes Ergebnis erfolgte eine post-hoc Testung mit einem Wilcoxon-Test, um signifikante Veränderungen zwischen den einzelnen Befragungszeitpunkten zu detektieren.

Zur Testung von signifikanten Unterschieden des Mittelwerts zwischen Gruppen wurde bei zwei Gruppen ein Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei ≥ 3 Gruppen wurde ein Kruskal-Wallis-Test als Vortest genutzt und bei einem signifikanten Ergebnis in einer post-hoc-Testung die einzelnen Gruppen mit einem Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen.

Eine mögliche Korrelation zwischen zwei Variablen wurde mit einer Rangkorrelationsanalyse nach Spearman getestet. Zur Beurteilung der Effektstärke des Rangkorrelationskoeffizienten Spearmans Rho (r_s) wurde eine Einteilung nach Cohen gewählt. Hierbei entspricht $r_s=0,1$ einem schwachen Effekt, $r_s=0,3$ einem mittleren Effekt und $r_s=0,5$ einem starken Effekt (85).

8 Ergebnisse

8.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum der Patientenrekrutierung zwischen Mai 2019 und Januar 2020 wurde bei 183 Patienten mit klinisch diagnostiziertem uvealen Melanom die Indikation für eine Protonentherapie gestellt. Die Datenerhebung inklusive der prätherapeutischen Befragung sowie des 3-Monats-Follow-Ups erfolgte zwischen Mai 2019 und April 2020.

Gemäß den Ausschlusskriterien der Studie wurden zehn Patienten aufgrund mangelnder Sprachkenntnisse sowie weitere sieben Patienten aufgrund der Behandlung eines Tumorrezidivs von der Studie ausgeschlossen. Bei insgesamt sechs Patienten erfolgte nach der initialen Indikationsstellung für eine Protonentherapie eine Therapieplanänderung. Ursächlich dafür waren entweder der Patientenwunsch oder ein geänderter Behandlungsplan nach Reevaluation der Therapiestrategie. Bei fünf dieser Patienten wurde eine Enukleation durchgeführt. Bei einem Patienten erfolgte eine weitere Beobachtung des Tumors. Bereits erhobene Daten dieser Patienten wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Aus organisatorischen Gründen bei der OP-Terminierung konnten 28 Patienten vor der Clip-Operation nicht kontaktiert werden, weshalb diese für die Studie nicht berücksichtigt wurden. Lediglich ein Patient lehnte die Teilnahme an der Studie ab.

Insgesamt konnten 131 Patienten als Studienteilnehmer gewonnen werden. Dies entspricht einer Rekrutierungsquote von 81,9 Prozent der Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten.

Der Ablauf der Rekrutierung sowie der Datenerhebung ist in Abbildung 4 dargestellt.

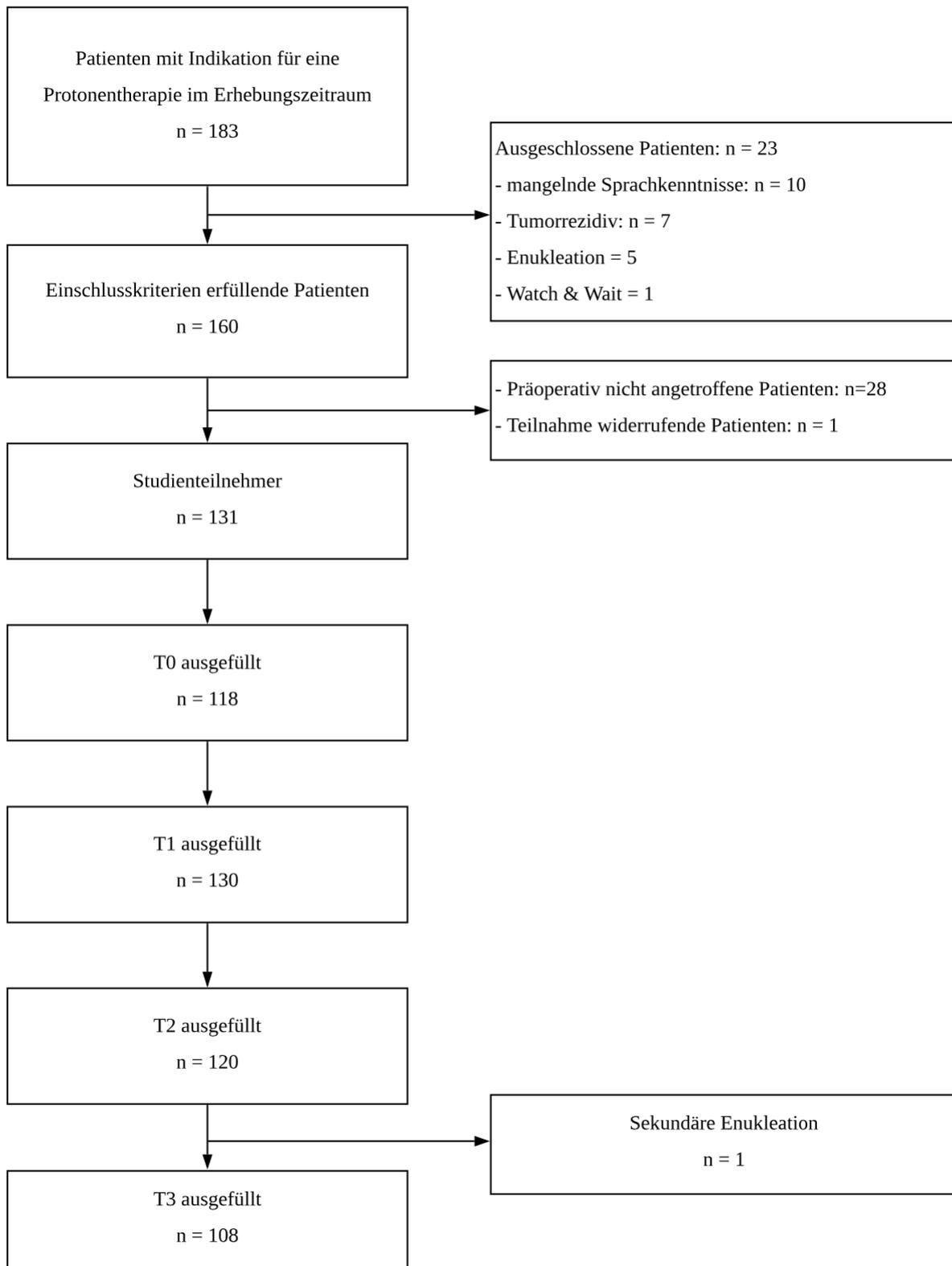


Abbildung 4: Rekrutierungsablauf

8.1.1 Rücklaufquote

Von den 131 Studienteilnehmern haben 118 die Fragebögen präoperativ (T0) ausgefüllt. Insgesamt 13 an der Studie teilnehmende Patienten erhielten nach der Rekrutierung präoperativ keine Fragebögen oder beantworteten diese erst nach der Clip-Operation, weshalb die Daten dieser Patienten für den präoperativen Befragungszeitpunkt (T0) nicht berücksichtigt wurden.

Vor der Protonentherapie (T1) beantworteten 130 der 131 Studienteilnehmer die Fragebögen. Ein Studienteilnehmer gab die erhaltenen Fragebögen unausgefüllt zurück.

Nach Abschluss der Protonentherapie (T2) haben 120 der 131 Studienteilnehmer die Fragebögen ausgefüllt. Neun Studienteilnehmer füllten die Fragebögen aus zeitlichen oder persönlichen Gründen nach der Protonentherapie nicht aus. Zwei Patienten konnten die Fragebögen aufgrund starker visueller Einschränkungen nicht beantworten.

Drei Monate nach der Bestrahlung (T3) beantworteten 108 Patienten die postalisch zugestellten Fragebögen. Ein Patient erhielt eine sekundäre Enukleation vor dem Befragungszeitpunkt T3, weshalb die vorliegenden Daten dieses Patienten für die Auswertung des Zeitpunktes T3 nicht berücksichtigt wurden. Bei einem Patienten konnte der Brief aufgrund einer falschen Adresse nicht zugestellt werden.

Die Rücklaufquote zu den verschiedenen Zeitpunkten ist in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Rücklaufquote der Fragebogen zu den Befragungszeitpunkten T0-T3

Zeitpunkt	T0	T1	T2	T3
Studienteilnehmer	131	131	131	130
Anzahl ausgefüllter Fragebögen	118	130	120	108
Rücklaufquote (in Prozent)	90,08	99,24	91,6	83,08

8.1.2 Therapieablauf

Der mediane Zeitabstand zwischen der Diagnosestellung und der Clip-Operation betrug 22 Tage (Interquartilbereich (IQR): 20). Zwischen der Clip-Operation und der Befragung vor der Protonentherapie (T1) lagen im Median 13 Tage (IQR: 14). Die Vorbereitungsstermine für die Protonentherapie waren immer exakt eine bzw. zwei Wochen vor dem Beginn der Protonen-

therapie angesetzt. Der Abstand zwischen der Befragung vor der Protonentherapie (T1) und dem Beginn der Bestrahlung betrug somit 6 oder 13 Tage. Die Protonentherapie selbst wurde an vier aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Zwischen der Befragung vor der Protonentherapie (T1) und der Befragung unmittelbar nach der Protonentherapie (T2) lagen somit, abhängig vom Vorbereitungsstermin, 10 oder 17 Tage. Der mediane Abstand zwischen dem Ende der Protonentherapie (T2) und der Beantwortung der drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) postalisch versendeten Fragebögen betrug 97 Tage (IQR: 7).

Gemäß den Beschlüssen der Tumorkonferenz sollten zwischen T2 und T3 insgesamt 58 Studienteilnehmer eine adjuvante Therapie erhalten. Bei 21 Patienten wurde die Durchführung einer Triamcinolon-Injektion geplant. Bei 37 Patienten sollte eine adjuvante Endoresektion oder Endodrainage erfolgen. Eine routinemäßige Nachsorge ohne adjuvante Folgeeingriffe war für 68 Patienten vorgesehen worden.

Für die fünf aus Österreich stammenden Patienten lag kein Beschluss der Tumorkonferenz bezüglich einer adjuvanten Therapie vor. Die aus Österreich kommenden Patienten wurden nach Durchführung der Protonentherapie wohnortnah betreut und gegebenenfalls weiterbehandelt.

8.1.3 Tumorcharakteristika der Population

Von den 131 Studienteilnehmern lag bei 117 Patienten (89,3 Prozent) ein Aderhautmelanom und in 14 Fällen (10,7 Prozent) ein Ziliarkörpermelanom vor.

Die Tumore der Studienteilnehmer hatten eine durchschnittliche Prominenz von $4,54 \pm 3,03$ mm (Mittelwert \pm Standardabweichung) und eine maximale Ausdehnung der Tumorbasis von im Durchschnitt $14,99 \pm 3,88$ mm.

Das Tumolvolumen betrug durchschnittlich $476,23 \pm 444,25$ mm³. Ein Großteil der Studienteilnehmer hatte einen zentral gelegenen, Fovea-nahen Tumor. Der mediane, minimale Abstand der Tumorgrenzen zur Fovea betrug 0,7 mm (IQR: 2,6) und war im Median 0,7 mm (IQR: 4) von der Papille entfernt.

Die Tumorcharakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Tumorcharakteristika der Studienpopulation

Charakteristikum	Mittelwert \pm SD	Median	Minimum	Maximum
Prominenz	4,54 \pm 3,03	3,5	1,0	13,9
Maximaler Durchmesser Tumorbasis	14,99 \pm 3,88	15	6,2	22,4
Volumen	476,23 \pm 444,25	316	18	1989
Minimaler Abstand Tumorgrenze zur Fovea	1,91 \pm 3,04	0,7	0	17,2
Minimaler Abstand Tumorgrenze zur Papille	2,55 \pm 3,25	1,7	0	17,6

Anmerkungen: Angaben in mm, Volumen in mm³

8.1.3.1 TNM-Klassifikation

Kein Studienteilnehmer hatte zum Zeitpunkt der Protonentherapie Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Am häufigsten lagen T1a (35,9 Prozent) und T2a Tumore (33,6 Prozent) vor. Dreizehn Patienten (9,9 Prozent) wiesen eine Infiltration des Ziliarkörpers auf. Eine extraokuläre Ausbreitung des Tumors mit einer Größe von ≤ 5 mm wurde bei zwei Patienten festgestellt. Bei einem Patienten hatte der Tumor den Ziliarkörper infiltriert und sich extraokulär (≤ 5 mm) ausgebreitet.

In Tabelle 3 wird das Tumorstadium der Patienten gemäß der TNM-Klassifikation dargestellt.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Studienpopulation

Stadium		Anzahl	Prozent
T1	T1a	47	35,9
	T1c	2	1,5
T2	T2a	44	33,6
	T2d	1	0,8
T3	T3a	22	16,8
	T3b	8	6,1
T4	T4a	2	1,5
	T4b	5	3,8

Anmerkungen: Kein Studienteilnehmer hatte Lymphknoten- oder Fernmetastasen

8.1.4 Soziodemographische Daten

Vor der Protonentherapie (T1) füllten die teilnehmenden Patienten einmalig den Fragebogen „Allgemeine soziale Situation und Informationsstand bezüglich der Erkrankung“ aus.

Von den 131 Studienteilnehmern waren 66 männlichen und 65 weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter der Studienkohorte betrug $59,12 \pm 13,63$ Jahre. Als Stichtag für die Ermittlung des Alters diente der Tag der Clip-Operation.

Ein Großteil der Studienteilnehmer (75,8 Prozent) hatte Kinder. Da wir davon ausgehen, dass das Alter der Kinder ein möglicher Einflussfaktor auf die Lebensqualität und die emotionale Belastung sein könnte, wurde das Alter der Kinder in zwei Gruppen untergliedert: 13 Prozent aller Studienteilnehmer hatten minderjährige Kinder (<18 Jahren) und 60,3 Prozent der Patienten volljährige Kinder (≥ 18 Jahre). Bei Studienteilnehmern mit mehreren Kindern zählte das jüngste Kind für die Einteilung. Insgesamt drei Patienten gaben das Alter der Kinder nicht an.

Die weiteren erhobenen soziodemographischen Daten werden vollständig in Tabelle 4 zusammengefasst. Wählten ≤ 4 Patienten ein Item aus, wurden die entsprechenden Patienten in der jeweiligen Kategorie unter dem Item „Sonstiges“ zusammengefasst.

Tabelle 4: Soziodemographische Daten der Studienpopulation

Merkmal		Mittelwert	Standardabweichung
Alter		59,12	± 13,63
Merkmal		Anzahl	Prozent
Geschlecht	Männer	66	50,4
	Frauen	65	49,6
Kinder	ja	99	76,2
	nein	31	23,8
	Kinder ≥18	79	60,3
	Kinder <18	17	13
Soziale Lebenssituation	Alleinstehend	21	16,2
	mit Partner	89	68,5
	mit Partner und Kindern	15	11,5
	Sonstiges	5	3,8
Höchster Bildungsabschluss	Abgeschlossenes Studium	34	26,0
	Abgeschlossene Ausbildung	65	49,6
	Abitur/Hochschulreife	7	5,3
	Realschule/mittlere Reife	13	9,9
	Hauptschule/Volksschule	10	7,6
Berufliche Situation	Angestellt	52	39,7
	Verbeamtet	7	5,3
	Selbstständig	11	8,5
	Berentet	49	37,4
	Arbeitslos	5	3,8
	Sonstiges	6	4,6

Anmerkungen: Soziodemographische Daten der Studienteilnehmer

8.1.5 Informationsstand bezüglich der Erkrankung

Nach erfolgter ärztlicher Aufklärung schätzten die Studienteilnehmer vor Beginn der Protonentherapie (T1) ihren Informationsstand bezüglich der Erkrankung auf einer Likert-Skala von 0 (keine Information) bis 10 (sehr gute Information) ein.

Im Mittel bewerteten die Patienten ihren Informationsstand mit $7,18 \pm 1,98$. Hierbei stellte sich kein Unterschied bezüglich der Informiertheit bei Männern und Frauen dar.

8.2 EORTC QLQ-C30

Über den gesamten Studienzeitraum hinweg zeigte sich bei der „Globalen Lebensqualität“ zwischen der präoperativen Befragung (T0) und der Befragung drei Monate nach Beendigung der Strahlentherapie (T3) keine signifikante Veränderung.

Zwischen der präoperativen Befragung (T0) und der Datenerhebung vor der Protonentherapie (T1) kam es zu einer signifikanten Abnahme der „Globalen Lebensqualität“. Bei den folgenden Befragungen nach der Protonentherapie (T2) sowie drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) konnte eine zwischen den einzelnen Zeitpunkten stetige Zunahme der „Globalen Lebensqualität“ beobachtet werden. Die Zunahme der „Globalen Lebensqualität“ zwischen der Befragung vor der Protonentherapie (T1) und der Befragung drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) war insgesamt signifikant (Wilcoxon-Test: $p=0,022$) und zum Zeitpunkt T3 stellte sich eine fast identische „Globale Lebensqualität“ wie bei der präoperativen Befragung (T0) dar.

Bei den Funktionsskalen zeigte sich drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) ein signifikant geringeres Funktionsniveau der „Körperlichen Funktion“, der „Rollenfunktion“ sowie der „Kognitiven Funktion“ als bei der präoperativen Befragung (T0).

Zwischen der präoperativen Befragung (T0) und der Befragung vor der Protonentherapie (T1) konnte eine signifikante Abnahme der „Körperlichen Funktion“, der „Rollenfunktion“, der „Kognitiven Funktion“ und der „Sozialen Funktion“ beobachtet werden. Bemerkenswert war hierbei insbesondere der stark ausgeprägte Abfall der „Rollenfunktion“.

Im Vergleich zur Befragung vor der Protonentherapie (T1) gab es im weiteren Verlauf bei der „Rollenfunktion“, der „Kognitiven Funktion“ sowie der „Sozialen Funktion“ eine signifikante Verbesserung des Funktionsniveaus bei der Befragung nach der Protonentherapie (T2). Zwischen der Befragung nach der Protonentherapie (T2) und dem Follow-Up nach drei Monaten (T3) nahm die „Körperliche Funktion“ signifikant ab.

Die weiteren Veränderungen der Funktionsskalen waren nicht signifikant. Die „Emotionale Funktion“ zeigte eine stetige jedoch nicht signifikante Verbesserung im Studienverlauf.

Bei der Auswertung der Symptomskalen und Single-Items zeigten sich zum letzten Befragungszeitpunkt der Studie drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) signifikant höhere Werte bei den Symptomskalen „Müdigkeit“ und „Schmerzen“ sowie bei den Single-Items „Atemnot“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ als bei der präoperativen Befragung (T0).

Zwischen der präoperativen Befragung (T0) und der Befragung vor der Protonentherapie (T1) war eine signifikante Zunahme der Symptomskalen „Müdigkeit“ und „Schmerzen“ sowie des Single-Items „Finanzielle Schwierigkeiten“ auffällig.

Im Vergleich zur Befragung vor der Protonentherapie (T1) gab es bei der Befragung nach der Protonentherapie (T2) eine weitere signifikante Zunahme des Items „Finanzielle Schwierigkeiten“. Gleichzeitig konnte eine signifikante Abnahme der Symptomskala „Schmerzen“ beobachtet werden.

Alle weiteren Veränderungen des EORTC QLQ-C30 waren nicht signifikant. Die vollständige Auswertung des EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 Skalen	MW _{T0} ±SD	MW _{T1} ±SD	MW _{T2} ±SD	MW _{T3} ±SD	p Friedman-Test	p (T0:T1)	p (T1:T2)	p (T2:T3)	p (T0:T3)
Globaler Gesundheitsstatus	68,22 ± 8,96	63,54 ± 20,2	66,04 ± 20,04	68,75 ± 18,09	0,001	0,001	0,130	0,41	0,431
Funktionsskalen									
Körperliche Funktion	93,01 ± 14,61	89,37 ± 17,28	89,24 ± 16,52	86,38 ± 19,04	≤0,001	≤0,001	0,796	0,005	≤0,001
Rollenfunktion	83,62 ± 25,33	68,85 ± 31,57	73,75 ± 28,39	72,48 ± 25,41	≤0,001	≤0,001	0,018*	0,113	≤0,001
Kognitive Funktion	87,43 ± 17,42	81,27 ± 19,01	83,89 ± 21,14	81,45 ± 21,12	≤0,001	≤0,001	0,014*	0,069	0,004
Emotionale Funktion	64,27 ± 26,01	65,35 ± 25,76	68,49 ± 23,32	73,3 ± 21,92	0,088				
Soziale Funktion	81,36 ± 24,57	74,68 ± 26,2	79,55 ± 23,71	83,01 ± 22,51	0,006	0,003	0,003	0,313	0,708
Symptomskalen									
Müdigkeit	18,27 ± 22,67	23,38 ± 24,33	23,24 ± 23,18	26,78 ± 23,06	0,001	0,026*	0,543	0,61	≤0,001
Übelkeit und Erbrechen	1,55 ± 5,76	4,1 ± 12,11	3,19 ± 8,17	2,49 ± 11,4	0,067				
Schmerzen	10,03 ± 22,24	18,08 ± 25,16	15,23 ± 24,12	12,31 ± 21,15	≤0,001	≤0,001	0,024*	0,606	0,023*
Single Items									
Atemnot	7,34 ± 19,56	9,74 ± 20,94	11,39 ± 22,24	14,78 ± 25,65	0,003	0,158	0,424	0,384	0,001
Schlafstörung	23,93 ± 31,82	24,55 ± 29,32	26,27 ± 29,83	25,86 ± 29,83	0,489				
Appetitverlust	9,6 ± 20,95	9,74 ± 21,74	10,56 ± 23,26	6,54 ± 17,99	0,402				
Obstipation	5,93 ± 19,8	6,72 ± 17,86	6,44 ± 20,02	8,18 ± 18,29	0,532				
Diarrhoe	7,06 ± 19,9	7,81 ± 18,93	3,64 ± 10,44	7,55 ± 18,56	0,579				
Finanzielle Schwierigkeiten	11,3 ± 24,35	16,54 ± 26,72	21,19 ± 28,47	18,27 ± 24,96	0,001	0,017*	0,09	0,455	0,003

Anmerkungen: Mittelwerte (MW) der Items des EORTC QLQ-C30 ± Standardabweichung (SD) zwischen den Befragungszeitpunkten T0-T3, Signifikanzniveau: p=0,05, *: signifikante Werte, **fett: hochsignifikante Werte mit p≤0,01**

8.3 EORTC QLQ-OPT30

Drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) zeigten mit Ausnahme der „Rezidivangst“ alle Multi-Item-Skalen und das Single-Item „Schwierigkeiten beim Lesen“ eine signifikante Zunahme im Vergleich zur prätherapeutischen Befragung (T0). Die „Rezidivangst“ nahm signifikant zwischen T0 und T3 ab.

Ein ähnliches Bild stellte sich zwischen der präoperativen Befragung (T0) und der Befragung vor der Protonentherapie (T1) dar. Nach Durchführung der Clip-Operation konnte eine signifikante Zunahme aller Multi-Item-Skalen mit Ausnahme der „Rezidivangst“ sowie eine signifikante Zunahme des Single-Item „Schwierigkeiten beim Lesen“ im Vergleich zur prätherapeutischen Befragung (T0) beobachtet werden, während die „Rezidivangst“ im gleichen Zeitraum (T1 zu T0) signifikant abnahm.

Bei der Befragung unmittelbar nach der Protonentherapie (T2) gab es eine signifikante Abnahme der Multi-Item-Skalen „Okuläre Irritation“ und „Rezidivangst“ im Vergleich zur Befragung vor der Protonentherapie (T1).

Zwischen der Befragung drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) und der Befragung unmittelbar nach der Protonentherapie (T2) kam es zu einer signifikanten Abnahme der „Okulären Irritation“ und zu einer signifikanten Zunahme der Multi-Item-Skalen „Funktionelle Einschränkungen durch visuelle Einschränkungen“ und „Probleme beim Fahren“.

Alle weiteren Veränderungen waren nicht signifikant. Die vollständige Auswertung des EORTC QLQ-OPT30 ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: EORTC QLQ-OPT30

EORTC QLQ-OPT30 Skalen	MW _{T0} ±SD	MW _{T1} ±SD	MW _{T2} ±SD	MW _{T3} ±SD	p Friedman -Test	p (T0:T1)	p (T1:T2)	p (T2:T3)	p (T0:T3)
Mult-Item-Skalen									
Okuläre Irritation	12,42 ± 14,73	31,62 ± 18,47	27,55 ± 19,24	22,71 ± 18,99	≤ 0,001	≤ 0,001	0,001	0,026*	≤ 0,001
Visuelle Einschränkungen	15,33 ± 18,51	24,46 ± 23,87	21,84 ± 24,67	22,85 ± 23,25	≤ 0,001	≤ 0,001	0,158	0,272	≤ 0,001
Rezidivangst	61,68 ± 29,65	56,88 ± 29,79	48,81 ± 30,82	46,18 ± 28,59	≤ 0,001	0,031*	≤ 0,001	0,815	≤ 0,001
Probleme mit äußerem Erscheinungsbild	6,32 ± 18,08	23,71 ± 27,05	25,68 ± 27,13	21,86 ± 25,96	≤ 0,001	≤ 0,001	0,718	0,464	≤ 0,001
Funktionelle Probleme durch visuelle Einschränkungen	13,32 ± 19,38	22,67 ± 22,56	22,92 ± 23,92	26 ± 22,6	≤ 0,001	≤ 0,001	0,954	0,010	≤ 0,001
Funktionelle Probleme im behandelten Auge	25,64 ± 21,48	29,18 ± 22,37	30,83 ± 23,39	33,11 ± 22,18	≤ 0,001	0,001	0,952	0,157	≤ 0,001
Probleme beim Fahren	21,52 ± 24,99	26,15 ± 30,71	26,64 ± 29,13	35,78 ± 30,7	≤ 0,001	0,009	0,633	0,030*	≤ 0,001
Single Items									
Kopfschmerzen	14,97 ± 24,5	16,15 ± 24,64	16,24 ± 26,12	20,44 ± 29,3	0,356				
Schwierigkeiten beim Lesen	33,33 ± 35,83	41,93 ± 30,24	40,62 ± 29,8	42,68 ± 29,24	0,010	0,009	0,718	0,178	0,001

Anmerkungen: Mittelwerte (MW) der Items des EORTC QLQ-OPT30 ± Standardabweichung (SD) zwischen den Befragungszeitpunkten T0-T3, Signifikanzniveau: p=0,05, *: signifikante Werte, **fett: hochsignifikante Werte mit p≤0,01**

8.4 „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“

Zu jedem Befragungszeitpunkt beantworteten die Studienteilnehmer den nicht-validierten Fragebogen „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“. Zur Beantwortung der Fragen stand eine Likertskala von 1 (sehr stark) bis 7 (gar nicht) zur Verfügung.

Drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) konnte im Vergleich zur präoperativen Befragung (T0) eine signifikante Abnahme der Items „Psychische Gesamtbelastung“, „Angst Protonenstrahlung“, „Angst Folgeoperationen am Auge“, „Angst Komplikationen Folge-Operation am Auge“ und des Scores „Zufriedenheit Betreuung“ beobachtet werden.

Zwischen der prätherapeutischen Befragung (T0) und der Befragung vor der Protonentherapie (T1) nahm die „Psychische Gesamtbelastung“ und der Score „Zufriedenheit Betreuung“ signifikant ab. Im Vergleich zur Befragung vor der Protonentherapie (T1) zeigte sich nach der Protonentherapie (T2) eine signifikant niedrigere Ausprägung der Items „Angst Protonen-

strahlung“ und „Angst Folgeoperation am Auge“ sowie der Items „Angst Komplikationen Protonentherapie“ und „Angst Komplikationen Folge-Operation am Auge“. Drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) war die „Psychische Gesamtbelastung“ signifikant geringer als unmittelbar nach der Protonentherapie (T2).

Die vollständige Auswertung des Fragebogens „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“

	MW _{T0} ±SD	MW _{T1} ±SD	MW _{T2} ±SD	MW _{T3} ±SD	p Friedman -Test	P (T0:T1)	P (T1:T2)	P (T2:T3)	P (T0:T3)
Psychische Gesamtbelastung	4,02 ± 1,85	4,3 ± 1,73	4,45 ± 1,73	5,09 ± 1,66	≤ 0,001	0,028*	0,278	0,002	≤ 0,001
Angst Protonenstrahlung	4,68 ± 1,86	4,58 ± 1,93	5,02 ± 1,87	5,34 ± 1,74	≤ 0,001	0,611	0,001	0,688	0,003
Angst Folgeoperation am Auge	4,01 ± 2,05	3,69 ± 2,03	4,26 ± 1,89	4,46 ± 2	≤ 0,001	0,162	≤ 0,001	0,917	0,032*
Angst Komplikationen insgesamt	3,46 ± 1,93	3,53 ± 1,86	3,93 ± 1,81	4,21 ± 1,75	≤ 0,001	0,702	0,008	0,508	0,01
Angst Komplikationen Clip-OP	5,14 ± 1,74	5,28 ± 1,78	5,14 ± 1,84	5,72 ± 1,84	0,066				
Angst Komplikationen Protonentherapie	4,05 ± 1,98	3,88 ± 1,96	4,47 ± 1,78	4,63 ± 1,87	0,004	0,498	≤ 0,001	0,920	0,121
Angst Komplikationen Folge-OP am Auge	3,96 ± 1,91	3,69 ± 1,89	4,24 ± 1,76	4,65 ± 1,85	≤ 0,001	0,073	≤ 0,001	0,323	0,001
Zufriedenheit Betreuung	2,95 ± 1,68	3,27 ± 1,69	3,38 ± 1,77	3,5 ± 1,81	0,046*	0,039*	0,791	0,069	0,016*

Anmerkungen: Mittelwerte (MW) der Items des Fragebogens „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ ± Standardabweichung (SD) zwischen den Befragungszeitpunkten T0-T3, Signifikanzniveau: p=0,05, *: signifikante Werte, **fett: hochsignifikante Werte mit p≤0,01**

8.5 GAD-7

Vor Beginn der Protonentherapie (T1) füllten die Studienteilnehmer einmalig den GAD-7 aus. Der durchschnittliche Summenwert der Studienpopulation betrug $5,91 \pm 4,28$. Insgesamt zeigten 16,3 Prozent der Studienteilnehmer einen GAD-7 Summenscore über dem Cut-Off für eine generalisierte Angststörung von 10 Punkten. 12,4 Prozent der Patienten gaben eine mittelgradige, 3,9 Prozent eine schwere Angstsymptomatik an.

Die Ergebnisse der kategorialen Auswertung des GAD-7 sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Kategoriale Auswertung GAD-7

Angstsymptomatik	Anzahl	Prozent
Keine (0-4)	54	41,9
Mild (5-9)	54	41,9
Mittelgradig (10-14)	16	12,4
Schwer (>15)	5	3,9

Anmerkungen: Kategoriale Auswertung des GAD-7

8.6 Subgruppenauswertung

Nach Auswertung der Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation erfolgte eine explorative Betrachtung einzelner Subgruppen sowie möglicher Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Patienten.

8.6.1 Geschlechterunterschiede

Bei der Gegenüberstellung der weiblichen und männlichen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem durchschnittlichen Alter der Studienteilnehmerinnen (58,42 Jahre) und -teilnehmer (59,82 Jahre). Es gab zudem keine signifikanten Unterschiede bei den Tumorcharakteristika zwischen Frauen und Männern.

8.6.1.1 EORTC QLQ-C30

Für eine differenzierte Untersuchung des Therapieergebnisses von Männern und Frauen erfolgte eine nach dem Geschlecht getrennte Auswertung der erhobenen Daten. Bei der Analyse des EORTC QLQ-C30 lag der Fokus auf der „Globalen Lebensqualität“ sowie den Funktionsskalen.

Bei der „Globalen Lebensqualität“ traten nur bei den Studienteilnehmerinnen signifikante Veränderungen im Therapieverlauf auf. Die Studienteilnehmerinnen zeigten eine signifikante Abnahme der „Globalen Lebensqualität“ zwischen der präoperativen Befragung (T0) und der Befragung vor der Protonentherapie (T1). Bei den teilnehmenden männlichen Patienten war eine geringere und nicht signifikante Abnahme der Lebensqualität zwischen den beiden Zeitpunkten zu beobachten.

Die bei der Auswertung der Gesamtstudienpopulation festgestellte signifikante Abnahme der Lebensqualität zwischen der präoperativen Befragung (T0) und der Befragung vor der Protonen-

therapie (T1) ist somit insbesondere auf die signifikante Abnahme der „Globalen Lebensqualität“ bei den Studienteilnehmerinnen zurückzuführen.

Zwischen der Befragung vor der Protonentherapie (T1), der Befragung unmittelbar nach der Protonentherapie (T2) und der Befragung drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) konnte eine stetige Zunahme der „Globalen Lebensqualität“ bei den Studienteilnehmerinnen beobachtet werden. Der Zuwachs der „Globalen Lebensqualität“ war zwischen T1 und T3 signifikant ($p=0,006$). Drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) entsprach die „Globale Lebensqualität“ der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern der „Globalen Lebensqualität“ zum Zeitpunkt der präoperativen Befragung (T0).

Vor der Protonentherapie (T1) und nach der Protonentherapie (T2) war die Lebensqualität der Studienteilnehmerinnen signifikant geringer als die der Studienteilnehmer (T1: $p=0,016$, T2: $p=0,042$).

Im Vergleich zur präoperativen Befragung (T0) zeigten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer bei der „Körperlichen Funktion“ drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) eine ähnlich ausgeprägte signifikante Abnahme des Funktionsniveaus.

Zwischen der präoperativen Befragung (T0) und der Befragung vor der Protonentherapie (T1) konnte bei beiden Geschlechtern eine signifikante Abnahme der „Körperlichen Funktion“ beobachtet werden. Im Vergleich zur Befragung vor der Protonentherapie (T1) gab es bei den männlichen Studienteilnehmern nach der Protonentherapie (T2) einen signifikanten Anstieg der „Körperlichen Funktion“. Nach der Protonentherapie (T2) wiesen die männlichen Studienteilnehmer hierbei einmalig eine signifikant höhere „Körperlichen Funktion“ ($p=0,008$) als die Studienteilnehmerinnen auf.

Bei der „Rollenfunktion“ und der „Kognitiven Funktion“ konnten nur bei den Studienteilnehmerinnen signifikante Veränderungen im Therapieverlauf beobachtet werden. Im Vergleich zur präoperativen Befragung (T0) waren beide Funktionsskalen bei der Befragung vor der Protonentherapie (T1) signifikant vermindert. Auch drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) zeigte sich eine signifikante Funktionsabnahme bei diesen Funktions-skalen im Vergleich zur präoperativen Befragung (T0).

Bemerkenswert war der starke Abfall der „Rollenfunktion“ zwischen T0 und T1 bei den Studienteilnehmerinnen. Vor der Protonentherapie (T0) wiesen diese ein signifikant höheres Funktionsniveau als die männlichen Studienteilnehmer auf ($p=0,025$).

Bei der Befragung vor der Protonentherapie (T1) konnte durch den starken Abfall der „Rollenfunktion“ bei den Studienteilnehmerinnen ein signifikant geringeres Funktionsniveau als bei den männlichen Studienteilnehmern beobachtet werden ($p=0,018$).

Bei der Befragung nach der Protonentherapie (T2) verringerte sich der Unterschied des Funktionsniveaus zwischen den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern durch eine signifikante Zunahme der „Rollenfunktion“ bei den Studienteilnehmerinnen im Vergleich zur Befragung vor der Protonentherapie (T1).

Nach der Protonentherapie (T2) und drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) bestanden keine signifikanten Unterschiede bei der „Rollenfunktion“ zwischen den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern.

Das kognitive Funktionsniveau der Patientinnen war prätherapeutisch (T0) signifikant höher als bei den männlichen Patienten ($p=0,042$). Zu den anderen Befragungszeitpunkten bestanden keine Unterschiede bei der „Kognitiven Funktion“ zwischen den Patientinnen und Patienten.

Bei der „Emotionalen Funktion“ und bei der „Sozialen Funktion“ gab es keine signifikanten Veränderungen der Funktionsskalen im Therapieverlauf. Bemerkenswert war jedoch das zu jedem Befragungszeitpunkt geringere emotionale Funktionsniveau der Studienteilnehmerinnen (T0: $p=0,042$, T1: $p=0,037$, T2: $p=0,014$, T3: $p=0,004$). Bei der „Sozialen Funktion“ konnte ein signifikant geringeres Funktionsniveau bei den Studienteilnehmerinnen drei Monate nach Beendigung der Therapie (T3) beobachtet werden ($p=0,018$).

Die vollständige nach dem Geschlecht getrennte Auswertung der „Globalen Lebensqualität“ sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Geschlechterunterschiede EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 Skalen	Geschlecht	MW _{T0} ±SD	MW _{T1} ±SD	MW _{T2} ±SD	MW _{T3} ±SD	p Friedman- Test	p (T0:T1)	p (T1:T2)	p (T2:T3)	p (T0:T3)
Globaler Gesundheitsstatus	m	69,21 ± 19,53	67,86 ± 19,51	70,69 ± 15,23	70,33 ± 18,22	0,126				
	w	67,23 ± 18,5	59,36 ± 20,12	61,61 ± 22,99	67,28 ± 18,02	0,002	0,001	0,288	0,151	0,830
Funktionsskalen										
Körperliche Funktion	m	94,6 ± 10,41	90,03 ± 15,19	92,99 ± 12,16	87,48 ± 19,64	0,021*	0,005	0,004	0,006	0,014*
	w	91,41 ± 17,81	88,72 ± 19,25	85,6 ± 19,26	85,33 ± 18,57	≤ 0,001	0,007	0,076	0,158	≤ 0,001
Rollenfunktion	m	79,66 ± 25,53	75,64 ± 28,12	77,97 ± 22,2	73,86 ± 26,93	0,275				
	w	87,64 ± 24,69	62,05 ± 33,53	69,67 ± 32,99	71,21 ± 24,1	≤ 0,001	≤ 0,001	0,018*	0,607	≤ 0,001
Kognitive Funktion	m	85,03 ± 17,15	82,55 ± 16,91	86,21 ± 16,85	82,68 ± 21,33	0,142				
	w	89,83 ± 17,51	80 ± 21,08	81,69 ± 24,48	80,3 ± 21,06	≤ 0,001	≤ 0,001	0,139	0,238	0,003
Emotionale Funktion	m	68,79 ± 25,92	70,27 ± 23,99	75 ± 17,66	79,58 ± 18,73	0,191				
	w	59,75 ± 25,53	60,51 ± 26,69	62,3 ± 26,34	67,47 ± 23,2	0,416				
Soziale Funktion	m	80,79 ± 23,33	77,6 ± 24,16	83,33 ± 20,94	87,58 ± 21,56	0,102				
	w	81,92 ± 25,95	71,79 ± 27,94	75,96 ± 25,73	78,62 ± 22,73	0,069				

Anmerkungen: Geschlechterunterschiede bei den Mittelwerten (MW) der Items des EORTC QLQ-C30 ± Standardabweichung (SD) zwischen den Befragungszeitpunkten T0-T3, Signifikanzniveau: p=0,05, *: signifikante Werte, **fett: hochsignifikante Werte mit p≤0,01**, m=männlich, w=weiblich

8.6.1.2 EORTC QLQ-OPT30

Sowohl die Studienteilnehmerinnen als auch die Studienteilnehmer zeigten eine Zunahme der okulären Beschwerden und der visuellen Funktionseinschränkungen sowie eine Abnahme der „Rezidivangst“ im Therapieverlauf.

Bei den Multi-Item Skalen „Visuelle Einschränkungen“, „Funktionelle Probleme im behandelten Auge“ und bei dem Single-Item „Schwierigkeiten beim Lesen“ konnten jedoch lediglich bei den Studienteilnehmerinnen eine signifikante Zunahme der Items bei der Befragung vor der Protonentherapie (T1) sowie drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) im Vergleich zur präoperativen Befragung (T0) beobachtet werden.

Die weiteren Multi-Item-Skalen und Single-Items zeigten bei den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern im Studienverlauf ähnliche, signifikante Entwicklungen, die der Tabelle 10 entnommen werden können, und welche zugunsten der Übersichtlichkeit der Arbeit an dieser Stelle nicht näher beschrieben werden.

Prätherapeutisch (T0) stellten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Multi-Item-Skalen und den Single-Items zwischen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern dar. Bemerkenswert ist, dass die Studienteilnehmerinnen nach der Clip-Operation (T1) bei allen Multi-Item-Skalen mit Ausnahme der Rezidivangst einen stärkeren Zuwachs an Symptomen als die männlichen Teilnehmer verzeichneten.

Zum Zeitpunkt T1 gaben die Patientinnen signifikant höhere Werte bei den Multi-Item-Skalen „Okuläre Irritation“ ($p=0,018$), „Visuelle Einschränkungen“ ($p=0,020$), „Probleme mit dem äußeren Erscheinungsbild“ ($p=0,031$), „Funktionelle Probleme durch visuelle Einschränkungen“ ($p=0,023$), „Funktionelle Probleme im behandelten Auge“ ($p=0,045$) sowie bei dem Single-Item „Schwierigkeiten beim Lesen“ ($p=0,020$) als männliche Studienteilnehmer an.

Nach der Protonentherapie (T2) berichteten die Studienteilnehmerinnen von signifikant größeren Beeinträchtigungen bei den Single-Items „Kopfschmerzen“ ($p=0,023$) und „Schwierigkeiten beim Lesen“ ($p=0,020$), während die Multi-Item-Skalen keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern aufwiesen.

Drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) zeigten die Studienteilnehmerinnen signifikant höhere Werte bei den Multi-Item-Skalen „Rezidivangst“ ($p=0,010$) und „Funktionelle Probleme durch visuelle Einschränkungen“ ($p=0,015$) als männliche Patienten.

Die vollständige nach dem Geschlecht der Patienten getrennte Auswertung des EORTC QLQ-OPT30 kann der Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Geschlechterunterschiede EORTC QLQ-OPT30

EORTC QLQ-OPT30 Skalen	Geschlecht	MW _{T0} ±SD	MW _{T1} ±SD	MW _{T2} ±SD	MW _{T3} ±SD	p Friedman- Test	p (T0:T1)	p (T1:T2)	p (T2:T3)	p (T0:T3)
Multit-Item-Skalen										
Okuläre Irritation	m	9,49 ± 10,33	28,03 ± 17	24,2 ± 16,09	19,37 ± 17,65	≤ 0,001	≤ 0,001	0,019*	0,040*	≤ 0,001
	w	15,5 ± 17,84	35,2 ± 19,3	30,85 ± 21,53	25,75 ± 19,8	≤ 0,001	≤ 0,001	0,022*	0,250	≤ 0,001
Visuelle Einschränkungen	m	16,38 ± 20,57	20,66 ± 23,16	19,16 ± 22,3	20,89 ± 23,61	0,662				
	w	14,23 ± 16,23	28,21 ± 24,14	24,48 ± 26,73	24,6 ± 22,99	≤ 0,001	≤ 0,001	0,257	0,400	≤ 0,001
Rezidivangst	m	58,52 ± 31,91	53,42 ± 31,05	45,45 ± 28,8	38,78 ± 27,32	0,001	0,254	0,001	0,265	0,004
	w	64,94 ± 27	60,34 ± 28,28	52,12 ± 32,59	52,93 ± 28,29	0,002	0,041*	0,014*	0,546	0,005
Probleme mit äußerem Erscheinungsbild	m	6,78 ± 19,6	18,72 ± 24,91	19,88 ± 21,92	16 ± 21,81	0,028*	0,001	0,539	0,309	0,025*
	w	5,85 ± 16,51	28,72 ± 28,34	31,79 ± 30,76	27,08 ± 28,35	≤ 0,001	≤ 0,001	0,931	0,909	≤ 0,001
Funktionelle Probleme durch visuelle Einschränkungen	m	12,82 ± 17,22	18,23 ± 20,56	18,64 ± 19,92	19,93 ± 18,02	≤ 0,001	0,002	0,814	0,334	0,001
	w	13,84 ± 21,57	27,05 ± 23,71	27,13 ± 26,79	31,65 ± 25	≤ 0,001	≤ 0,001	0,706	0,014*	≤ 0,001
Funktionelle Probleme im behandelten Auge	m	24,34 ± 20,35	25,19 ± 20,72	25,85 ± 19,49	29,73 ± 21,19	0,059				
	w	27,04 ± 22,74	33,17 ± 23,4	35,82 ± 25,94	36,12 ± 22,8	≤ 0,001	0,008	0,506	0,272	≤ 0,001
Probleme beim Fahren	m	19,01 ± 23,24	20,56 ± 26,28	19,88 ± 24,28	32,65 ± 25,45	0,004	0,460	0,677	0,028*	0,002
	w	24,64 ± 26,93	32,99 ± 34,44	34,33 ± 32,37	38,68 ± 34,86	0,047*	0,010	0,311	0,370	0,001
Single Items										
Kopfschmerzen	m	13,89 ± 23,2	12,31 ± 20,89	9,2 ± 17,43	18 ± 27,94	0,499				
	w	16,09 ± 25,93	20 ± 27,51	23,16 ± 31,11	22,62 ± 30,56	0,324				
Schwierigkeiten beim Lesen	m	32,22 ± 33,6	35,42 ± 28,41	36,16 ± 24,98	39,87 ± 28,3	0,273				
	w	34,5 ± 38,3	48,44 ± 30,82	45 ± 33,52	45,24 ± 30,1	0,028*	0,015*	0,330	0,458	0,007

Anmerkungen: Geschlechterunterschiede bei den Mittelwerten (MW) der Items des EORTC QLQ-OPT30 ± Standardabweichung (SD) zwischen den Befragungszeitpunkten T0-T3, Signifikanzniveau: p=0,05, *: signifikante Werte, **fett: hochsignifikante Werte mit p≤0,01**, m=männlich, w=weiblich

8.6.1.3 „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“

Bei der nach dem Geschlecht getrennten Auswertung des Fragebogens „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ zeigten sich ähnliche Veränderungen bei den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden an dieser Stelle die einzelnen signifikanten Veränderungen im Therapieverlauf nicht näher beschrieben und nur die Unterschiede zwischen den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern hervorgehoben.

Vor der Protonentherapie (T1) gaben die Studienteilnehmerinnen signifikant höhere Ängste bei den Items „Angst Komplikationen insgesamt“ ($p=0,002$), „Angst Komplikationen Protonenstrahlung“ ($p=0,040$) sowie „Angst Komplikationen Folge-OP“ ($p=0,041$) als männliche Patienten an.

Drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) war bei den Studienteilnehmerinnen das Item „Angst Komplikationen Protonenstrahlung“ signifikant höher als bei den Studienteilnehmern ($p=0,043$).

Alle weiteren Unterschiede zwischen den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern waren nicht signifikant. Die Studienteilnehmerinnen zeigten insgesamt eine tendenziell stärkere psychische Gesamtbelastung sowie eine tendenziell stärkere Angst vor den einzelnen Therapieschritten und vor möglichen Komplikationen. Die nach dem Geschlecht ausgewerteten Daten können der Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 11: Geschlechterunterschiede „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“

	Geschlecht	MW _{T0} ±SD	MW _{T1} ±SD	MW _{T2} ±SD	MW _{T3} ±SD	p Friedman- Test	p (T0:T1)	p (T1:T2)	p (T2:T3)	p (T0:T3)
Psychische Gesamtbelastung	m	4,1 ± 1,93	4,52 ± 1,74	4,59 ± 1,67	5,33 ± 1,56	0,001	0,027*	0,771	0,025*	0,003
	w	3,93 ± 1,78	4,08 ± 1,71	4,32 ± 1,79	4,88 ± 1,73	0,002	0,350	0,193	0,039*	0,002
Angst Protonenstrahlung	m	4,97 ± 1,89	4,88 ± 1,86	5,21 ± 1,81	5,62 ± 1,38	0,004	0,458	0,034*	0,878	0,052
	w	4,39 ± 1,79	4,28 ± 1,99	4,83 ± 1,92	5,06 ± 2	0,007	0,960	0,007	0,704	0,023*
Angst Folgeoperation am Auge	m	3,98 ± 2,12	4,03 ± 2,09	4,35 ± 1,9	4,64 ± 1,94	0,210				
	w	4,04 ± 1,98	3,35 ± 1,94	4,16 ± 1,9	4,28 ± 2,07	0,000	0,088	0,000	0,619	0,318
Angst Komplikationen insgesamt	m	3,62 ± 1,94	4,03 ± 1,84	4,17 ± 1,76	4,48 ± 1,72	0,024*	0,169	0,377	0,630	0,029*
	w	3,29 ± 1,91	3,02 ± 1,75	3,7 ± 1,84	3,96 ± 1,76	0,001	0,308	0,004	0,670	0,011*
Angst Komplikationen Clip-OP	m	5,07 ± 1,86	5,58 ± 1,57	5,36 ± 1,75	5,76 ± 1,38	0,266				
	w	5,21 ± 1,63	4,97 ± 1,94	4,93 ± 1,9	5,67 ± 1,59	0,281				
Angst Komplikationen Protonentherapie	m	4,1 ± 2,17	4,23 ± 1,97	4,73 ± 1,67	5,02 ± 1,7	0,015*	0,715	0,012*	0,677	0,080
	w	4 ± 1,77	3,52 ± 1,9	4,22 ± 1,86	4,25 ± 1,95	0,149				
Angst Komplikationen Folge-OP am Auge	m	4,08 ± 2,04	3,97 ± 1,8	4,45 ± 1,84	4,82 ± 1,9	0,055				
	w	3,81 ± 1,76	3,37 ± 1,94	4,03 ± 1,68	4,48 ± 1,81	≤0,001	0,238	0,001	0,266	0,014*
Zufriedenheit Betreuung	m	2,81 ± 1,66	3,13 ± 1,61	3,4 ± 1,71	3,47 ± 1,86	0,297				
	w	3,1 ± 1,71	3,41 ± 1,76	3,36 ± 1,85	3,53 ± 1,79	0,123				

Anmerkungen: Geschlechterunterschiede bei den Mittelwerten (MW) der Items des Fragebogens „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ ± Standardabweichung (SD) zwischen den Befragungszeitpunkten T0-T3, Signifikanzniveau: p=0,05, *: signifikante Werte, **fett: hochsignifikante Werte mit p≤0,01**, m=männlich, w=weiblich

8.6.1.4 GAD-7

In der vorliegenden Studie zeigten Frauen vermehrte Angstsymptome. Der Mittelwert des GAD-7 Summen-Scores für Frauen betrug $7,08 \pm 4,16$ und für Männer $4,73 \pm 4,1$. Der Unterschied zwischen Frauen und Männern war mit $p=0,001$ signifikant. Die vermehrten Angstsymptome der Studienteilnehmerinnen spiegelten sich ebenfalls in der nach dem Geschlecht getrennten kategorialen Auswertung des GAD-7 wider, welche in Tabelle 12 dargestellt ist.

Tabelle 12: Geschlechterunterschiede Kategoriale Auswertung GAD-7

Angstsymptomatik		Anzahl	Prozent
Keine (0-4)	Insgesamt	54	41,86
	Männer	36	56,25
	Frauen	18	27,69
Mild (5-9)	Insgesamt	54	41,86
	Männer	21	32,81
	Frauen	33	50,77
Mittelgradig (10-14)	Insgesamt	16	12,40
	Männer	5	7,81
	Frauen	11	16,92
Schwer (>15)	Insgesamt	5	3,88
	Männer	2	3,13
	Frauen	3	4,62

8.6.2 Alter

Nachdem signifikante Korrelationen zwischen den Tumorcharakteristika und dem Alter der Studienteilnehmer ausgeschlossen worden waren, wurden zur Untersuchung des Faktors „Alter“ Korrelationsanalysen nach Spearman zwischen dem Alter der Studienteilnehmer und den einzelnen erhobenen Items durchgeführt.

8.6.2.1 EORTC QLQ-C30

Wie bei der nach dem Geschlecht getrennten Auswertung des EORTC QLQ-C30 lag der Fokus der Analyse des Faktors „Alter“ auf der „Globalen Lebensqualität“ sowie den Funktionsskalen.

Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der „Körperlichen Funktion“ mit einem kleinen negativen Effekt des Alters auf die „Körperliche Funktion“ zu allen Befragungszeitpunkten (T0: $p=0,027$, $r_s=-0,203$; T1: $p=0,006$, $r_s=-0,240$; T2: $p=0,009$, $r_s=-0,236$; T3: $p=0,024$, $r_s=-0,218$). Bei der „Rollenfunktion“ bestand eine signifikante Korrelation bei der Befragung nach der Protonentherapie (T2) mit einem kleinen positiven Effekt des Alters auf die „Rollenfunktion“ ($p=0,018$, $r_s=0,215$). Die „Soziale Funktion“ korrelierte drei Monate nach Beendigung der Therapie (T3) signifikant mit dem Alter der Patienten mit einem kleinen positiven Effekt des Alters auf das Funktionsniveau (T3) ($p=0,024$, $r_s=0,222$).

Die weiteren Korrelationsanalysen ergaben keine signifikanten Korrelationen. Es zeigte sich insbesondere keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der „Globalen Lebensqualität“ sowie der „Emotionalen Funktion“.

8.6.2.2 EORTC QLQ-OPT30

Bei der Befragung vor der Protonentherapie (T1) konnte beim EORTC QLQ-OPT30 durch die Korrelationsanalysen nach Spearman eine signifikante Korrelation mit einem kleinen negativen Effekt zwischen dem Alter und der „Okulären Irritation“ festgestellt werden ($p=0,012$, $r_s=-0,221$).

Jüngere Patienten gaben zudem zu allen Zeitpunkten vermehrte Kopfschmerzen an, wie die signifikante Korrelation des Alters mit dem Single-Item „Kopfschmerzen“ zu allen Befragungszeitpunkten mit einer kleinen bis mittleren Effektstärke zeigte (T0: $p=0,037$, $r_s=-0,192$; T1: $p=0,026$, $r_s=-0,195$; T2: $p=0,005$, $r_s=-0,256$; T3: $p\leq 0,001$, $r_s=-0,337$).

8.6.2.3 „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“

Das Item „Psychische Gesamtbelastung“ korrelierte bei der präoperativen Befragung (T0) und drei Monate nach Beendigung der Protonentherapie (T3) mit dem Alter der Studienteilnehmer (T0: $p=0,043$, $r_s=0,188$, T3: $p=0,028$, $r_s=0,211$). Jüngere Patienten gaben eine höhere „Psychische Gesamtbelastung“ an, wobei sich ein kleiner Effekt des Alters darstellte.

Auffällig war eine zu allen Befragungszeitpunkten signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem Item „Angst Komplikationen Protonenstrahlung“. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des Items „Angst Komplikationen Protonentherapie“ mit zunehmendem Alter bei einer kleinen Effektstärke (T0: $p=0,048$, $r_s=0,184$; T1: $p=0,004$, $r_s=0,250$; T2: $p=0,015$, $r_s=0,223$;

T3: $p=0,020$, $r_s=0,228$). Bei dem Item „Angst Protonenstrahlung“ konnte vor der Protonentherapie (T1) eine signifikante Korrelation nach Spearman mit einem kleinen Effekt festgestellt werden ($p=0,032$, $r_s=0,188$). Ältere Patienten gaben vor der Protonentherapie (T1) eine geringe Angst vor der Protonenstrahlung an.

8.6.2.4 GAD-7

Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergab keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem Summscore des GAD-7.

8.6.3 Soziodemographische Faktoren

Vor der Protonentherapie (T1) wurden grundlegende soziodemographische Daten zur besseren Einordnung der Ergebnisse erhoben. Im Folgenden werden die „Globale Lebensqualität“ und die „Emotionale Funktion“ bezüglich soziodemographischer Einflussfaktoren untersucht.

8.6.3.1 Lebensqualität

Patienten mit Kindern hatten eine tendenziell höhere „Globale Lebensqualität“ als Patienten ohne Kinder. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der „Globalen Lebensqualität“ zwischen Patienten mit minderjährigen und volljährigen Kindern.

Ein wichtiger Faktor für die Lebensqualität war die soziale Lebenssituation. Alleinstehende Patienten gaben vor der Protonentherapie (T1), unmittelbar nach der Protonentherapie (T2) und drei Monate nach der Protonentherapie (T3) eine signifikant geringere „Globale Lebensqualität“ als Patienten in einer Partnerschaft an (T1: $p=0,01$, T2: $p=0,008$, T3: $p=0,003$).

Patienten mit einem höheren Bildungsabschluss (abgeschlossenes Studium, Hochschulreife) berichteten eine tendenziell höhere „Globale Lebensqualität“ als Patienten mit einer abgeschlossenen Ausbildung oder einem Realschulabschluss. Selbstständige und verbeamtete Patienten hatten eine tendenziell höhere „Globale Lebensqualität“. Arbeitssuchende Patienten gaben eine tendenziell geringe „Globale Lebensqualität“ an.

8.6.3.2 „Emotionale Funktion“

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der „Emotionalen Funktion“ zwischen Patienten mit und ohne Kindern. Patienten mit minderjährigen Kindern (<18 Jahren) gaben

prätherapeutisch (T0) und drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) eine signifikant geringere „Emotionale Funktion“ als Patienten mit volljährigen Kindern an (T0: $p=0,048$, T3: $p=0,037$). Alleinstehende Patienten berichteten ein tendenziell vermindertes emotionales Funktionsniveau als Patienten mit Partner.

Beim Bildungsniveau zeigte sich ein tendenziell höheres emotionales Funktionsniveau bei Patienten mit einem abgeschlossenen Studium und bei Patienten mit einem Haupt-/Volksschulabschluss. Bei der beruflichen Situation stellten sich im Studienverlauf keine klaren Tendenzen bei der „Emotionalen Funktion“ dar, wobei berentete Patienten ein tendenziell höheres emotionales Funktionsniveau als angestellte Patienten angaben.

8.6.4 Tumorcharakteristika

Mittels Korrelationsanalysen nach Spearman wurden mögliche Korrelationen zwischen den Tumorcharakteristika „Tumorvolumen“, „Prominenz des Tumors“ und der „Maximalen Tumorbasis“ mit den Items der erhobenen Fragebögen untersucht.

8.6.4.1 EORTC QLQ-C30

Die Korrelationsanalysen zwischen den Tumorcharakteristika und der „Globalen Lebensqualität“ sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten eine signifikante Korrelation der Items „Tumorvolumen“ und „Prominenz des Tumors“ mit der „Globalen Lebensqualität“ sowie dem emotionalen Funktionsniveau.

Vor der Protonentherapie (T1) korrelierte die „Emotionale Funktion“ mit dem „Tumorvolumen“ ($p=0,050$, $r_s=-0,173$) und der „Prominenz des Tumors“ ($p=0,043$, $r_s=-0,179$). Die Größe beziehungsweise die Prominenz des Tumors zeigte einen signifikanten, kleinen negativen Zusammenhang mit der „Emotionalen Funktion“.

Drei Monate nach Beendigung der Therapie (T3) gab es eine signifikante Korrelation zwischen der „Globalen Lebensqualität“ und dem initialen „Tumorvolumen“ ($p=0,033$, $r_s=-0,209$) sowie der „Prominenz des Tumors“ ($p=0,049$, $r_s=-0,193$). In beiden Fällen korrelierte ein größeres „Tumorvolumen“ sowie eine größere „Prominenz des Tumors“ bei einer kleinen Effektstärke mit einer niedrigeren Lebensqualität.

8.6.4.2 EORTC QLQ-OPT30

Die Korrelationsanalysen der Tumorcharakteristika mit den Items des EORTC QLQ-OPT30 zeigten zahlreiche signifikante Korrelationen zwischen den Tumormaßen und den okulären sowie visuellen Beschwerden. Die detaillierten Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind in der Tabelle 13 dargestellt. Da sich keine signifikanten Korrelationen bei den Single-Items des EORTC QLQ-OPT30 zeigten, wurden diese in der Tabelle zugunsten einer besseren Übersichtlichkeit nicht berücksichtigt.

Bemerkenswert für die vorliegende Arbeit waren die signifikanten Korrelationen zwischen den Tumorcharakteristika und der „Rezidivangst“. Präoperativ (T0) korrelierte die „Rezidivangst“ signifikant mit dem „Tumorvolumen“ ($p=0,042$, $r_s=0,189$) sowie der „Prominenz des Tumors“ ($p=0,013$, $r_s=0,229$). Vor der Protonentherapie (T1) zeigte sich neben der signifikanten Korrelation mit dem „Tumorvolumen“ ($p=0,001$, $r_s=0,301$) und der „Prominenz des Tumors“ ($p=0,001$, $r_s=0,287$) zusätzlich eine signifikante Korrelation mit der „Maximalen Tumorbasis“ ($p=0,007$, $r_s=0,237$). Drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) stellte sich lediglich eine signifikante Korrelation mit dem „Tumorvolumen“ ($p=0,033$, $r_s=0,206$) dar.

Patienten mit größeren Tumoren gaben eine höhere „Rezidivangst“ an. Dabei zeigten die Tumorcharakteristika einen kleinen positiven Zusammenhang mit der „Rezidivangst“, welcher vor der Protonentherapie (T1) am stärksten ausgeprägt war. Das „Tumorvolumen“ korrelierte vor der Protonentherapie (T1) bei einer mittleren Effektstärke mit der „Rezidivangst“.

Tabelle 13: Korrelation Tumormaße und Items des EORTC QLQ-OPT30

EORTC QLQ-OPT30 Skalen	Tumorcharakteristika	T0	T1	T2	T3
Okuläre Irritation	Tumorvolumen	0,042 $r_s=0,189$	0,216	0,530	0,005 $r_s=0,270$
	Tumor Prominenz	0,013 $r_s=0,229$	0,068	0,265	0,003 $r_s=0,283$
	Maximale Tumorbasis	0,232	0,907	0,740	0,073
Visuelle Einschränkungen	Tumorvolumen	0,331	0,183	0,077	0,001 $r_s=0,326$
	Tumor Prominenz	$\leq 0,001$ $r_s=0,374$	0,093	0,008 $r_s=0,245$	$\leq 0,001$ $r_s=0,380$
	Maximale Tumorbasis	0,008 $r_s=0,244$	0,627	0,689	0,071
Rezidivangst	Tumorvolumen	0,039 $r_s=0,190$	0,001 $r_s=0,301$	0,102	0,033 $r_s=0,206$
	Tumor Prominenz	0,017 $r_s=0,219$	0,001 $r_s=0,287$	0,084	0,105
	Maximale Tumorbasis	0,263	0,007 $r_s=0,237$	0,367	0,098
Probleme mit äußerem Erscheinungsbild	Tumorvolumen	0,811	0,683	0,565	0,770
	Tumor Prominenz	0,893	0,885	0,261	0,280
	Maximale Tumorbasis	0,702	0,432	0,686	0,493
Funktionelle Probleme durch visuelle Einschränkungen	Tumorvolumen	0,049 $r_s=0,183$	0,021 $r_s=0,202$	0,039 $r_s=0,190$	0,001 $r_s=0,303$
	Tumor Prominenz	0,008 $r_s=0,242$	0,028 $r_s=0,193$	0,020 $r_s=0,213$	$\leq 0,001$ $r_s=0,390$
	Maximale Tumorbasis	0,225	0,067	0,116	0,067
Funktionelle Probleme im behandelten Auge	Tumorvolumen	0,004 $r_s=0,271$	0,002 $r_s=0,278$	0,029 $r_s=0,201$	$\leq 0,001$ $r_s=0,348$
	Tumor Prominenz	0,003 $r_s=0,274$	0,003 $r_s=0,266$	0,051	$\leq 0,001$ $r_s=0,357$
	Maximale Tumorbasis	0,021 $r_s=0,219$	0,017 $r_s=0,212$	0,091	0,019 $r_s=0,230$
Probleme beim Fahren	Tumorvolumen	0,991	0,582	0,992	0,007 $r_s=0,267$
	Tumor Prominenz	0,832	0,814	0,617	0,005 $r_s=0,276$
	Maximale Tumorbasis	0,829	0,607	0,834	0,062

Anmerkungen: Korrelationsanalysen nach Spearman zwischen den Tumorcharakteristika der Studienpopulation und den Items des EORTC QLQ-OPT30, Signifikanzniveau: $p=0,05$, Effektstärke: schwacher Effekt ($r_s=0,1$), mittlerer Effekt ($r_s=0,3$), starker Effekt ($r_s \geq 0,5$), Single-Items des EORTC QLQ-OTP30 nicht dargestellt.

8.6.4.3 „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“

Die „Psychische Gesamtbelastung“ korrelierte vor der Protonentherapie (T1) signifikant mit dem „Tumorzvolumen“ ($p=0,047$, $r_s=-0,175$). Ein größeres Tumorzvolumen war mit einer stärkeren „Psychischen Gesamtbelastung“ bei einer kleinen Effektstärke assoziiert.

Des Weiteren ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen den Tumorcharakteristika und den Items „Angst Folgeoperation am Auge“ und „Angst Komplikationen Folge-OP am Auge“.

Bei dem Item „Angst Folgeoperation am Auge“ zeigte sich nach der Protonentherapie (T2) eine signifikante Korrelation mit der „Tumorprominenz“ ($p=0,028$, $r_s=-0,207$). Ein prominenterer Tumor war bei einer kleinen Effektstärke mit einer stärkeren Angst vor einer Folgeoperation assoziiert.

Das Item „Angst Komplikationen Folge-OP am Auge“ korrelierte vor der Protonentherapie (T1) signifikant mit dem „Tumorzvolumen“ ($p=0,018$, $r_s=-0,212$) sowie mit der „Tumorprominenz“ ($p=0,011$, $r_s=-0,228$). Nach der Protonentherapie (T2) zeigte sich weiterhin eine signifikante Korrelation mit der „Tumorprominenz“ ($p=0,032$, $r_s=-0,200$). In allen Fällen war ein größerer beziehungsweise prominenterer Tumor bei einer kleinen Effektstärke mit einer größeren Angst vor Komplikationen durch eine mögliche Folgeoperation am Auge assoziiert.

8.6.4.4 GAD-7

Der GAD-7-Summenscore wies keine signifikante Korrelation nach Spearman mit den untersuchten Tumorcharakteristika auf.

8.6.5 Angstsymptome

8.6.5.1 EORTC QLQ-C30

Ergänzend zu den bisher dargestellten Analysen wurde explorativ eine Korrelation zwischen dem Summenscore des GAD-7 und der „Globalen Lebensqualität“ sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 untersucht.

Mit Ausnahme der „Rollenfunktion“ zum Zeitpunkt vor der Clip-Operation (T0) korrelierte der GAD-7 Summenscore signifikant mit allen Funktionsskalen sowie mit der „Globalen Lebensqualität“ zu allen Befragungszeitpunkten.

Bei der „Globalen Lebensqualität“ war ein höherer GAD-7 Summenscore prätherapeutisch (T0) und vor der Protonentherapie (T1) stark mit einer geringeren Lebensqualität assoziiert (T1: $p \leq 0,001$, $r_s = -0,556$, T1: $p \leq 0,001$, $r_s = -0,635$). Nach der Protonentherapie (T2) und drei Monate nach Beendigung der Therapie (T3) zeigte sich eine mittlere Effektstärke (T2: $p \leq 0,001$, $r_s = -0,495$, T3: $p \leq 0,001$, $r_s = -0,394$).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die weiteren signifikanten Korrelationen nicht näher beschrieben. Die vollständigen Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen dem GAD-7 Summenscore und der „Globalen Lebensqualität“ sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 werden in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Korrelation GAD-7-Summenscore und Lebensqualität sowie Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 Skalen	T0	T1	T2	T3
Globaler Gesundheitsstatus	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,516$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,635$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,495$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,394$)
Funktionsskalen				
Körperliche Funktion	0,018 ($r_s = -0,218$)	0,004 ($r_s = -0,251$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,365$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,372$)
Rollenfunktion	0,408	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,477$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,395$)	0,004 ($r_s = -0,276$)
Kognitive Funktion	0,001 ($r_s = -0,297$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,393$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,436$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,395$)
Emotionale Funktion	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,556$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,673$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,566$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,517$)
Soziale Funktion	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,396$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,548$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,453$)	$\leq 0,001$ ($r_s = -0,408$)

Anmerkungen: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen dem zu T1 erhobenen GAD-7-Summenscore und der „Globalen Lebensqualität“ sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zu den Befragungszeitpunkten T0-T3, Signifikanzniveau: $p = 0,05$, Effektstärke: schwacher Effekt ($r_s = 0,1$), mittlerer Effekt ($r_s = 0,3$), starker Effekt ($r_s \geq 0,5$), **fett=starker Effekt**

8.6.5.2 EORTC QLQ-OPT30

Alle Multi-Item-Skalen und Single-Items des EORTC QLQ-OPT30 korrelierten zu jedem Befragungszeitpunkt signifikant mit dem GAD-7 Summenscore. Eine Ausnahme war lediglich das Multi-Item „Probleme mit dem äußeren Erscheinungsbild“ bei der prätherapeutischen Befragung (T0).

Angstsymptome korrelierten mit den berichteten somatischen okulären Symptomen sowie mit der „Rezidivangst“. Die jeweilige Effektstärke sowie die vollständigen Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen dem GAD-7 Summenscore und den Multi-Item-Skalen sowie den Single-Items des EORTC QLQ-OPT30 können der Tabelle 15 entnommen werden.

Tabelle 15: Korrelation GAD-7 Summenscore und EORTC QLQ-OPT30

EORTC QLQ-OPT30 Skalen	T0	T1	T2	T3
Mult-Item-Skalen				
Okuläre Irritation	≤0,001 ($r_s=0,365$)	≤0,001 ($r_s=0,378$)	≤0,001 ($r_s=0,472$)	≤0,001 ($r_s=0,434$)
Visuelle Einschränkungen	0,042 ($r_s=0,191$)	≤0,001 ($r_s=0,471$)	≤0,001 ($r_s=0,399$)	0,038 ($r_s=0,203$)
Rezidivangst	≤0,001 ($r_s=0,340$)	≤0,001 ($r_s=0,564$)	≤0,001 ($r_s=0,420$)	≤0,001 ($r_s=0,480$)
Probleme mit äußerem Erscheinungsbild	0,272	≤0,001 ($r_s=0,340$)	0,003 ($r_s=0,278$)	0,012 ($r_s=0,246$)
Funktionelle Probleme durch visuelle Einschränkungen	0,007 ($r_s=0,251$)	≤0,001 ($r_s=0,457$)	≤0,001 ($r_s=0,425$)	0,003 ($r_s=0,283$)
Funktionelle Probleme im behandelten Auge	0,006 ($r_s=0,261$)	≤0,001 ($r_s=0,374$)	≤0,001 ($r_s=0,404$)	0,001 ($r_s=0,313$)
Probleme beim Fahren	0,013 ($r_s=0,246$)	≤0,001 ($r_s=0,368$)	0,001 ($r_s=0,309$)	0,004 ($r_s=0,287$)
Single Items				
Kopfschmerzen	0,020 ($r_s=0,215$)	0,006 ($r_s=0,240$)	0,013 ($r_s=0,230$)	0,008 ($r_s=0,259$)
Schwierigkeiten beim Lesen	0,014 ($r_s=0,228$)	≤0,001 ($r_s=0,457$)	≤0,001 ($r_s=0,455$)	0,005 ($r_s=0,273$)

Anmerkungen: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen dem zu T1 erhobenen GAD-7-Summenscore und den Items des EORTC QLQ-OPT30 zu den Befragungszeitpunkten T0-T3, Signifikanzniveau: $p=0,05$, Effektstärke: schwacher Effekt ($r_s=0,1$), mittlerer Effekt ($r_s=0,3$), starker Effekt ($r_s\geq 0,5$), **fett=starker Effekt**

9 Diskussion

9.1 Lebensqualität

Verschiedene Studien haben die Lebensqualität von Patienten mit einem uvealen Melanom untersucht. Die meisten dieser Studien beobachteten die langfristige Lebensqualität der Patienten nach der Therapie des Primärtumors (61, 62, 64, 65, 69, 70). Zum jetzigen Zeitpunkt liegen nur wenige Studien vor, die kurzfristige Effekte der Therapie auf die Lebensqualität der Patienten betrachtet haben. Hierbei wurde bisher keine systematische Untersuchung durchgeführt, die den behandlungsintensiven Zeitraum der Protonentherapie untersucht hat.

9.1.1 Lebensqualität im Vergleich zur Normbevölkerung

Die berichtete Lebensqualität unterscheidet sich nachweislich in der Normbevölkerung verschiedener Länder (59, 86). Die in der vorliegenden Arbeit erfasste Lebensqualität der Patienten sowie das Funktionsniveau der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden deshalb zunächst mit der deutschen Normpopulation verglichen. Hierbei zeigten die Studienteilnehmer prätherapeutisch (T0) eine ähnliche Lebensqualität ($68,22 \pm 8,96$ vs. $67 \pm 21,8$) sowie ein vergleichbares Funktionsniveau bei der „Rollenfunktion“ ($83,62 \pm 25,33$ vs. $80,8 \pm 27,2$), der „Kognitiven Funktion“ ($87,43 \pm 17,42$ vs. $83,9 \pm 22,7$) und der „Sozialen Funktion“ ($81,36 \pm 24,57$ vs. $84,8 \pm 25,5$). Die teilnehmenden Patienten gaben verglichen mit der deutschen Normpopulation eine bessere „Körperliche Funktion“ an ($93,01 \pm 14,61$ vs. $82,8 \pm 21,2$). Die „Emotionale Funktion“ der Studienteilnehmer war prätherapeutisch gegenüber der deutschen Normpopulation vermindert ($64,27 \pm 26,01$ vs. $73,9 \pm 24,7$), worauf ausführlich im Kapitel 9.3. eingegangen wird (87). Möglicherweise könnte die bessere „Körperliche Funktion“ der Studienteilnehmer mit der Indikationsstellung für eine Protonentherapie zusammenhängen. Für die Protonentherapie müssen die Patienten mehrmals nach Berlin reisen, was mit einer körperlichen Belastung für die Patienten verbunden ist. Es ist anzunehmen, dass körperlich nicht belastbare und multimorbide Patienten deshalb tendenziell wohnortnah mit einer Enukleation oder einer Brachytherapie behandelt werden.

Die mit der deutschen Normpopulation vergleichbare Lebensqualität der Studienteilnehmer drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) ist vereinbar mit Studienergebnissen von Hope Stone et al. (64). Eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Normbevölkerung wie in anderen Studien konnte nach Abschluss der Primärtherapie nicht festgestellt werden (61-63, 74).

Drei Monate nach der Protonentherapie (T3) war das Funktionsniveau der „Rollenfunktion“ bei den Studienteilnehmern niedriger als bei der deutschen Normpopulation ($72,48 \pm 25,41$ vs. $80,8 \pm 27,2$), während das Funktionsniveau der weiteren Funktionsskalen dem Funktionsniveau der deutschen Normpopulation entsprach. Insbesondere die prätherapeutisch niedrigere „Emotionale Funktion“ der Studienteilnehmer war drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) vergleichbar mit dem emotionalen Funktionsniveau der deutschen Normbevölkerung ($73,3 \pm 21,92$ vs. $73,9 \pm 24,7$). Trotz der beobachteten signifikanten Abnahme der „Körperlichen Funktion“ im Studienverlauf, war das körperliche Funktionsniveau der teilnehmenden Patienten drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) weiterhin geringgradig besser als das körperliche Funktionsniveau der deutschen Normpopulation ($86,38 \pm 19,04$ vs. $82,8 \pm 21,2$).

9.1.2 Prätherapeutische Lebensqualität

Zur weiteren Einordnung der vorliegenden prätherapeutischen Studienergebnisse wurden diese mit den Daten von ähnlichen Studien verglichen (66, 67, 70). Prätherapeutisch (T0) fanden wir übereinstimmende Ergebnisse bei der „Globalen Lebensqualität“, der „Körperlichen Funktion“, der „Rollenfunktion“, der „Emotionalen Funktion“ sowie der „Kognitiven Funktion“ mit den Vergleichsarbeiten. Bei der „Sozialen Funktion“ zeigten die teilnehmenden Patienten in der vorliegenden Arbeit ein niedrigeres Funktionsniveau als die Studienteilnehmer der Vergleichsarbeiten, was auf eine im Kapitel 9.1.1. beschriebene geringere Ausprägung der „Sozialen Funktion“ in der deutschen Normpopulation zurückgeführt werden könnte. Zusammenfassend zeigt der Vergleich der prätherapeutischen Daten, dass die vorliegende Studienkohorte repräsentativ für Patienten mit einem uvealen Melanom stehen kann.

In Tabelle 16 werden die prätherapeutischen Ergebnisse der „Globalen Lebensqualität“ und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 den Studienergebnissen von Barker et al., Suchocka-Capitano et al. und Van Beek et al. gegenübergestellt.

Tabelle 16: Vergleich prätherapeutische Ergebnisse des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 Skalen	Vorliegende Arbeit	Barker et al.	Suchocka-Capuano et al.	Van Beek et al. Enukleation	Van Beek et al. stereotaktische Bestrahlung
Studienteilnehmer (n)	118	201	69	46	65
Globaler Gesundheitsstatus	68,22 ± 8,96	76,1 ± 21,7	68,8 ± 19,3	76,1 ± 13,5	76,4 ± 13,6
Funktionsskalen					
Körperliche Funktion	93,01 ± 14,61	91,5 ± 17	89,7 ± 15,1	85,7 ± 23,4	85,9 ± 19,6
Rollenfunktion	83,62 ± 25,33	90,4 ± 21,5	82,4 ± 25,4	87,0 ± 22,2	80,0 ± 29,1
Emotionale Funktion	64,27 ± 26,01	78,1 ± 20,2	75,4 ± 21,2	64,2 ± 20,4	69,0 ± 22,7
Kognitive Funktion	87,43 ± 17,42	87,8 ± 18,5	83,6 ± 18,6	81,9 ± 17,7	80,8 ± 21,5
Soziale Funktion	81,36 ± 24,57	90,6 ± 20,1	93,7 ± 15,2	89,4 ± 18,0	92,6 ± 12,5

Anmerkungen: Darstellung der erhobenen prätherapeutischen „Globalen Lebensqualität“ und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu den Ergebnissen von Barker et al., Suchocka-Capuano et al. und Van Beek et al., Mittelwert ± Standardabweichung

9.1.3 Lebensqualität im Therapieverlauf

Mit der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig die Lebensqualität von Patienten mit einem uvealen Melanom während des behandlungsintensiven Zeitraums der Protonentherapie detailliert untersucht. Die therapieassoziierten Veränderungen der Lebensqualität sowie der Funktionsskalen wurden ausführlich im Kapitel 8.2. beschrieben.

Die signifikante Abnahme der Lebensqualität, die Abnahme der Funktionsskalen sowie die Zunahme der Symptomlast zwischen der prätherapeutischen Befragung (T0) und der Befragung nach der Clip-Operation (T1) hat gezeigt, dass die Clip-Operation eine starke Belastung für die Studienteilnehmer darstellte. Dies zeigt den Bedarf an alternativen, nicht-invasiven Verfahren zur Positionierung der Patienten vor der Protonenbestrahlung auf, wie sie beispielsweise von Via et al. beschrieben worden sind (88, 89).

Die Protonentherapie hingegen wirkte sich nicht negativ auf die Lebensqualität und das Funktionsniveau der Patienten aus. Vielmehr konnte nach der Protonentherapie (T2) eine tendenziell verbesserte Lebensqualität und ein signifikant besseres Funktionsniveau bei der „Rollenfunktion“, der „Kognitiven Funktion“ und der „Sozialen Funktion“ im Vergleich zur Befragung vor der Protonentherapie (T1) beobachtet werden.

Die drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) mit der prätherapeutischen Befragung (T0) verglichene stabile Lebensqualität der Patienten ähnelt den Befunden vergleichbarer Arbeiten (67, 70). Interessanterweise ist die Lebensqualität der Studienteilnehmer hierbei stabil, obwohl die Funktionsskalen „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“ und „Kognitive Funktion“ im Beobachtungszeitraum im Gegensatz zu ähnlichen Arbeiten signifikant abnahmen (67, 70).

Im Rahmen der Primärtherapie des uvealen Melanoms zeigt die aktuelle Studienlage heterogene Befunde bezüglich der therapieassoziierten Veränderungen der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30. Suchocka-Capitano et al. beobachteten einen Monat nach Abschluss der Therapie eine im Vergleich zur prätherapeutischen Befragung signifikante Abnahme der „Sozialen Funktion“ (67). Van Beek et al. berichteten zwei Monate nach Abschluss der Therapie eine im Vergleich zur prätherapeutischen Befragung signifikant verminderte „Körperliche Funktion“ bei den enukleierten Patienten der Studie, während die „Körperliche Funktion“ bei den stereotaktisch bestrahlten Patienten stabil blieb (70). E nukleierte Patienten gaben zwei Monate nach der E nukleation in einer Studie von Brandberg et al. vergleichbare Werte bei der Lebensqualität und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wie die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit an. Strahlentherapeutisch mittels einer Ruthenium-Brachytherapie behandelte Patienten berichteten in der Studie von Brandberg et al. eine geringgradig bessere Lebensqualität sowie ein höheres Funktionsniveau bei der „Rollenfunktion“, der „Emotionalen Funktion“ und der „Sozialen Funktion“ als die Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit (61).

Die dargestellten heterogenen Ergebnisse könnten durch verschiedene Faktoren bedingt sein. Die Patienten in den genannten Studien wurden mit verschiedenen Therapiekonzepten behandelt und wiesen Unterschiede bei den Tumorcharakteristika auf. Beachtenswert sind ebenfalls das unterschiedliche Studiendesign und die jeweilige Rücklaufquote der Vergleichsarbeiten. Beispielsweise liegt der posttherapeutische Befragungszeitpunkt der Studie von Suchocka-Capitano et al. mit einem Monat nach Abschluss der Therapie zwischen der in der vorliegenden Arbeit erfolgten Datenerhebung unmittelbar nach der Protonentherapie (T2) und der Datenerhebung drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3). Es ist anzunehmen, dass die Patienten zu den verschiedenen Befragungszeitpunkten unterschiedlich durch Nebenwirkungen der Clip-Operation und durch mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie beeinflusst worden sind. Relevant ist zudem die mit 75 Prozent geringe Rücklaufquote der Studie von Suchocka-Capitano et al., wodurch posttherapeutisch lediglich Daten von 52 Patienten vorlagen.

In den Vergleichsarbeiten wird des Weiteren auf eine mögliche adjuvante Therapie nach Abschluss der Primärtherapie nicht eingegangen, was den direkten Vergleich der posttherapeutischen Daten zusätzlich limitiert.

Zuletzt könnten auch länderspezifische Besonderheiten zwischen den verschiedenen Studienpopulationen ursächlich für die beobachteten Unterschiede der Ergebnisse der Patienten sein.

Zusammenfassend können die Daten der genannten Studien nur sehr begrenzt direkt miteinander verglichen werden. Konsens besteht darüber, dass nach Abschluss der Primärtherapie die Lebensqualität der Patienten kurzfristig im Vergleich zur prätherapeutischen Befragung stabil ist. Hierbei sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die Veränderungen der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 im Rahmen der unterschiedlichen Therapiekonzepte abschließend bewerten zu können. Kommende Studien sollten sich am Studiendesign vorausgegangener Arbeiten orientieren, um eine bessere Vergleichbarkeit mit Vorarbeiten zu gewährleisten.

9.2 EORTC QLQ-OPT30

9.2.1 Prätherapeutische Ergebnisse

Der EORTC QLQ-OPT30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit einem uvealen Melanom, weshalb keine Normdaten der gesunden Normbevölkerung existieren. Zur Einordnung der vorliegenden prätherapeutischen Studienergebnisse des EORTC QLQ-OPT30 wurden diese mit den prätherapeutischen Ergebnissen der Studien von Barker et al. und von Suchocka-Capuano et al. verglichen.

Die prätherapeutischen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit waren mit Ausnahme der „Rezidivangst“ und der „Probleme beim Lesen“ bemerkenswert ähnlich wie die Befunde von Barker et al. (66). Verglichen mit den Ergebnissen von Suchocka-Capuano et al. stellten sich Unterschiede bei der „Okulären Irritation“, den „Visuellen Einschränkungen“, der „Rezidivangst“, den „Problemen mit dem äußeren Erscheinungsbild“, den „Problemen beim Fahren“ und den „Problemen beim Lesen“ dar (67).

Wie bereits im Kapitel 9.1.3. beschrieben, könnten die beobachteten Unterschiede durch eine Vielzahl von Faktoren bedingt worden sein. Insbesondere die Tumorcharakteristika der jeweiligen Studienkohorte könnten hierbei von großer Relevanz für die teilweise unterschiedlich berichtete prätherapeutische Symptomlast der Patienten sein. Die Tumore der Studienteilnehmer der

vorliegenden Arbeit waren verglichen mit Barker et al. im Median weniger prominent (3,5 mm vs. 4,4 mm) bei einem im Median jedoch größeren maximalen basalen Tumordurchmesser (15 mm vs. 12 mm). In der Studie von Suchocka-Capuano et al. wurden die Tumorcharakteristika der Studienkohorte nicht dargestellt, was die Einordnung der Ergebnisse von Suchocka-Capuano et al. erschwert, beziehungsweise unmöglich macht.

Die von der Studienkohorte der vorliegenden Arbeit berichteten größeren „Probleme beim Lesen“ könnten mit der Indikationsstellung für eine Protonentherapie zusammenhängen. Eine häufige Indikation für eine Protonentherapie ist das Vorliegen eines sehr zentral gelegenen, Fovea-nahen Tumors. Da die Fovea für das Lesen von Texten essentiell ist, könnten die größeren „Probleme beim Lesen“ der vorliegenden Studienkohorte durch einen Selektionsbias aufgrund der Indikationsstellung für eine Protonentherapie hervorgerufen worden sein. In der Studie von Barker et al. waren bei 30 Prozent der Studienteilnehmer die Tumorgrenzen ≤ 2 mm von der Fovea entfernt. Demgegenüber stehen in der vorliegenden Arbeit 69,5 Prozent der Patienten mit Fovea-nahen Tumoren, deren Tumorgrenzen einen Abstand von ≤ 2 mm zur der Fovea hatten.

In Tabelle 17 werden die prätherapeutischen Ergebnisse des EORTC QLQ-OPT30 den prätherapeutischen Ergebnissen von Barker et al. und Suchocka-Capuano et al. gegenübergestellt. Auf die „Rezidivangst“ der Studienteilnehmer wird im Kapitel 9.3. detailliert eingegangen.

Tabelle 17: Vergleich prätherapeutische Ergebnisse des EORTC QLQ-OPT30

EORTC QLQ-OPT30 Skalen	T0 vorliegende Studie	Barker et al.	Suchocka-Capuano et al.
Studienteilnehmer (n)	118	201	69
Mult-Item-Skalen			
Okuläre Irritation	12,42 ± 14,73	10,9 ± 13,8	23,7 ± 20,7
Visuelle Einschränkungen	15,33 ± 18,51	20,2 ± 20,7	32,5 ± 28,3
Rezidivangst	61,68 ± 29,65	47,1 ± 30	41,3 ± 25
Probleme mit äußerem Erscheinungsbild	6,32 ± 18,08	7,7 ± 19,3	59,8 ± 30,9
Funktionelle Probleme durch visuelle Einschränkungen	13,32 ± 19,38	11 ± 18,1	13,9 ± 19,1
Funktionelle Probleme im behandelten Auge	25,64 ± 21,48	n.a.	n.a.
Probleme beim Fahren	21,52 ± 24,99	16,9 ± 26,9	28,6 ± 34,6
Single Items			
Kopfschmerzen	14,97 ± 24,5	12,3 ± 22,1	13,5 ± 24,5
Schwierigkeiten beim Lesen	33,33 ± 35,83	23,7 ± 29,1	25,5 ± 25

Anmerkungen: Darstellung der erhobenen prätherapeutischen Items des EORTC QLQ-OPT30 im Vergleich zu den Ergebnissen von Barker et al. und Suchocka-Capuano et al., Mittelwert ± Standardabweichung, n.a.: Nicht angegeben

9.2.2 Ergebnisse im Studienverlauf

Die im Studienverlauf beobachteten Veränderungen der Items des EORTC QLQ-OPT30 wurden ausführlich in Kapitel 8.3. beschrieben. Nach der Clip-Operation (T1) zeigten die Studienteilnehmer erwartungsgemäß einen deutlichen Anstieg der okulären und visuellen Symptomlast. Bemerkenswert war die schrittweise signifikante Reduktion der „Okulären Irritation“ im Studienverlauf. Die beobachtete „Okuläre Irritation“ der Studienteilnehmer ist nach unseren Ergebnissen maßgeblich durch operative Eingriffe verursacht. Nach Durchführung der Protonentherapie (T2) berichteten die Patienten im Vergleich zur Befragung vor der Protonentherapie (T1) keine zusätzlichen visuellen Einschränkungen. Drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) gaben die Patienten der vorliegenden Arbeit signifikant größere „Funktionelle Probleme durch visuelle Einschränkungen“ und vermehrte „Probleme beim Fahren“ als unmittelbar nach der Protonentherapie (T2) an. Es ist zu vermuten, dass bei den Patienten drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) erste langfristige visuelle Einschränkungen im Sinne einer radiogenen Spättoxizität der Strahlentherapie beobachtet werden konnten.

Zurzeit liegen keine Daten von vergleichbaren Studien zur okulären und visuellen Symptomlast im Zeitraum zwischen der Clip-Operation und dem Ende der Protonentherapie vor. Suchocka-Capitano et al. berichteten einen Monat nach Abschluss einer Strahlentherapie von einer signifikanten Zunahme der Multi-Item-Skalen „Probleme beim Fahren“ und „Funktionelle Probleme durch visuelle Einschränkungen“ sowie von einer Zunahme des Single-Items „Kopfschmerzen“ im Vergleich zu einer prätherapeutischen Datenerhebung. Bei den „Problemen mit dem äußeren Erscheinungsbild“ zeigte sich ein starker Abfall zwischen den genannten Befragungszeitpunkten, während die Multi-Items „Okuläre Irritation“ und die „Visuelle Einschränkungen“ keine signifikanten Veränderungen aufwiesen (67).

Suchocka-Capitano et al. und die vorliegende Studie berichteten somit unterschiedliche Ergebnisse bei der „Okulären Irritation“, den „Visuellen Einschränkungen“, den „Problemen mit äußerem Erscheinungsbild“ sowie bei dem Single-Item „Kopfschmerzen“. Vergleichbare Befunde wurden bei den „Funktionellen Problemen durch visuelle Einschränkungen“, den „Problemen beim Fahren“ und bei den „Schwierigkeiten beim Lesen“ festgestellt.

Wie in Kapitel 9.1.3. und in Kapitel 9.2.2. bereits dargestellt, sind die vorliegenden Studienergebnisse mit den Ergebnissen der Studie von Suchocka-Capitano et al. aus einer Vielzahl von Gründen nur limitiert vergleichbar. Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass die Nebenwirkungen der Clip-Operation und die Nebenwirkungen der Protonentherapie differenziert betrachtet werden sollten. Suchocka-Capitano et al. haben den zeitlichen Abstand zwischen der Clip-Operation und der Befragung einen Monat nach Abschluss der Therapie nicht dargelegt. Es ist somit unklar, inwieweit Nebenwirkungen der Clip-Operation die Patienten zum posttherapeutischen Befragungszeitpunkt beeinträchtigt haben könnten.

Hope-Stone et al. publizierten eine Studie zur okulären und visuellen Symptomlast von Patienten mit einem uvealen Melanom sechs Monate nach Abschluss einer Protonentherapie. Da in der Studie von Hope-Stone et al. lediglich die Rohwerte des EORTC QLQ-OPT30 ausgewertet und dargestellt wurden, konnten für einen direkten Vergleich der Studienergebnisse die bisher in dieser Arbeit dargestellten Scores nicht verwendet werden. Für den Vergleich der Studienergebnisse wurden deshalb die Rohwerte der entsprechenden Items verwendet.

Sechs Monate nach Abschluss der Protonentherapie zeigten die Studienteilnehmer in der Studie von Hope-Stone et al. vergleichbare Rohwerte bei der „Okulären Irritation“ (1,68 vs. 1,69), der „Rezidivangst“ (2,41 vs. 2,35) und den „Kopfschmerzen“ (1,61 vs. 1,60) wie die Patienten der vorliegenden Arbeit zum Zeitpunkt drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3).

Die Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit gaben vermehrte Beschwerden bei den „Visuellen Einschränkungen“ (1,70 vs. 1,49), den „Funktionellen Problemen durch visuelle Einschränkungen“ (1,79 vs. 1,50), den „Problemen mit dem äußeren Erscheinungsbild“ (1,65 vs. 1,24), den „Problemen beim Fahren“ (2,10 vs. 1,44) und den „Problemen beim Lesen“ (2,31 vs. 1,94) an (68).

In der Studie von Hope-Stone et al. wurden keine prätherapeutischen Daten erhoben. Das Ausgangsniveau sowie der kurzfristige Verlauf der okulären und visuellen Symptomlast kann somit nicht beurteilt werden. Eine Erklärung für die beobachtete größere visuelle Symptomlast bei den Studienteilnehmern der vorliegenden Arbeit könnte der geringere zeitliche Abstand zur Clip-Operation und zur Protonentherapie sowie kürzlich erfolgte adjuvante Folgeeingriffe sein, auf welche in der Studie von Hope-Stone et al. nicht eingegangen worden ist. Möglicherweise könnten zudem Adaptionsprozesse an das eingeschränkte Sehen mit nur einem vollständig funktionalem Auge durch den späteren Befragungszeitpunkt nach der Protonentherapie bei den Patienten der Studie von Hope-Stone et al. von größerer Relevanz als bei den Studienteilnehmern der vorliegenden Arbeit sein (90).

Die Studienlage zur okulären und visuellen Symptomlast von Patienten mit einem uvealen Melanom in unmittelbarem Zusammenhang mit einer Protonentherapie ist zusammenfassend aktuell unzureichend. Die Studienergebnisse von Suchocka-Capuano et al. und von Hope-Stone et al. sind nur sehr limitiert mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Es besteht weiterer Forschungsbedarf, um die dargestellten explorativen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu bestätigen.

9.3 Angstsymptome und Emotionale Belastung

Angstsymptome und eine starke emotionale Belastung sind nachweislich von hoher Relevanz für Patienten mit einem uvealen Melanom (61, 66, 67, 81). Dieser Befund konnte ebenfalls bei den Studienteilnehmern der vorliegenden Arbeit beobachtet werden. Wie bereits in Kapitel 9.1.1. beschrieben, hatten die Studienteilnehmer prätherapeutisch (T0) eine verminderte „Emotionale Funktion“ im Vergleich zur deutschen Normpopulation. Verglichen mit den Ergebnissen von Barker et al. ($47,1 \pm 30$) und von Suchocka-Capuano et al. ($41,3 \pm 25$) wiesen die Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit prätherapeutisch (T0) hierbei eine stärker ausgeprägte „Rezidivangst“ ($61,68 \pm 29,65$) auf (66, 67).

Bezüglich allgemeiner Angstsymptome hatten die Patienten der vorliegenden Arbeit vor der Protonentherapie (T1) einen höheren GAD-7-Summenscore als die deutsche Normpopulation ($5,91 \pm 4,28$ vs. $2,95 \pm 3,41$). Die Studienteilnehmer wiesen mit 16,3 Prozent etwa dreimal so häufig mittelgradige und schwere Angstsymptome wie Personen der deutschen Normbevölkerung auf (91). Da in den Studien von Barker et al. sowie von Suchocka-Capuano et al. der GAD-7 nicht erhoben wurde, können die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Ergebnisse nicht mit den genannten Vorarbeiten verglichen werden.

Mehrere Studien berichteten eine Reduktion der emotionalen Belastung sowie eine Abnahme von Angstsymptomen nach Abschluss der Primärtherapie des uvealen Melanoms (61, 65, 67, 70). Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete signifikante Abnahme der „Rezidivangst“ und die signifikante Reduktion der „Psychischen Gesamtbelastung“ zwischen der prätherapeutischen Befragung (T0) und der Befragung drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) bestätigten diesen Befund. Auch wenn die Verbesserung der „Emotionalen Funktion“ im Studienverlauf nicht signifikant war, entsprach die „Emotionale Funktion“ der Studienteilnehmer drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) dem Funktionsniveau der deutschen Normpopulation. Die positive Entwicklung der „Emotionalen Funktion“ im Studienverlauf ist hierbei grundsätzlich vereinbar mit den Ergebnissen von Van Beek et al., welche eine signifikante Verbesserung der „Emotionalen Funktion“ zwischen einer prätherapeutischen Befragung und einer Befragung zwei Monate nach Abschluss der Therapie beobachtet hatten (70). Suchocka-Capuano et al. berichteten hingegen eine stabile „Emotionale Funktion“ und eine stabile „Rezidivangst“ bei einer gleichzeitig signifikanten Abnahme von mit dem Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erhobenen Angstsymptomen (67).

Eine mögliche Erklärung für das stabile emotionale Funktionsniveau in der Studie von Suchocka-Capuano et al. könnte das verglichen mit der vorliegenden Arbeit ($64,27 \pm 26,01$) und der Arbeit von Van Beek et al. ($69 \pm 22,7 / 64,2 \pm 20,4$) prätherapeutisch höhere emotionale Funktionsniveau der Studienteilnehmer von Suchocka-Capuano et al. ($75,4 \pm 21,2$) sein. Bei der posttherapeutischen Befragung einen Monat nach Abschluss der Therapie war das emotionale Funktionsniveau der Studienteilnehmer von Suchocka-Capuano et al. ($76,3 \pm 24,7$) vergleichbar mit dem emotionalen Funktionsniveau der Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit ($73,3 \pm 21,92$) drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3). Demgegenüber wiesen die Patienten der Studie von Van Beek et al. bei einer Befragung zwei Monate nach Abschluss der Therapie sogar eine höhere „Emotionale Funktion“ auf ($81 \pm 19 / 83,5 \pm 14$).

Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete prätherapeutisch höhere „Rezidivangst“ könnte mit dem prätherapeutischen Befragungszeitpunkt der Studienteilnehmer zusammenhängen. Die Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit wurden einen Tag vor der geplanten Clip-Operation stationär aufgenommen und die prätherapeutische Datenerhebung erfolgte am Vorabend der Clip-Operation. Es ist vorstellbar, dass die Patienten in dieser Situation unmittelbar vor der Operation am folgenden Tag emotional besonders belastet waren, was sich in einer höheren „Rezidivangst“ sowie in einer vergleichsweise geringen „Emotionalen Funktion“ ausdrücken könnte. Drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) zeigten die Patienten der vorliegenden Arbeit nur noch eine leicht erhöhte „Rezidivangst“ verglichen mit den Ergebnissen von Suchocka-Capitano et al. ($46,18 \pm 28,59$ vs. $40,8 \pm 25,4$) und eine vergleichbare „Rezidivangst“ verglichen mit den Studienergebnissen von Hope-Stone et al. ($2,41$ vs. $2,35$) (67, 68).

Beachtenswert war die signifikante Abnahme der „Rezidivangst“ und der „Psychischen Gesamtbelastung“ zwischen der prätherapeutischen Befragung (T0) und der Befragung vor der Protonentherapie (T1). Trotz einer vermehrten Symptomlast und einer Abnahme der Lebensqualität nach Durchführung der Clip-Operation wirkte sich der Therapiebeginn positiv auf die „Rezidivangst“ und die „Psychische Gesamtbelastung“ der Patienten aus. Dieser Befund bestärkt zugleich die Vermutung einer besonders hohen emotionalen Belastung der Patienten am Vorabend der Clip-Operation. Nach Abschluss der Protonentherapie (T2) nahm die „Rezidivangst“ nochmals signifikant im Vergleich zur Befragung vor der Protonentherapie (T1) ab. Interessant ist, dass die „Rezidivangst“ im weiteren Verlauf drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) keine weitere signifikante Reduktion zeigte. Die signifikante Abnahme der „Rezidivangst“ war in der vorliegenden Arbeit mit dem Abschluss der Clip-Operation und dem Abschluss der Protonentherapie assoziiert. Zwischen der Befragung unmittelbar nach der Protonentherapie (T2) und der Befragung drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) reduzierte sich dennoch die „Psychische Gesamtbelastung“ der Patienten. Dies zeigt, dass die psychische Belastung der Patienten und die spezifische Rezidivangst einer differenzierten Entwicklung unterliegen. Dieser Befund ist grundsätzlich vereinbar mit den Ergebnissen von Suchocka-Capitano et al., welche eine signifikante Abnahme der mit dem HADS erhobenen Angstsymptomen bei einer gleichzeitig stabilen „Rezidivangst“ beobachtet hatten (67).

9.3.1 „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“

Im Behandlungsverlauf ergaben sich nur geringe Veränderungen bei den Items des Fragebogens „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“, die im Kapitel 8.4. dargelegt wurden. Da der Fragebogen für die vorliegende Arbeit entwickelt wurde, liegen keine Vergleichsarbeiten zur Einordnung der Ergebnisse vor. Die Veränderungen der „Psychischen Gesamtbelastung“ wurden bereits im Kapitel 9.3. diskutiert.

Erwartungsgemäß waren nach Abschluss der Protonentherapie (T2) die Items „Angst Komplikationen insgesamt“, „Angst Protonentherapie“ und „Angst Komplikationen Protonentherapie“ signifikant geringer als vor der Protonentherapie (T1). Interessant ist die signifikante Abnahme der Items „Angst vor Folgeoperation am Auge“ und „Angst Komplikationen Folge-OP am Auge“ zwischen T1 und T2. Mögliche adjuvante Eingriffe werden nach dem Beschluss der Tumorkonferenz oder in Folge von auftretenden Komplikationen nach der Protonentherapie durchgeführt. Unmittelbar nach der Protonentherapie (T2) kann jedoch keine Aussage bezüglich des möglichen Auftretens dieser Komplikationen getroffen werden. Dennoch reduzierte der erfolgreiche Abschluss der Protonentherapie die Angst der Patienten vor künftigen Folgeoperationen.

Bei dem Score „Zufriedenheit Betreuung“ zeigte sich eine signifikante Abnahme der Zufriedenheit zwischen der prätherapeutischen Befragung (T0) und der Befragung vor der Protonentherapie (T1). Auch im weiteren Therapieverlauf war die Zufriedenheit mit der Betreuungssituation drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) signifikant geringer als bei der prätherapeutischen Befragung (T0).

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit einer engmaschigen psychoonkologischen Betreuung der Patienten im Therapieprozess. Durch die Behandlung von Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet sowie dem europäischen Ausland ist eine intensive und wohnortnahe Betreuung der Patienten durch Mitarbeiter der Charité - Universitätsmedizin Berlin nicht realisierbar. Im Rahmen des stationären Aufenthalts zur Clip-Operation sollte deshalb ein Screening bezüglich einer notwendigen psychoonkologischen Unterstützung erfolgen. Besonders belasteten Patienten sollten vermehrt Unterstützungsangebote dargelegt werden und eine wohnortnahe psychoonkologische Betreuung vermittelt werden.

9.4 Subgruppenauswertung

9.4.1 Geschlecht

Die vorliegende Arbeit hat dargestellt, dass das Geschlecht der Studienteilnehmer einen großen Einfluss auf die berichtete Lebensqualität, die Funktionsskalen sowie die Symptomlast der Patienten hatte. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern wurden detailliert in Kapitel 8.6.1.1. und Kapitel 8.6.1.2. dargestellt.

Die im Vergleich zu den Studienteilnehmerinnen in der vorliegenden Arbeit beobachtete tendenziell bessere „Körperliche Funktion“ der männlichen Studienteilnehmer entspricht den prätherapeutischen Ergebnissen von Barker et al. (66) und dem Befund einer tendenziell besseren „Körperlichen Funktion“ bei Männern der deutschen Normpopulation (87).

Bemerkenswert waren die beobachteten Unterschiede zwischen den Patientinnen und Patienten nach Durchführung der Clip-Operation. Im Gegensatz zu den Studienteilnehmern zeigten die Patientinnen nach der Clip-Operation eine signifikante Abnahme der Lebensqualität und zusätzlich eine signifikante Abnahme der „Rollenfunktion“ sowie der „Kognitiven Funktion“. Des Weiteren konnte bei den Frauen eine ausgeprägte Zunahme der okulären und visuellen Symptomlast beobachtet werden. Grundsätzlich sollte sich die Clip-Operation gleichermaßen auf Frauen und Männer auswirken. Die vorliegenden Ergebnisse stellten jedoch dar, dass die Studienteilnehmerinnen durch die Clip-Operation vermehrt belastet worden waren.

Nachweislich bestehen große Unterschiede bei der Wahrnehmung und der Angabe von Schmerzen zwischen Frauen und Männern (92). Dieser Befund könnte ein möglicher Erklärungsansatz für die beobachteten Unterschiede zwischen den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern nach der Clip-Operation sein. Hervorzuheben ist jedoch, dass bei den Studienteilnehmerinnen eine teilweise Erholung der Funktionsskalen sowie eine vollständige Erholung der Lebensqualität im weiteren Studienverlauf beobachtet werden konnte. Die Protonentherapie selbst wirkte sich hierbei im Gegensatz zur Clip-Operation nicht unterschiedlich auf die Lebensqualität, die Funktionsskalen sowie die Symptomlast der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer aus. Dies verdeutlicht, dass die Protonentherapie in der vorliegenden Studienkohorte die Lebensqualität und das Funktionsniveau kurzfristig nicht beeinträchtigt sowie keine zusätzlichen okulären und visuellen Symptome verursacht hat.

Die langfristigen Auswirkungen einer Protonentherapie können mit einem Follow-Up von drei Monaten nicht beurteilt werden. Drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) war die „Soziale Funktion“ der Studienteilnehmerinnen signifikant geringer als bei den Studienteilnehmern. Einzelne Studien haben zu einem späteren Zeitpunkt nach Abschluss der Primärtherapie des uvealen Melanoms Geschlechterunterschiede untersucht. Hope-Stone et al. sowie Damato et al. fanden hierbei keine Unterschiede bei der Lebensqualität und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patientinnen und Patienten (64, 69). Scannell et al. beobachteten bei Frauen eine höhere „Rollenfunktion“ als bei Männern (81).

Emotionale Funktion und Angstsymptome

Frauen berichteten in der vorliegenden Arbeit zu allen Befragungszeitpunkten eine signifikant geringere „Emotionale Funktion“. Zudem konnten bei den Studienteilnehmerinnen eine höhere „Rezidivangst“, ein signifikant höherer GAD-7-Summscore sowie eine größere Angst bei einzelnen Items des Fragebogens „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ beobachtet werden.

Diese Befunde sind mit den Ergebnissen vorausgegangener Studien vereinbar (64, 66, 69). Auch in der deutschen Normpopulation weisen Frauen vermehrte Angstsymptome auf und haben einen höheren GAD-7-Summscore als Männer (91). Zudem geben Frauen im Vergleich zu Männern mehr Angstsymptome nach einer Krebsdiagnose an (93).

9.4.2 Alter

Lebensqualität und Funktionsskalen

Das Alter der Studienteilnehmer korrelierte, wie in Kapitel 8.6.2.1. dargelegt, mit einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30. Die zu allen Zeitpunkten festgestellte Assoziation eines höheren Lebensalters mit einer geringeren „Körperlichen Funktion“ wurde bereits in anderen Studien beschrieben (66, 80, 81) und ist ebenfalls in der deutschen Normpopulation zu beobachten (87). Die in der vorliegenden Studie erfasste positive Korrelation des Alters mit einer höheren „Rollenfunktion“ nach der Protonentherapie (T2) und mit einer höheren „Sozialen Funktion“ drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) wurde erstmalig in der vorliegenden Arbeit beobachtet. Eine langfristige Korrelation zwischen dem Alter der Patienten mit einem uvealen Melanom und der „Rollenfunktion“ sowie der „Sozialen Funktion“ ist bisher nicht beschrieben worden (64, 81).

Da die Korrelationsanalysen zwischen dem Alter der Studienteilnehmer und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 explorativ erfolgt sind, ist die Korrelation des Alters mit der „Rollenfunktion“ und der „Sozialen Funktion“ insbesondere bei der lediglich kleinen festgestellten Effektstärke des Zusammenhangs in weiteren Studien zu bestätigen.

EORTC QLQ-OPT30

Jüngere Patienten gaben in der vorliegenden Arbeit zu allen Zeitpunkten vermehrte Kopfschmerzen an, was den Ergebnissen von Scanell et al. entspricht (81). Jüngere Studienteilnehmer berichteten zudem nach der Clip-Operation (T1) eine tendenziell größere „Okuläre Irritation“. Da vorausgegangene Studien den Einfluss der Clip-Operation bisher nicht untersucht haben, liegen keine Vergleichsarbeiten zu diesem Befund vor.

Es ist vorstellbar, dass jüngere Studienteilnehmer, bei einem anzunehmenden allgemein besseren Gesundheitszustand, die durch die Clip-Operation ausgelöste „Okuläre Irritation“ als eine tendenziell stärkere Belastung empfunden haben könnten. Dieser explorative Befund sollte jedoch in weiteren Studien bestätigt werden.

Zusammenfassend war das Alter der Studienteilnehmer in der vorliegenden Arbeit von geringer Relevanz für die okuläre und visuelle Symptomlast.

Emotionale Belastung und Rezidivangst

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich keine signifikante Korrelation des Alters mit der „Emotionalen Funktion“, der „Rezidivangst“ oder dem GAD-7-Summscore. Bei den Items des Fragebogens „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ gaben jüngere Patienten präoperativ (T0) und drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) eine größere „Psychische Gesamtbelastung“ an. Zudem hatten jüngere Patienten zu allen Befragungszeitpunkten eine höhere Ausprägung des Items „Angst Komplikationen Protonentherapie“ sowie einmalig vor der Protonentherapie (T1) eine größere „Angst vor der Protonenstrahlung“.

In der vorliegenden Arbeit stellten sich somit nicht eindeutige Korrelationen zwischen dem Alter der Studienteilnehmer und den genannten Items zur emotionalen Belastung sowie zur Angst der Studienteilnehmer dar. Die beobachteten signifikanten Korrelationen beschränkten sich auf einzelne spezifische Items des Fragebogens „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“. Interessanterweise spiegelten sich diese vermehrten Angstsymptome bei den jüngeren Patienten jedoch nicht in der „Emotionalen Funktion“, der „Rezidivangst“ oder dem GAD-7-Summscore

wider. Eine derartige Korrelation zwischen dem Alter der Studienteilnehmer und der „Emotionalen Funktion“ sowie den allgemeinen Angstsymptomen entspräche hierbei den Befunden vorausgegangener Arbeiten. Jüngere Personen der deutschen Normpopulation geben nachweislich eine niedrigere „Emotionale Funktion“ als ältere Personen an (87). Linden et al. berichteten vermehrte Angstsymptome bei jüngeren Patienten im Rahmen einer Krebserkrankung (93). Im Kontext der Therapie des uvealen Melanoms stellten Hope-Stone et al. vermehrte Angstsymptome bei jüngeren Patienten fest (64).

Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Korrelationen zwischen dem Alter der Studienteilnehmer und den Items des Fragebogens „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ sind grundsätzlich vereinbar mit der in der Literatur beschriebenen größeren Angst bei jüngeren Patienten. Festzuhalten bleibt jedoch, dass eine Korrelation zwischen dem Alter der Studienteilnehmer nur mit spezifischen Ängsten zu beobachten war.

9.4.3 Soziodemographische Faktoren

Lebensqualität

Soziodemographische Faktoren wie der Familien- oder der Bildungsstand sind nachweislich relevant für die Lebensqualität (94, 95). In der vorliegenden Arbeit stellten sich nur wenige bedeutsame Assoziationen zwischen den soziodemographischen Merkmalen der Patienten und der berichteten Lebensqualität dar. Alleinstehende Patienten gaben eine signifikant geringere Lebensqualität als Patienten mit einem Partner an. Studienteilnehmer mit Kindern und Studienteilnehmer mit einem höheren Bildungsabschluss berichteten eine vergleichsweise höhere Lebensqualität als Patienten ohne Kinder beziehungsweise als Patienten mit einem niedrigeren Bildungsabschluss. Diese beobachteten Befunde sind vereinbar mit Studienergebnissen zur Lebensqualität in der Normbevölkerung von Norwegen und Schweden (94, 95). Damato et al. sowie Barker et al. berichteten ebenfalls vergleichbare Befunde bei Patienten mit einem uvealen Melanom (66, 69).

„Emotionale Funktion“

Die soziodemographischen Merkmale der Patienten waren auch für die berichtete „Emotionale Funktion“ der Studienteilnehmer von eher geringer Bedeutung. Patienten mit minderjährigen Kindern zeigten erwartungsgemäß ein signifikant geringeres „Emotionale Funktion“ als Patienten mit volljährigen Kindern. Es ist vorstellbar, dass Patienten mit minderjährigen Kindern von

vermehrten Zukunftssorgen betroffen sein könnten, was in einer geringeren „Emotionalen Funktion“ resultieren könnte. Die beobachtete tendenziell verminderte „Emotionale Funktion“ bei alleinstehenden Studienteilnehmern erscheint ebenfalls plausibel, da ein Partner emotional unterstützend wirken könnte.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich zusammenfassend keine wesentlichen Korrelationen zwischen den soziodemographischen Merkmalen der Studienteilnehmer und der Lebensqualität sowie der „Emotionale Funktion“. Das Fehlen signifikanter Zusammenhänge könnte jedoch auf eine hierfür zu geringe Patientenzahl in der Studie zurückzuführen sein.

9.4.4 Tumorcharakteristika

Bekanntermaßen sind die Tumorcharakteristika und die Größenmaße eines uvealen Melanoms wichtige prognostische Faktoren für das Auftreten von Metastasen (19, 20, 22). Mögliche Assoziationen zwischen den Tumorcharakteristika und der Lebensqualität sowie der emotionalen Belastung wurden nach unserem Kenntnisstand jedoch nur wenig betrachtet. In Vergleichsarbeiten wurde insbesondere keine direkte Korrelation der „Tumorprominenz“, der „Maximalen Tumorbasis“ und des „Tumorvolumens“ mit der Lebensqualität untersucht.

Drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) korrelierte die „Globale Lebensqualität“ signifikant mit dem „Tumorvolumen“ und der „Tumorprominenz“. Patienten mit größeren Tumoren gaben eine geringere Lebensqualität an. Dieser Befund könnte auf eine vermehrte visuelle Symptomlast der Patienten mit größeren Tumoren zurückgeführt werden. Ein derartiger Zusammenhang zwischen der visuellen Symptomlast und der Lebensqualität wurde bereits in verschiedenen Studien beschrieben (66, 71, 80). Bekanntermaßen hängt dabei das visuelle Therapieergebnis von Patienten mit einem uvealen Melanom nach Durchführung einer Protonentherapie von der Größe und der Lage des Tumors ab (96). Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten zahlreichen signifikanten Korrelationen zwischen den Tumorcharakteristika und den Items des EORTC QLQ-OPT30 entsprechen diesen Ergebnissen.

Weiterhin zeigten Patienten mit größeren Tumoren eine größere psychische Belastung, eine höhere „Rezidivangst“ und eine geringere „Emotionale Funktion“. Eine Korrelation zwischen der Tumorgröße und der „Rezidivangst“ erscheint plausibel. Zugleich ist vorstellbar, dass Patienten, wissend einen großen Tumor zu haben, eine vermehrte Belastung sowie ein geringeres emotionales Funktionsniveau aufweisen könnten.

Von besonderem Interesse ist die in der vorliegenden Arbeit nur zum Befragungszeitpunkt T3 signifikante Korrelation der Lebensqualität mit den Größenmaßen des Tumors. Möglicherweise ist prätherapeutisch sowie während des Therapieprozesses die okuläre und visuelle Symptomlast für die Patienten von untergeordneter Relevanz. Nach Abschluss der Primärtherapie und mit Abnahme der emotionalen Belastung könnten okuläre und visuelle Symptome den Patienten vermehrt bewusst werden und einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität nehmen. Mutmaßlich könnten die beobachteten Korrelationen drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) auch mit der adjuvanten Therapie nach Abschluss der Primärtherapie sowie mit einer vermehrt auftretenden radiogenen Spättoxizität bei größeren Tumoren einhergehen. Bei der Fortführung der Studie sollte deshalb eine mögliche langfristige Assoziation zwischen den Tumormaßen und der Lebensqualität betrachtet werden. Hierbei ist vorstellbar, dass die Tumorcharakteristika als Prädiktor für die zukünftige Lebensqualität der Patienten dienen könnten. Dies könnte die Beratung der Patienten bei der Wahl einer Primärtherapie zur Behandlung des uvealen Melanoms verbessern.

9.4.5 Angstsymptome und Lebensqualität

Angstsymptome und die psychische Belastung waren für die Patienten der vorliegenden Arbeit von hoher Relevanz. Die zu allen Befragungszeitpunkten zwischen dem GAD-7-Summscore und der „Globalen Lebensqualität“ beobachtete signifikante Korrelation zeigte weiterhin eine starke Assoziation zwischen vorliegenden Angstsymptomen und einer niedrigeren Lebensqualität sowie einem geringeren Funktionsniveau der Patienten. Dies entspricht den Befunden von Damato et al., welche eine bessere Lebensqualität bei Patienten mit niedrigeren Angstsymptomen beobachtet hatten (69).

Bemerkenswert waren in der vorliegenden Arbeit die zahlreichen Korrelationen zwischen dem GAD-7-Summscore und der okulären sowie visuellen Symptomlast. Die wahrgenommenen somatischen Symptome der Patienten könnten hierbei durch vermehrt vorliegende Angstsymptome verstärkt worden sein. Es ist allerdings auch denkbar, dass eine ausgeprägte Symptomlast ursächlich für vermehrte Angstsymptome sein könnte.

Da der GAD-7-Summscore nur einmalig vor der Protonentherapie (T1) erhoben worden ist, konnte der Verlauf der allgemeinen Angstsymptome in der vorliegenden Arbeit nicht beurteilt werden. Beachtenswert ist jedoch, dass beispielsweise die „Globale Lebensqualität“ der Patienten auch drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) weiterhin mit dem GAD-7-

Summenscore der Patienten vom Zeitpunkt vor der Protonentherapie (T1) korrelierte. Dies zeigt, dass der GAD-7 als ein mögliches Screening-Instrument für die Identifikation besonders belasteter Patienten verwendet werden könnte, um frühzeitig eine zielgerichtete psychoonkologische Unterstützung anbieten zu können

10 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hatte einige Stärken und Limitationen. Die Studie ist eine nicht-randomisierte, monozentrische Studie, bei der keine Daten einer möglichen Kontrollgruppe erfasst worden sind. Ein Großteil der dargestellten Befunde ist das Ergebnis explorativer Analysen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollten deshalb zukünftig in multizentrischen, randomisierten sowie kontrollierten Studien bestätigt werden.

Eine zentrale Limitation der Studie resultiert aus dem Follow-Up von drei Monaten, welches keine Bewertung der langfristigen Therapiefolgen erlaubt. Um langfristige Ergebnisse der Patienten bewerten zu können, ist eine Fortführung der Studie mit jährlichen Befragungen nach Abschluss der Protonentherapie notwendig und von uns in einer weiterführenden Untersuchung geplant. Ein möglicher Kritikpunkt könnte sich aus dem Zeitpunkt der prätherapeutischen Befragung am Vorabend der Clip-Operation ergeben. Wie in Kapitel 9.3. dargelegt, könnten die Patienten am Vorabend der Clip-Operation emotional besonders belastet gewesen sein. Es ist unklar, inwieweit in Vergleichsarbeiten ein derartiger Effekt beim prätherapeutischen Befragungszeitpunkt aufgetreten ist.

Eine weitere Limitation der Studie ist die Rekrutierungsquote der Studienteilnehmer und die Rücklaufquote der Fragebögen zu den unterschiedlichen Befragungspunkten. Insgesamt konnten 28 Patienten aus organisatorischen Gründen bei der OP-Terminierung nicht vor der Clip-Operation kontaktiert werden. Möglicherweise könnte dies zu einem Selektionsbias der Studienteilnehmer geführt haben. Auch wenn sich die vorliegende Arbeit durch eine insgesamt gute Rücklaufquote auszeichnet, könnten insbesondere die fehlenden Daten vom prätherapeutischen Befragungszeitpunkt (T0) und von der Datenerhebung drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) eine Verzerrung der Ergebnisse verursacht haben.

Schwerpunktmäßig wurden in der vorliegenden Arbeit die Auswirkungen der Clip-Operation und die kurzfristigen Nebenwirkungen der Protonentherapie untersucht. Limitierend ist hierbei das unterschiedliche adjuvante Therapiekonzept der Studienteilnehmer nach Abschluss der Protonentherapie. Es ist vorstellbar, dass die Studienteilnehmer der zuvor homogenen Studienkohorte nach Abschluss der Protonentherapie durch die unterschiedliche adjuvante Therapie einer heterogenen Entwicklung in der Lebensqualität und der Symptomlast unterliegen könnten.

Weitere mögliche Kritikpunkte ergeben sich aus den ausgewählten Fragebögen. Die Fragebögen „Psychische Belastung im Rahmen der Therapie“ und „Soziodemographische Daten und Informiertheit“ wurden für die vorliegende Arbeit entwickelt und enthielten individuell auf die Therapie zugeschnittene Fragen, weshalb nicht auf einen validierten Fragebogen zurückgegriffen werden konnte. Bei der Interpretation der mit den Fragebögen erhobenen Daten muss die fehlende Validierung der Fragebögen beachtet werden.

Der EORTC QLQ-C30 und der GAD-7 sind etablierte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und zur Ermittlung von Angstsymptomen. Der GAD-7 bildet das allgemeine Angstniveau der Patienten zuverlässig ab, was sich in deutlichen Korrelationen mit den entsprechenden psychometrischen Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-OP30 gezeigt hat. Der GAD-7 ist jedoch nicht speziell für die Erfragung von Angstsymptomen bei Tumorkranken entwickelt worden.

Der EORTC QLQ-OP30 wurde bereits in zahlreichen Studien zur Lebensqualität bei Patienten mit einem uvealen Melanom verwendet und hat sich als Standardfragebogen für die Erfassung der augenspezifischen Lebensqualität im Rahmen des uvealen Melanoms etabliert (67-70, 81, 82). Die abschließende Validierung des Fragebogens ist aktuell jedoch noch ausstehend und muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt ist, dass keine objektiven klinischen Verlaufsp Parameter erhoben worden sind. Da die Lebensqualität und die berichtete augenspezifische Symptomlast im Allgemeinen zahlreichen Einflussfaktoren unterliegen, könnte das Hinzuziehen von objektiven klinischen Parametern wie dem Visus der Patienten eine bessere Vergleichbarkeit der beobachteten Befunde zu den Ergebnissen von anderen Arbeiten ermöglichen.

Zu den Stärken der Arbeit zählt das prospektive Studiendesign, der große Umfang der erhobenen Daten sowie die hohe Dichte der Befragungszeitpunkte. Hierbei zeichnet sich die vorliegende Studie durch eine sehr große Patientenkohorte aus. Die engmaschigen Befragungszeitpunkte ermöglichten erstmalig, die Auswirkungen der einzelnen Therapieschritte einer Protonentherapie auf die Lebensqualität der Patienten differenziert zu untersuchen. Eine weitere Stärke der vorliegenden Studie ist zudem die homogene Patientenkohorte, in welcher alle Patienten bis zum Abschluss der Protonentherapie dasselbe Therapieprotokoll durchliefen und mit der gleichen Strahlendosis behandelt worden waren.

11 Zusammenfassung

Die Protonentherapie ist eine etablierte strahlentherapeutische Behandlungsoption des uvealen Melanoms. Die vorliegende Arbeit ist die erste systematische, prospektive Studie mit einer großen Patientenkohorte, die die kurzfristige Lebensqualität von Patienten mit einem uvealen Melanom im Rahmen einer Protonentherapie untersucht hat. Erstmals wurden hierbei die Auswirkungen der einzelnen Therapieschritte einer Protonentherapie auf die Lebensqualität der Patienten betrachtet. In diesem Zusammenhang stellte sich die Clip-Operation vor der Protonentherapie als wesentlicher Belastungsfaktor für die Lebensqualität der Patienten im Therapieprozess dar. Dies verdeutlicht den Bedarf an alternativen, nicht-invasiven Verfahren zur Positionierung der Patienten vor der Protonenbestrahlung.

Drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) war die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zur prätherapeutischen Befragung (T0) stabil, während eine signifikante Abnahme der „Körperlichen Funktion“, der „Rollenfunktion“ und der „Kognitiven Funktion“ beobachtet werden konnte. Als wesentliche Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Patienten stellten sich in der vorliegenden Arbeit neben der Clip-Operation das Geschlecht der Studienteilnehmer, Angstsymptome und die visuelle Symptomlast der Patienten dar.

Weiterhin bestätigte die vorliegende Arbeit, dass peritherapeutisch die emotionale Belastung, die „Rezidivangst“ sowie allgemeine Angstsymptome für Patienten mit einem uvealen Melanom von hoher Relevanz sind. Drei Monate nach Abschluss der Protonentherapie (T3) konnte eine signifikante Reduktion der „Rezidivangst“ sowie der „Psychischen Gesamtbelastung“ im Vergleich zur prätherapeutischen Befragung (T0) beobachtet werden. Als besonders belastet stellten sich Frauen und jüngere Patienten dar.

Im Rahmen der Protonentherapie des uvealen Melanoms sollten behandelnde Ärzte betroffenen Patienten aktiv eine psychoonkologische Unterstützung anbieten. Mit dem GAD-7 steht hierfür ein einfaches Instrument zur Ermittlung des individuellen Unterstützungsbedarfs zur Verfügung.

Über den Gesamtverlauf der Behandlung zeigt sich zusammenfassend nur eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Protonentherapie. Die Clip-Operation und bestehende Angstsymptome sind jedoch relevante Belastungsfaktoren für die Patienten im Rahmen der Therapie. Alternative, nicht-invasive Positionierungsverfahren könnten die kurzfristige Lebensqualität von Patienten mit einem uvealen Melanom bei Durchführung einer Protonentherapie verbessern. Zugleich sollte Patienten mit einem uvealen Melanom im Therapieprozess eine individualisierte psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

12 Literaturverzeichnis

1. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E, Group EW. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-15.
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881-5.
3. Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol*. 2018;4(3):145-51.
4. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1988;32(4):239-51.
5. Bataille V, Sasieni P, Cuzick J, Hungerford JL, Swerdlow A, Bishop JA. Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and iris naevi. *Int J Cancer*. 1995;60(5):622-6.
6. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998;105(1):195-8.
7. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(3):234-9.
8. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jockel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet*. 1996;347(9010):1222-5.
9. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, Douglas A, Howard P. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1925-31.
10. Bronkhorst IH, Maat W, Jordanova ES, Kroes WG, Schalij-Delfos NE, Luyten GP, Jager MJ. Effect of heterogeneous distribution of monosomy 3 on prognosis in uveal melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(8):1042-7.
11. Thomas S, Putter C, Weber S, Bornfeld N, Lohmann DR, Zeschnigk M. Prognostic significance of chromosome 3 alterations determined by microsatellite analysis in uveal melanoma: a long-term follow-up study. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1171-6.
12. Dogrusoz M, Jager MJ. Genetic prognostication in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(4):331-47.
13. Harbour JW, Shih HA. Initial management of uveal and conjunctival melanomas. 2021 <https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-uveal-and-conjunctival-melanomas>. Accessed May 07, 2021.
14. Rao PK, Barker C, Coit DG, Joseph RW, Materin M, Rengan R, Sosman J, Thompson JA, Albertini MR, Boland G, Carson Iii WE, Contreras C, Daniels GA, DiMaio D, Durham A, Fields RC, Fleming MD, Galan A, Gastman B, Grossman K, Guild V, Johnson D, Karakousis G, Lange JR, ScM, Margolin K, Nath S, Olszanski AJ, Ott PA, Ross MI, Salama AK, Skitzki J, Swetter SM, Wuthrick E, McMillian NR, Eng A. NCCN Guidelines Insights: Uveal Melanoma, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(2):120-31.
15. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4651-9.
16. Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivela T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1443-9.
17. Collaborative Ocular Melanoma Study G. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(5):670-6.
18. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Hawkins BS, Hayman JA, Jaiyesimi I, Jampol LM, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Straatsma BR, Thoma J, Collaborative Ocular Melanoma Study G. Development of metastatic

- disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(12):1639-43.
19. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(12):1894-9.
 20. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, Kelly CC, Rudich DS, Nagori AV, Wakade OA, Mehta S, Forte L, Long A, Dellacava EF, Kaplan B, Shields JA. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(8):989-98.
 21. Schmidt-Pokrzywniak A, Kalbitz S, Kuss O, Jockel KH, Bornfeld N, Stang A. Assessment of the effect of iris colour and having children on 5-year risk of death after diagnosis of uveal melanoma: a follow-up study. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:42.
 22. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(2):93-102.
 23. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Lawson BM, Landy JE, Badami AU, Sivalingam MD, Mashayekhi A, Shields JA, Ganguly A. Cytogenetic Abnormalities in Uveal Melanoma Based on Tumor Features and Size in 1059 Patients: The 2016 W. Richard Green Lecture. *Ophthalmology.* 2017;124(5):609-18.
 24. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina.* 2012;32(7):1363-72.
 25. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2016.
 26. Damato B, Heimann H. Personalized treatment of uveal melanoma. *Eye (Lond).* 2013;27(2):172-9.
 27. Rao YJ, Sein J, Badiyan S, Schwarz JK, DeWees T, Grigsby P, Rao PK. Patterns of care and survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-coms era (2004-2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Contemp Brachytherapy.* 2017;9(5):453-65.
 28. Messineo D, Barile G, Morrone S, La Torre G, Turchetti P, Accetta L, Trovato Battagliola E, Agostinelli E, Pacella F. Meta-analysis on the utility of radiotherapy for the treatment of Ocular Melanoma. *Clin Ter.* 2020;170(1):e89-e98.
 29. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma III: local complications and observations following enucleation COMS report no. 11. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(3):362-72.
 30. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, Schachat AP, Straatsma BR, Collaborative Ocular Melanoma Study G. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(7):969-82.
 31. Damato BE. Local resection of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol.* 2012;49:66-80.
 32. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond).* 2009;23(6):1254-68.
 33. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, Boldt HC, Earle JD, Hanson WF, Montague P, Moy CS, Schachat AP, Simpson ER, Straatsma BR, Vine AK, Weingeist TA, Collaborative Ocular Melanoma Study G. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology.* 2001;108(2):348-66.
 34. Shields CL, Shields JA, Karlsson U, Markoe AM, Brady LW. Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Clinical findings. *Ophthalmology.* 1989;96(6):919-23; discussion 24.

35. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, Reynolds SM, Albert DM, Schachat AP, Diddie KR, Engstrom RE, Jr., Finger PT, Hovland KR, Joffe L, Olsen KR, Wells CG, Collaborative Ocular Melanoma Study G. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology*. 2002;109(12):2197-206.
36. Finger PT, Chin KJ, Tena LB. A five-year study of slotted eye plaque radiation therapy for choroidal melanoma: near, touching, or surrounding the optic nerve. *Ophthalmology*. 2012;119(2):415-22.
37. Maheshwari A, Finger PT. A 12-Year Study of Slotted Palladium-103 Plaque Radiation Therapy for Choroidal Melanoma: Near, Touching, or Surrounding the Optic Nerve. *Am J Ophthalmol*. 2018;188:60-9.
38. Gragoudas ES. The Bragg peak of proton beams for treatment of uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin*. 1980;20(2):123-33.
39. Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, Weinberg V, Chung JE, O'Brien JM. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(6):838-43.
40. Gragoudas ES, Egan KM, Walsh SM, Regan S, Munzenreider JE, Taratuta V. Lens changes after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(2):157-64.
41. Foss AJ, Whelehan I, Hungerford JL, Anderson DF, Errington RD, Kacperek A, Restori M, Kongerud J, Sheen M. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(9):748-54.
42. Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenreider JE, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1989;96(9):1377-82; discussion 82-3.
43. Castro JR, Char DH, Petti PL, Daftari IK, Quivey JM, Singh RP, Blakely EA, Phillips TL. 15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(5):989-96.
44. Verma V, Mehta MP. Clinical Outcomes of Proton Radiotherapy for Uveal Melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28(8):e17-27.
45. Seibel I, Cordini D, Rehak M, Hager A, Riechardt AI, Boker A, Heufelder J, Weber A, Gollrad J, Besserer A, Joussem AM. Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):628-36.
46. Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology*. 1993;100(10):1547-54.
47. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, Stafford SL, Petersen IA, Foote RL, Murad MH. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(1):18-26.
48. Mishra KK, Quivey JM, Daftari IK, Weinberg V, Cole TB, Patel K, Castro JR, Phillips TL, Char DH. Long-term Results of the UCSF-LBNL Randomized Trial: Charged Particle With Helium Ion Versus Iodine-125 Plaque Therapy for Choroidal and Ciliary Body Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(2):376-83.
49. Mishra KK, Chiu-Tsao ST, Orton CG. Point/Counterpoint. Particle therapy is ideal for the treatment of ocular melanomas. *Med Phys*. 2016;43(2):631-4.
50. Hrbacek J, Mishra KK, Kacperek A, Dendale R, Nauraye C, Auger M, Herault J, Daftari IK, Trofimov AV, Shih HA, Chen YE, Denker A, Heufelder J, Horwacik T, Swakon J, Hoehr C, Duzenli C, Pica A, Goudjil F, Mazal A, Thariat J, Weber DC. Practice Patterns Analysis of Ocular Proton Therapy Centers: The International OPTIC Survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(1):336-43.

51. Hocht S, Bechrakis NE, Nausner M, Kreusel KM, Kluge H, Heese J, Heufelder J, Cordini D, Homeyer H, Fuchs H, Martus P, Foerster MH, Wiegel T, Hinkelbein W. Proton therapy of uveal melanomas in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute. *Strahlenther Onkol.* 2004;180(7):419-24.
52. Marnitz S, Cordini D, Bendl R, Lemke AJ, Heufelder J, Simiantonakis I, Kluge H, Bechrakis NE, Foerster MH, Hinkelbein W. Proton therapy of uveal melanomas: intercomparison of MRI-based and conventional treatment planning. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(7):395-9.
53. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):138-47.
54. Pfeiffer K, Bendl R. Real-time dose calculation and visualization for the proton therapy of ocular tumours. *Phys Med Biol.* 2001;46(3):671-86.
55. Dobler B, Bendl R. Precise modelling of the eye for proton therapy of intra-ocular tumours. *Phys Med Biol.* 2002;47(4):593-613.
56. Carvajal RD, Harbour JW. Management of metastatic uveal melanoma. 2021 <https://www.uptodate.com/contents/management-of-metastatic-uveal-melanoma>. Accessed May 07, 2021.
57. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9.
58. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1. 2014. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OL1_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf. Accessed May 07, 2021.
59. Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, Groenvold M, Holzner B, Johnson CD, Kemmler G, Tomaszewski KA, Waldmann A, Young TE, Rose M, Group EQoL. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer.* 2019;107:153-63.
60. Siddiqi A, Given CW, Given B, Sikorskii A. Quality of life among patients with primary, metastatic and recurrent cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009;18(1):84-96.
61. Brandberg Y, Kock E, Oskar K, af Trampe E, Seregard S. Psychological reactions and quality of life in patients with posterior uveal melanoma treated with ruthenium plaque therapy or enucleation: a one year follow-up study. *Eye (Lond).* 2000;14(Pt 6):839-46.
62. Reimer J, Esser J, Fleiss A, Hessel A, Anastassiou G, Krausz M, Bornfeld N, Franke GH. Quality of life in patients with malignant choroidal melanoma after radiotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241(5):371-7.
63. Reimer J, Voigtlaender-Fleiss A, Karow A, Bornfeld N, Esser J, Helga Franke G. The impact of diagnosis and plaque radiotherapy treatment of malignant choroidal melanoma on patients' quality of life. *Psychooncology.* 2006;15(12):1077-85.
64. Hope-Stone L, Brown SL, Heimann H, Damato B, Salmon P. Two-year patient-reported outcomes following treatment of uveal melanoma. *Eye (Lond).* 2016;30(12):1598-605.
65. Melia M, Moy CS, Reynolds SM, Hayman JA, Murray TG, Hovland KR, Earle JD, Kurinij N, Dong LM, Miskala PH, Fountain C, Cella D, Mangione CM, Collaborative Ocular Melanoma Study-Quality of Life Study G. Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No. 3. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(2):226-38.
66. Barker CA, Kozlova A, Shoushtari AN, Hay JL, Francis JH, Abramson DH. Quality of Life Concerns in Patients with Uveal Melanoma after Initial Diagnosis. *Ocul Oncol Pathol.* 2020;6(3):184-95.

67. Suchocka-Capuano A, Bredart A, Dolbeault S, Rouic LL, Levy-Gabriel C, Desjardins L, Flahault C, Bungener C. Quality of life and psychological state in patients with choroidal melanoma: longitudinal study. *Bull Cancer*. 2011;98(2):97-107.
68. Hope-Stone L, Brown SL, Heimann H, Damato B. Comparison between patient-reported outcomes after enucleation and proton beam radiotherapy for uveal melanomas: a 2-year cohort study. *Eye (Lond)*. 2019;33(9):1478-84.
69. Damato B, Hope-Stone L, Cooper B, Brown SL, Salmon P, Heimann H, Dunn LB. Patient-reported Outcomes and Quality of Life After Treatment of Choroidal Melanoma: A Comparison of Enucleation Versus Radiotherapy in 1596 Patients. *Am J Ophthalmol*. 2018;193:230-51.
70. van Beek JGM, Buitendijk GHS, Timman R, Muller K, Luyten GPM, Paridaens D, Naus NC, Kilic E. Quality of life: fractionated stereotactic radiotherapy versus enucleation treatment in uveal melanoma patients. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(8):841-8.
71. Klingenstein A, Furweger C, Nentwich MM, Schaller UC, Foerster PI, Wowra B, Muacevic A, Eibl KH. Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after CyberKnife treatment. *Melanoma Res*. 2013;23(6):481-8.
72. Cruickshanks KJ, Fryback DG, Nondahl DM, Robinson N, Keesey U, Dalton DS, Robertson DM, Chandra SR, Mieler WF, Zakov ZN, Custer PL, Del Priore LV, Albert DM. Treatment choice and quality of life in patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(4):461-7.
73. Klingenstein A, Furweger C, Muhlhofer AK, Leicht SF, Schaller UC, Muacevic A, Wowra B, Hintschich C, Eibl KH. Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after enucleation in comparison to CyberKnife treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(5):1005-12.
74. Miniati M, Fabrini MG, Genovesi Ebert F, Mancino M, Maglio A, Massimetti G, Massimetti E, Marazziti D. Quality of Life, Depression, and Anxiety in Patients with Uveal Melanoma: A Review. *J Oncol*. 2018;2018:5253109.
75. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
76. Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, Groenvold M, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. *Qual Life Res*. 1993;2(4):287-95.
77. Fayers PM AN, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2001.
78. Brandberg Y, Damato B, Kivela T, Kock E, Seregard S, Force EOOT, Group EQoL. The EORTC ophthalmic oncology quality of life questionnaire module (EORTC QLQ-OPT30). Development and pre-testing (Phase I-III). *Eye (Lond)*. 2004;18(3):283-9.
79. Sprangers MA, Cull A, Groenvold M, Bjordal K, Blazeby J, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview. EORTC Quality of Life Study Group. *Qual Life Res*. 1998;7(4):291-300.
80. Frenkel S, Rosenne H, Briscoe D, Hendler K, Bereket R, Molcho M, Pe'er J. Long-term uveal melanoma survivors: measuring their quality of life. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(4):e421-e6.
81. Scannell O, O'Neill V, Dunne M, Baily C, Salih A, Cunningham M, Horgan N. Quality of Life in Uveal Melanoma Patients in Ireland: A Single-Centre Survey. *Ocul Oncol Pathol*. 2020;6(2):99-106.

82. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092-7.
83. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Lowe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):317-25.
84. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Refision)*. 4th ed. Washington. DC American Psychiatric Association; 2000.
85. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155-9.
86. Hinz A, Singer S, Brahler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol.* 2014;53(7):958-65.
87. Nolte S, Waldmann A, Liegl G, Petersen MA, Groenvold M, Rose M, Group EQoL. Updated EORTC QLQ-C30 general population norm data for Germany. *Eur J Cancer.* 2020;137:161-70.
88. Via R, Hennings F, Fattori G, Fassi A, Pica A, Lomax A, Weber DC, Baroni G, Hrbacek J. Noninvasive eye localization in ocular proton therapy through optical eye tracking: A proof of concept. *Med Phys.* 2018;45(5):2186-94.
89. Via R, Hennings F, Fattori G, Pica A, Lomax A, Weber DC, Baroni G, Hrbacek J. Technical Note: Benchmarking automated eye tracking and human detection for motion monitoring in ocular proton therapy. *Med Phys.* 2020;47(5):2237-41.
90. Steeves JK, Gonzalez EG, Steinbach MJ. Vision with one eye: a review of visual function following unilateral enucleation. *Spat Vis.* 2008;21(6):509-29.
91. Lowe B, Decker O, Muller S, Brahler E, Schellberg D, Herzog W, Herzberg PY. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care.* 2008;46(3):266-74.
92. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, Gold MS, Holdcroft A, Lautenbacher S, Mayer EA, Mogil JS, Murphy AZ, Traub RJ, Consensus Working Group of the Sex G, Pain SIGotI. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain.* 2007;132 Suppl 1:S26-45.
93. Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord.* 2012;141(2-3):343-51.
94. Hjerstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3). *J Clin Oncol.* 1998;16(3):1188-96.
95. Michelson H, Bolund C, Nilsson B, Brandberg Y. Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30--reference values from a large sample of Swedish population. *Acta Oncol.* 2000;39(4):477-84.
96. Seddon JM, Gragoudas ES, Polivogianis L, Hsieh CC, Egan KM, Goitein M, Verhey L, Munzenrider J, Austin-Seymour M, Urie M, et al. Visual outcome after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1986;93(5):666-74.

Fragebogen allgemeine soziale Situation und Informationsstand bezüglich der Erkrankung:

Bitte kreuzen Sie bei folgenden Fragen die zutreffenden Angaben an:

1. Haben Sie Kinder?

ja nein

Wenn ja, wie alt? 1. Kind _____, 2. Kind: _____, 3. Kind: _____, 4. Kind _____

2. Wie ist Ihr Familienstand (soziale Lebenssituation)?

- alleine lebend mit Kindern lebend
 mit Partner lebend mit pflegebedürftigen Angehörigen lebend
 in einem Heim lebend
 Sonstiges:

3. Was ist Ihr höchster Bildungsabschluss?

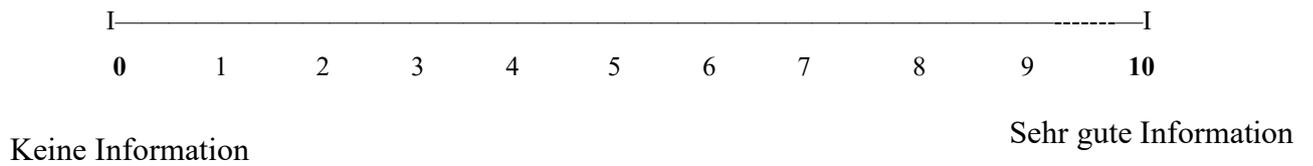
- Hauptschule / Volksschule abgeschlossene Ausbildung
 Realschule / Mittlere Reife abgeschlossenes Studium
 Hochschulreife / Abitur keinen Schulabschluss
 anderer Schulabschluss:

4. Wie ist Ihre berufliche Situation?

- Arbeitslos Verbeamtet Berentet
 Angestellt Selbstständig sonstiges

Zusatzfrage: Informationsstand bezüglich der Erkrankung:

- 1. Wo würden Sie Ihren Informationsstand bezüglich ihrer Erkrankung und Behandlung auf einer Skala von 0 = keine Information bis 10 = sehr gute Information verorten?**



14 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christopher Rabsahl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Belastungsfaktoren und Veränderungen der Lebensqualität im Rahmen der Protonentherapie uvealer Melanome“/„Stress factors and changes in quality of life in the context of proton therapy for uveal melanoma“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

15 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

16 Danksagung

Herrn PD Dr. med. Dirk Böhmer danke ich für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation und die wertvollen Korrekturvorschläge. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Johannes Gollrad für die intensive und herzliche Betreuung im gesamten Zeitraum der Dissertation. Bei unseren zahlreichen Treffen haben Sie mich vielseitig unterstützt und maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. rer. nat. Ute Goerling für die Hilfe bei der Studienplanung und der Auswahl der in der Arbeit verwendeten Fragebögen danken. Danken möchte ich ebenfalls Frau Andrea Stroux für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Susanne Runge, Herrn Dr. rer. nat. Jens Heufelder und dem Team des HZB für die konstruktive Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und die freundliche Einarbeitung im HZB.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern und meiner Familie für die Unterstützung während des Studiums und bei der Verfassung dieser Dissertation bedanken.

17 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Rabsahl, Christopher
Emailadresse: christopher.rabsahl@charite.de
Matrikelnummer:
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Dirk Böhmer, Dr. med.
Johannes Gollrad
Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Radioonkologie und
Strahlentherapie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Christopher Rabsahl innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu seinem Promotionsvorhaben „Belastungsfaktoren und Veränderungen der Lebensqualität im Rahmen der Protonentherapie uveal Melanome“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 29.01.2020
- Termin 2: 19.08.2020
- Termin 3: 15.09.2020
- Termin 4: 28.04.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung zur adäquaten Deskription der erhobenen Daten je nach Art und Verteilung der Variablen
- Hinweise zur tabellarischen und grafischen Darstellung der Ergebnisse
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Tests in Abhängigkeit von den Fragestellungen (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test, Spearman-Rangkorrelation)
- Empfehlung zur Anwendung eines *overall*-Tests bei mehreren Befragungszeitpunkten (Friedman-Test) bzw. bei einer Gruppentestung mit ≥ 3 Gruppen (Kruskal-Wallis-Test) mit ggf. anschließender *post-hoc*-Testung
- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse

- Bitte explizit erwähnen, dass das Signifikanzniveau von $p=0,05$ nur für den primären Endpunkt „globale Lebensqualität“ der Arbeit gilt und alle weiteren Resultate einen explorativen Charakter haben, für die keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt wird.
- Bitte in der Diskussion aufgreifen, dass die im explorativen Teil der Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen.

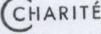
Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 03.05.2021

Name des Beraters/ der Beraterin:

A. Stroux

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

 CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin