

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Behandlung großer Aderhautmelanome mittels transskleraler Resektion: Vergleich der
Kombination mit adjuvanter Brachytherapie oder neoadjuvanter Protonenbestrahlung

Treatment of large uveal melanoma with transscleral resection: Comparing a combination
with adjuvant ruthenium brachytherapy or neoadjuvant proton beam therapy

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Böker

aus Bonn

Datum der Promotion: 25. November 2022

INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	4
1. Abstrakt	5
1.1 Abstrakt (Deutsch)	5
1.2 Abstract (English)	7
2. Manteltext	8
2.1 Einleitung	8
2.1.1 Epidemiologie	8
2.1.2 Prognosefaktoren	9
2.1.3 Differentialdiagnosen	12
2.1.4 Klinische Symptome	12
2.1.5 Diagnostik	13
2.1.6 Staging	14
2.1.7 Therapie	14
2.1.8 Therapie der metastasierten Erkrankung	18
2.1.9 Arbeitshypothese und Fragestellungen	19
2.2 Methodik	20
2.2.1 Richtlinien	20
2.2.2 Einschlusskriterien	20
2.2.3 Untersuchungen vor Therapiebeginn	21
2.2.4 Transsklerale Resektion	22
2.2.5 Brachytherapie	23
2.2.7 Nachsorge	25
2.2.8 Statistische Auswertung	27
2.3 Ergebnisse	29
2.3.1 Klinische Patientenmerkmale	29
2.3.3 Lokalrezidive	30
2.3.4 Fernmetastasen	33
2.3.5 Sehschärfe	37
2.3.6 Sekundärkomplikationen	38
2.4 Diskussion	39
2.4.1 Diskussion der Ergebnisse	39

2.4.2	Limitationen	41
2.4.3	Einbindung in die Ergebnisse der Arbeitsgruppe	42
2.4.4	Ausblick	44
3.	Literaturverzeichnis	47
4.	Eidesstattliche Versicherung	52
5.	Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	53
6.	Auszug aus der Journal Summary List	54
7.	Druckexemplar der Publikation	57
8.	Lebenslauf	66
9.	Publikationsliste	68
	Danksagung	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der eingeschlossenen 140 gepaarten Patienten, aufgeteilt nach Behandlungsarmen.....	30
Tabelle 2: Lokalrezidive bei 140 gepaarten Patienten im Behandlungszeitraum.....	31
Tabelle 3: Fernmetastasen bei 140 gepaarten Patienten im Behandlungszeitraum.....	34

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalrezidivfreie Zeit mit Log-Rank-Test	33
Abbildung 2: Metastasefreie Zeit mit Log-Rank-Test	36
Abbildung 3: Vergleich der Sehschärfe (in logMAR) der beiden Behandlungsarme im Beobachtungszeitraum (in Jahren seit Erstvorstellung).....	37

1. Abstrakt

1.1 Abstrakt (Deutsch)

Einleitung:

In einer retrospektiven monozentrischen Interventionsstudie soll die Behandlung großer uvealer Melanome im Hinblick auf ihr Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrisiko ausgewertet werden. Zur Behandlung der Tumore erfolgte eine transsklerale Resektion in Kombination mit einer Bestrahlung, wobei es sich entweder um eine adjuvante Brachytherapie mit einem Ruthenium-Applikator oder eine neoadjuvante Protonentherapie handelte.

Methoden:

Insgesamt wurden 242 Patienten mit einem uvealen Melanom eingeschlossen. Einschlusskriterien waren eine Mindestprominenz des Tumors von 7,0 mm und ein größter basaler Tumordurchmesser von 23,0 mm. In der mittels adjuvanter Brachytherapie behandelten Gruppe waren 136 Patienten, während sich 106 Patienten in der neoadjuvanten Protonentherapie-Gruppe befanden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen erfolgte eine Paarbildung anhand der folgenden Charakteristika: größter basaler Tumordurchmesser, Tumorprominenz und Tumorzelltyp.

Der relative Einfluss einzelner Risikofaktoren auf das Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrisiko wurde mit Hilfe eines multivariablen Cox-Regressionsmodells berechnet. Ferner wurden die Rate an Sekundärkomplikationen und der Visus über den Nachbeobachtungszeitraum untersucht.

Ergebnisse:

Nach drei und fünf Jahren wurden die Raten der Lokalrezidive und der Fernmetastasierung analysiert. Die Lokalrezidivraten betragen 24,6% und 27,5% in der Ruthenium-Applikator-Gruppe, wohingegen diese in der Protonentherapie-Gruppe lediglich bei 4% und 9,1% lagen. Das angepasste Risiko eines Lokalrezidivs war in der Ruthenium-Applikator-Gruppe achtmal höher, nachdem Alter, Geschlecht, Tumorabstand zum Sehnervenkopf und Ziliarkörperinfiltration ($p < 0,001$) berücksichtigt wurden. Die Metastasierungsraten betragen 13,2% und 30,3% in der Ruthenium-Applikator-Gruppe sowie 23,2% und 31,8% in der Protonentherapie-Gruppe, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied aufzuweisen. Ein Sekundärglaukom trat bei je einem Patienten in jeder Gruppe auf (1,4%). In der Ruthenium-

Applikator-Gruppe mussten 11 Augen (15,7%) und in der Protonentherapie-Gruppe 6 Augen (8,5%) entfernt werden ($p=0,196$).

Diskussion und Fazit:

Die transsklerale Resektion großer uvealer Melanome in Kombination mit einer neoadjuvanten Protonenbestrahlung führt im Vergleich zur adjuvanten Behandlung mit einem Ruthenium-Applikator zu einer geringeren lokalen Tumorrezidivrate. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Fernmetastasierungsrate, der Raten an Sekundärkomplikationen, des Augenerhalts und des visuellen Outcomes am Ende des Untersuchungszeitraums.

1.2 Abstract (English)

Introduction:

In a retrospective single-center intervention study the treatment of large uveal melanomas was evaluated with regard to the risk of local recurrence and metastasis. To treat the tumors, a transscleral resection was performed in combination with two different types of radiation. Either adjuvant ruthenium brachytherapy or neoadjuvant proton therapy was applied.

Methods:

A total of 242 patients with uveal melanoma were included into the study. Inclusion criteria were a minimum tumor prominence of 7.0 mm and a largest basal tumor diameter of 23.0 mm. There were 136 patients in the group with adjuvant brachytherapy and 106 patients in the neoadjuvant proton therapy group. For better comparability between the groups, pairs were formed, based on largest basal tumor diameter, tumor height and tumor cell type. The relative influence of individual risk factors on the rate of local recurrence and metastasis was calculated using a multivariable Cox regression model. Furthermore, the rate of secondary complications and the visual acuity over the follow-up period were analyzed.

Results:

The rates of local tumor recurrence and metastasis were analyzed after three and five years. The local tumor recurrence rates were 24.6% and 27.5% in the brachytherapy group but only 4% and 9.1% in the proton beam therapy group. The adjusted risk of local tumor recurrence was eight times higher in the ruthenium applicator group after adjusting for the confounders age, sex, tumor distance to the optic nerve head and ciliary body infiltration ($p < 0.001$). The metastasis rates were 13.2% and 30.3% in the brachytherapy group and 23.2% and 31.8% in the proton beam therapy group, without a statistically significant difference. Secondary glaucoma occurred in one patient in each group (1.4%). 11 eyes (15.7%) in the ruthenium applicator group and 6 eyes (8.5%) in the proton beam therapy group had to be enucleated ($p = 0.196$).

Discussion and conclusion:

In large uveal melanoma excised by transscleral resection, a better local tumor control rate is achieved by combining the resection with a neoadjuvant proton beam therapy in comparison to an adjuvant brachytherapy with a ruthenium plaque. However, there was no statistically

significant difference in metastasis rate, rates of secondary complications, eye preservation and the visual outcome at the end of the study period.

2. Manteltext

Der vorliegende Manteltext lehnt sich in Teilen an die nachstehende Publikation von Böker et al. an [1].

2.1 Einleitung

Das maligne Melanom der Aderhaut zählt mit 500 bis 600 Neuerkrankungen pro Jahr zwar zu den seltenen Tumorentitäten in Deutschland, stellt jedoch in Europa und Nordamerika den häufigsten primären intraokulären Tumor dar. Aufgrund des hohen Risikos einer Fernmetastasierung mit drastischen Auswirkungen auf das Überleben der Betroffenen sowie der negativen Folgen für Funktion und Sehkraft des Auges kommt der passenden Therapie und ihrer Optimierung eine große klinische Bedeutung zu.

Insbesondere die Therapie großer Aderhautmelanome unter Erhalt des Auges und einer möglichst hohen Sehschärfe als Funktion des Organs stellt weiterhin eine große Herausforderung dar.

2.1.1 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 6 Neuerkrankungen pro 1.000.000 Einwohner ist das Aderhautmelanom in den Vereinigten Staaten von Amerika und Europa der häufigste Primärtumor des Auges bei Erwachsenen. Mit einem Anteil von ca. 56% sind Männer häufiger betroffen als Frauen und das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose liegt in der sechsten Lebensdekade [2].

Bezüglich des Auftretens zeigt sich in Europa ein deutliches Nord-Süd-Gefälle. So liegt die Inzidenz in Norwegen bei mehr als 8 pro 1.000.000 Einwohner, während in Spanien weniger als 2 pro 1.000.000 Einwohner daran erkranken [3]. Auch global betrachtet wird deutlich, dass überwiegend hellhäutige Kaukasier betroffen sind.

2.1.2 Prognosefaktoren

Fernmetastasen kommen insbesondere in Leber und Lunge vor und stellen bei erfolgter Metastasierung den limitierenden Faktor für das Überleben der Patienten dar. Die hämatogene Metastasierung erfolgt bevorzugt in die Leber (90 %), gefolgt von der Lunge (24 %) und den Knochen (16 %) [4]. Das mittlere Überleben liegt bei sechs bis zwölf Monaten nach Erstdiagnose von Fernmetastasen [5].

Das Metastasierungsrisiko steigt mit verschiedenen klinischen Parametern, wie einem extraokulären Wachstum des Tumors, einer Ziliarkörperbeteiligung, einer großen Tumorbasis oder -dicke, der Anwesenheit von subretinaler Flüssigkeit oder einer intraokulären Blutung. So haben Shields et al. bei einer Auswertung von 8033 behandelten Aderhautmelanomen festgestellt, dass das 10-Jahres-Metastasierungsrisiko von 6 % bei einer Tumordicke von bis zu 1 mm auf bis zu 51 % bei einer Tumordicke von über 10 mm ansteigt [6].

Darüber hinaus lässt sich anhand der zyto- und molekulargenetischen Veränderungen der Tumorzellen eine weitere Einschätzung des Metastasierungsrisikos vornehmen. So haben Prescher et al. bereits im Jahr 1996 das erhöhte Metastasierungsrisiko und somit die prognostische Bedeutung einer Monosomie 3 bei Aderhautmelanomen beschrieben [7].

Im Verlauf wurden weitere chromosomale Aberrationen identifiziert, die das Risiko für eine Fernmetastasierung beeinflussen. Dabei handelt es sich um Verluste auf dem langen Arm von Chromosom 6 (Hazard Ratio {HR}, 3.1, $P = 0.003$) oder dem kurzen Arm von Chromosom 8 (HR, 21.5, $P < 0.001$) oder einen Zugewinn auf dem langen Arm von Chromosom 8 (HR, 9.8, $P < 0.001$). Dies drückt sich in folgenden Fernmetastasierungsrisiken nach fünf Jahren aus: 14% bei Vorliegen einer partiellen Monosomie 3, 28% bei einer vollständigen Monosomie 3, 49% bei einem Verlust von 6q und 35% bei einem Zugewinn von 8q [8].

Im Jahr 2009 wurde das Guanin-bindende Protein alpha Q als erstes mutiertes Gen im Kontext von Aderhautmelanomen beschrieben [9]. Bei einer Übersichtsarbeit zu genetischen Veränderungen von Aderhautmelanomen im Rahmen eines „Rare Tumor Project of The Cancer Genome Atlas (TCGA)“ hat eine internationale Arbeitsgruppe um Robertson et al. im Jahr 2017 insgesamt neun signifikant mutierte Gene identifiziert: GNAQ, GNA11, SF3B1, EIF1AX,

BAP1, CYSLTR2, SRSF2, MAPKAPK5, und PLCB4 [10]. Jedoch wurde keines dieser Gene bisher als signifikant mutiertes Gen im Zusammenhang mit kutanen Melanomen beobachtet, was den genetischen Unterschied zwischen Aderhautmelanomen und jener Tumorentität unterstreicht [11].

Ein Teil der zuvor genannten Genmutationen führt zu einer Aktivierung des MAP-Kinase Wegs und somit zu einer vermehrten Zellproliferation. Hierzu zählen Mutationen von GNAQ und GNA11, die in ca. 80% aller Aderhautmelanome zu finden sind [10]. In 2,9%-11,4% der Fälle liegen Mutationen im CYSLTR2-Gen sowie in 2.5–3.6 % im PLCB4-Gen vor [12] [13]. Diese Mutationen wurden jedoch auch in Aderhautnävi, bei denen GNAQ-Mutationen überwiegen, nachgewiesen [14]. Außerdem hat das Vorliegen von GNAQ- und GNA11- Mutationen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das allgemeine Überleben sowie das metastasenfreie Überleben gezeigt [15].

Dennoch treten diese Mutationen in fast allen Aderhautmelanomen auf und unterstreichen ihre Bedeutung für die Tumorgenese. Die Aggressivität von Aderhautmelanomen, im Sinne ihrer Möglichkeit zur Metastasierung, wird durch sekundäre Driver-Mutationen bestimmt.

Für Mutationen der Gene BAP1, SF3B1 und EIF1AX konnte ein Einfluss auf das Metastasierungsrisiko nachgewiesen werden. Bis auf wenige Ausnahmen treten diese Mutationen exklusiv zueinander auf [16]. Das höchste Metastasierungsrisiko birgt eine Mutation im BAP-1 Gen, das als Tumorsuppressorgen dient. Diese geht häufig mit einer Monosomie 3 einher und lässt sich bei ca. 80% aller Patienten mit einem metastasierten Aderhautmelanom nachweisen [17]. Mutationen im SF3B1-Gen führen zu einer späten Metastasierung. Diese tritt im Median nach 8,2 Jahren mit einer Spannweite von 23 bis 145 Monaten auf und unterstreicht die Bedeutung einer lebenslangen onkologischen Nachsorge bezüglich der Entwicklung von Fernmetastasen [18]. Das geringste Metastasierungsrisiko weisen Tumore mit einer Mutation im EIF1AX-Gen auf, die in ca. 20% aller Aderhautmelanome zu finden ist [19]. Im Patientenkollektiv der Arbeitsgruppe aus Rotterdam traten Fernmetastasen lediglich bei einem Patienten mit einer Mutation im EIF1AX-Gen auf. Jedoch wies der Tumor dieses Patienten eine gleichzeitige Mutation im BAP-1 Gen auf [20].

Ein weiterer Aspekt, der zur prognostischen Beurteilung von Tumoren herangezogen werden kann, ist die Epigenetik der Tumorzellen. Hierunter werden Veränderungen in der Genexpression verstanden, ohne dass Veränderungen in der Sequenz des Erbgutes einer Zelle erfolgen. Diese Regulationsmechanismen umfassen mitunter eine Methylierung von Cytosin in

der Promoterregion eines Gens, eine Modifikation von Histonen mittels Acetylierung oder Methylierung sowie nicht kodierende-Ribonukleinsäuren (ncRNA) [21].

In der zuvor erwähnten Studie von Robertson et al. konnte ein Unterschied zwischen den Methylierungsmustern von Chromosom 3 disomen und monosomen Aderhautmelanomen nachgewiesen werden. Ferner traten auch bei disomen Tumoren mit einer Mutation im EIF1AX oder SF3B1 Gen spezifische Unterschiede in den Methylierungsmustern auf [10].

Eine Untergruppe der ncRNA bilden die Mikro-Ribonukleinsäuren (miRNA), die in der Regel aus 17 bis 22 Nukleotiden bestehen. Durch eine Bindung an den 3' untranslatierten Bereich der Ziel-messenger-RNA (mRNA) kann die miRNA eine Hemmung der Protein-Translation und einen beschleunigten Abbau der mRNA herbeiführen [22]. Auf der Basis von im Serum zirkulierender miRNA konnten Stark et al. zwischen choroidalen Nävi sowie metastasierten und nichtmetastasierten choroidalen Melanomen unterscheiden [23].

Die beim Aderhautmelanom typischen Mutationen in GNAQ und GNA11 wurden bisher noch nicht als Keimbahnmutationen nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass eine derartige Mutation nicht mit dem Leben vereinbar ist [24].

Bei ca. 5% der Patienten mit einem Aderhautmelanom können Keimbahnmutationen im BAP-1 Gen nachgewiesen werden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko, weitere, teilweise maligne Tumorerkrankungen zu entwickeln. Dazu zählen, neben dem Aderhautmelanom kutane Melanome, maligne Mesotheliome, Nierenzellkarzinome, Meningiome, Cholangiokarzinome und verschiedene andere maligne Hauttumore [25]. Aufgrund des erhöhten Risikos für andere maligne Erkrankungen sowie der Vererbbarkeit dieser genetischen Veränderung sollte eine genetische Beratung bzw. Untersuchung und im Falle einer Bestätigung eine onkologische Anbindung erfolgen. Zudem sind die Untersuchungen gegebenenfalls auf die Familie auszuweiten.

Zusammenfassend haben Robertson et al. die Aderhautmelanome anhand der oben beschriebenen genetischen Mutationen der Melanomzellen in vier Untergruppen entsprechend ihrem Metastasierungsrisiko und ihrem Gesamtüberleben eingeteilt. Zwei dieser Untergruppen weisen eine Monosomie 3 auf, gehen mit einer schlechteren Prognose einher und lassen sich anhand ihrer Transkriptionsmerkmale auf der Ebene der mRNA und der ncRNA voneinander unterscheiden. Die beiden anderen Untergruppen weisen eine Disomie 3 auf, wobei eine mit

einer Mutation im EIF1AX-Gen und dem geringsten Metastasierungsrisiko und die andere mit einer Mutation im SF3B1-Gen und einem intermediären Metastasierungsrisiko assoziiert ist [10].

2.1.3 Differentialdiagnosen

Es gibt viele Erkrankungen, die bei der klinischen Untersuchung einem malignen Aderhautmelanom ähneln können.

Insbesondere die Abgrenzung von einem benignen Aderhautnävus ist von großer Bedeutung. Wesentliche Indikatoren für ein Aderhautmelanom sind eine Prominenz der Läsion von über 2 mm (T = thickness), subretinale Flüssigkeit (F = fluid), bestimmte Symptome des Patienten, wie zum Beispiel Sehverschlechterung oder Photopsien (S = symptoms), subretinale Lipofuszinablagerungen als Orange Pigment (O = Orange Pigment) und ein Abstand von unter 3 mm zum Sehnervenkopf (M = margin touching optic disc). Die Arbeitsgruppe um Shields hat diese Kriterien anhand von 2514 Aderhautnävus ausgearbeitet und zu folgendem Merkspruch zusammengefasst: „To Find Small Ocular Melanoma“ [26].

Zu den pigmentierten bzw. pigmentiert erscheinenden Läsionen gehören ferner kongenitale oder reaktive Hyperplasien des retinalen Pigmentepithels, subretinale Blutungen und prominente Vortexvenenampullen. Differenzialdiagnosen nicht pigmentierter Läsionen können choroidale Hämangiome, Osteome oder Granulome sein. Zudem können sich Metastasen anderer Tumore an der Aderhaut manifestieren, wobei Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinome zu den häufigsten Primarien gehören [27].

2.1.4 Klinische Symptome

Patienten, die an einem Aderhautmelanom erkrankt sind, können über unterschiedliche und in der Regel sehr unspezifische Symptome berichten. Dazu gehören Gesichtsfeldeinschränkungen und eine Reduktion der zentralen Sehschärfe durch den Tumor selbst oder eine von diesem verursachte seröse Netzhautablösung.

Es gibt jedoch einen großen Anteil an Menschen, die völlig beschwerdefrei sind und bei denen der Tumor als Zufallsbefund durch den Augenarzt bei einer Routineuntersuchung festgestellt wird.

2.1.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf ein malignes Aderhautmelanom wird zuerst eine einfache Spaltlampenuntersuchung durchgeführt. Danach erfolgen eine Sonografie des Auges und verschiedene weitere Untersuchungen, wie z. B. eine Farbstoffdarstellung der Gefäße des Augenhintergrundes (Fluoreszenzangiographie). In einigen Fällen ist zur Sicherung der Diagnose eine Biopsie notwendig.

Das Aderhautmelanom stellt sich meist als dunkel pigmentierter Tumor dar. Es gibt jedoch auch amelanotische Tumore, bei denen eine Abgrenzung zu Aderhautmetastasen anderer Tumore notwendig ist. Wenn der Tumor die Bruchmembran durchtritt, dann zeigt sich eine typische pilz- oder kragenkopfförmige Konfiguration. Häufig lässt sich eine exsudative Netzhautablösung (Amotio retinae) um den Tumor oder im unteren Quadranten beobachten. Diese, durch eine Flüssigkeitsansammlung bedingte Netzhautablösung, ist im Gegensatz zu einer durch einen Riss in der Netzhaut verursachten (rhegmatogenen) Netzhautablösung lagerungsabhängig.

Oft findet sich auf der Tumoroberfläche sogenanntes ‚Orange Pigment‘, das durch Ablagerung von Lipofuszin entsteht, als deutliches Hinweiskriterium für eine maligne Entartung eines Aderhautnävus. Diese Ablagerungen lassen sich gut in Autofluoreszenzaufnahmen des Augenhintergrundes erkennen [28].

Mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) können auch kleinere Mengen sub- oder intraretinaler Flüssigkeit sowie Veränderungen der neurosensorischen Netzhaut nachgewiesen werden [29].

Die Ultraschalluntersuchung des Auges ist nicht invasiv und ermöglicht Angaben über Größe und Ausbreitung des Tumors, die von entscheidender Bedeutung für die Wahl des Therapieverfahrens sind. Ferner ist eine niedrige Reflektivität in der Binnenstruktur des Tumors ein Anzeichen für eine maligne Entartung eines Aderhautnävus [30]. Zudem eignet sich die Ultraschalluntersuchung zur Verlaufsbeurteilung nach erfolgter Therapie und zur Quantifizierung der Tumorregression. Jedoch ist die Untersucherabhängigkeit, gerade in der klinischen Verlaufskontrolle, als Nachteil anzusehen. Deshalb ist eine standardisierte Durchführung in dem untersuchenden Zentrum dringend anzuraten.

Mittels einer Angiographie des Augenhintergrundes mit Fluoreszein oder Indocyaningrün können Störungen der Netzhaut-Aderhaut-Schranke und des retinalen Pigmentepithels nachgewiesen werden. Hierbei können bei größeren, insbesondere amelanotischen Tumoren, eigene Blutgefäßsysteme dargestellt werden [31].

Falls auch nach eingehender Untersuchung keine Sicherheit bezüglich der Diagnose besteht, so kann eine Probenentnahme aus dem Tumor erfolgen. Hierfür wird, in Abhängigkeit von der Lage des Tumors, mittels unterschiedlicher Techniken Gewebe aus diesem entnommen. Bei weiter vorne liegenden Tumoren kann durch eine Punktion bzw. Eröffnung der Lederhaut Material gewonnen werden. Bei weiter hinten liegenden Tumoren kann dies nach vorbereitender Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie) über einen Zugang im Bereich der pars plana erfolgen. Nach einer Probenentnahme ist zusätzlich eine genetische Untersuchung des Gewebes möglich. Das Risiko für eine Tumorausbreitung nach Biopsie [32] und auch die Rate an Komplikationen durch den operativen Eingriff, wie zum Beispiel intraokuläre Blutungen oder eine iatrogene Netzhautablösung, wird in Studien als niedrig eingestuft [33].

2.1.6 Staging

Bezüglich einer initialen Staginguntersuchung existiert bisher keine einheitliche nationale Empfehlung. Da das Aderhautmelanom am häufigsten in Leber und Lunge metastasiert, sollten als Staginguntersuchungen zumindest Bildgebungen dieser beiden Organe erfolgen. Im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland wird in den „Uveal Melanoma UK Guidelines“ eine initiale Bildgebung des Thorax, des Abdomens und des Beckens mittels CT empfohlen. Zudem sollen zur Verlaufsbeobachtung halbjährliche Ultraschalluntersuchungen der Leber durchgeführt werden [34].

2.1.7 Therapie

Bei noch nicht erfolgter Metastasierung sind zur kurativen Therapie unterschiedliche Behandlungsoptionen möglich, wie die Entfernung des Auges (Enukleation), die chirurgische Resektion des Tumors unter Erhalt des Auges oder die Bestrahlung. Die Wahl des Therapieverfahrens richtet sich individuell nach Lage und Größe des Tumors, dem Allgemeinzustand des Patienten sowie dessen Wünschen.

Die bereits am längsten verfügbare Behandlungsoption ist die Enukleation. Um einen Augenerhalt zu ermöglichen, wurden verschiedene Bestrahlungsformen entwickelt. Zu diesen zählen die Brachytherapie mittels Jod-125 (I-125) oder Ruthenium-106 (Ru-106) und die Teletherapie mittels eines Linearbeschleunigers mit Photonen (Cyberknife®) oder Protonen [35].

Ursprünglich stellte eine Enukleation die einzige Therapiemöglichkeit dar. Bei dieser Behandlung wird der Augapfel (Bulbus) mit dem Augapfel nahen Anteil des Sehnerven entfernt. An die Stelle des Bulbus wird in der Regel eine kugelförmige Plombe eingesetzt, an der die Augenmuskeln, ähnlich ihrer ursprünglichen Ansatzstellen, wieder vernäht werden. Darüber werden die einzelnen Bindegewebsschichten und die Bindehaut verschlossen. Auf diese Weise ist es möglich, dass sich die spätere Augenprothese, die zwischen den Lidern und der Bindehaut liegt, in Analogie zu den Bewegungen des anderen Auges mitbewegen kann.

Für die Brachytherapie wird der radioaktive Zerfallsprozess einiger instabiler Atomkerne eingesetzt, um ionisierende Strahlung auszusenden. Hierbei werden insbesondere drei Zerfallsarten unterschieden: Alpha-, Beta- und Gamma-Zerfall. Beim Alpha-Zerfall entsteht ein Alphateilchen, bestehend aus zwei Protonen und zwei Neutronen. Beim Beta-Zerfall kann entweder ein zusätzliches Elektron oder ein Positron emittiert werden. Beim Gamma-Zerfall wird ein Photon ausgesendet. Bei der medizinischen Anwendung in der Augenheilkunde wird vor allem die unterschiedliche Eindringtiefe der Beta- und Gammastrahler genutzt.

Zu den häufiger in der Brachytherapie verwendeten Radionukliden gehören zum einen Caesium-137, Cobalt-60, Iridium-192 und Iod-125 aus der Gruppe der Gammastrahler. Zum anderen werden die Isotope Ruthenium-106 und Strontium-90 als Betastrahler verwendet. In der Augenheilkunde werden am häufigsten Iod-125 und Ruthenium-106 eingesetzt. Für die Brachytherapie am Auge werden Applikatoren verwendet, die aus einer dünnen Silberschale bestehen. In diese werden die Radionuklide eingelassen. Die Bestrahlungsdauer richtet sich nach der Tumorprominenz sowie der Strahlungsaktivität des Applikators, die entsprechend der Halbwertszeit des verwendeten Isotops abnimmt.

Bereits Ende der 1980er Jahre wurde unter dem Zusammenschluss "The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)" in einem multizentrischen prospektiven Setting unterschiedlichen Fragestellungen im Hinblick auf den Vergleich der Therapien mittels Enukleation oder einer Brachytherapie bei Aderhautmelanomen nachgegangen. Eine der vordergründigen Fragen war, ob ein Augenerhalt mittels Brachytherapie mit der gleichen Sicherheit für das Überleben der

Patienten einhergehe. Hier zeigte sich zwischen den beiden Therapiearmen einer Brachytherapie mit Iod 125 oder einer Enukleation kein Unterschied beim Überleben der Patienten [36].

Um den Ruthenium-Applikator aufzubringen, wird die Bindehaut eröffnet und die Außenränder des Tumors werden durch Transillumination beziehungsweise Diaphanoskopie dargestellt. In Abhängigkeit von der Lage des Tumors kann die vorübergehende Absetzung eines Augenmuskels nötig sein. Anschließend wird der Applikator aufgelegt und mit Hilfe von Ösen, die sich am Rand des Applikators befinden, an der Sklera befestigt. In einem zweiten operativen Eingriff wird der Applikator entfernt und ein ggf. abgesetzter Augenmuskel wird an seiner ursprünglichen Ansatzstelle refixiert.

Für die Protonentherapie werden mittels eines Linearbeschleuniger Protonen erzeugt und in einen Strahl gelenkt. Der große Vorteil dieser Form der Bestrahlung liegt im Bragg Peak. Dieser beschreibt das Phänomen, dass die größte Energieabgabe des Protons in das Gewebe kurz vor dessen vollständiger Abbremsung erfolgt. Dies ermöglicht eine präzise Bestrahlung des Zielgewebes unter Schonung der umliegenden Strukturen. Um das Zielvolumen während der Bestrahlung eingrenzen zu können, werden im Vorfeld Tantal-Clips auf die Sklera genäht. Diese können während der Bestrahlung zur radiologischen Positionskontrolle verwendet werden. Das Bestrahlungsfeld kann in seiner Form durch Blenden und dessen Eindringtiefe durch Keile an jeden Patienten individuell angepasst werden [37] [38].

Die oben genannten Bestrahlungsformen weisen jedoch nicht nur Vorteile, sondern auch Nachteile auf. So erfolgt die Bestrahlung mittels Ruthenium-Applikatoren über die Sklera hinweg. Wenn bei großen Tumoren eine ausreichende Tumorspitzendosis erreicht werden soll, kann es vorkommen, dass die maximal empfohlene Sklerakontaktdosis überschritten wird. Dies kann im Verlauf zu einem Untergang der Lederhaut (Skleromalazie) und einem Austritt von intraokulären Strukturen nach außen führen [39]. Daher ist diese Form der Bestrahlung auf eine maximale Tumorphöhe von bis zu 7 mm beschränkt. Iod-125-Applikatoren haben aufgrund der abgegebenen γ -Strahlung eine bessere Eindringtiefe und ermöglichen es, auch größere Tumore zu bestrahlen. Da allerdings auch die übrigen Strukturen am Auge vermehrt bestrahlt werden, geht diese Form der Bestrahlung mit einer höheren Rate an sekundären Komplikationen des Auges einher [40].

Bei der alleinigen Bestrahlung großer Aderhautmelanome weist die Protonentherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Applikatoren eine höhere Rate an Sekundärkomplikationen

auf, die den Erhalt des Auges langfristig gefährden können. Hierzu zählt insbesondere mehrere entzündliche Prozesse, die als ‚toxic tumor syndrome‘ zusammengefasst werden. Hier hat eine Resektion beziehungsweise eine chirurgische Reduktion der bestrahlten Tumormasse einen positiven Einfluss auf diese Entzündungsreaktion gezeigt.

Bei dem ‚toxic tumor syndrome‘ verursacht das verbleibende bestrahlte Tumorgewebe eine exsudative Netzhautablösung sowie eine Gefäßneubildung auf der Regenbogenhaut und infolgedessen ein Sekundärglaukom aufgrund der Neovaskularisationen. Bezüglich der Ursache wird vermutet, dass eine Schädigung der Tumorgefäße durch die Bestrahlung zu Minderversorgung mit Blut und Exsudationen aus den beschädigten Gefäßen führt. Dies wiederum resultiert in einem Makulaödem, harten Exsudaten und exsudativer Netzhautablösung. Die ischämischen Tumoranteile und die ischämische abgelöste Netzhaut schütten angiogene Faktoren aus, die zu den beschriebenen Neovaskularisationen und dem daraus folgenden Sekundärglaukome führen, wodurch der Augenerhalt gefährdet ist [41].

Einige Arbeitsgruppen favorisieren eine Bestrahlung mittels Photonen mit dem Cyberknife System. Hierbei handelt es sich um einen Linearbeschleuniger, der mithilfe eines Industrieroboterarms frei um den Patienten bewegt werden kann. Ein Vorteil der Behandlung besteht darin, dass die Planung und Durchführung der Bestrahlung in der Regel innerhalb einer dreistündigen Sitzung durchgeführt werden kann. Die lokalen Tumorkontrollraten werden jedoch lediglich mit 87% und 71% nach drei und fünf Jahren angegeben [42]. Studien zu Sekundärkomplikationsraten im direkten Vergleich zu den anderen Bestrahlungsformen stehen noch aus.

Die ersten Arbeiten zur chirurgischen Resektion stammen aus einer Zeit, als noch keine Möglichkeit zur Bestrahlung von Tumoren am Auge bestand und diese die einzige Option zum Augenerhalt darstellte. Müller et al. haben bereits in den 50er Jahren damit begonnen, Techniken zur chirurgischen Tumorsektion auszuarbeiten [43]. Diese Operationstechniken wurden im Verlauf weiterentwickelt und mit den zuvor genannten Bestrahlungsmodalitäten der Brachytherapie kombiniert. Dadurch sollte die Lokalrezidivrate reduziert oder bei der Protonenbestrahlung die Rate an spezifischen Spät komplikationen, wie dem ‚toxic tumor syndrome‘, positiv beeinflusst werden [44]. In einer Arbeit senkte eine Kombination mit einem Ruthenium-Applikator das Risiko eines Lokalrezidivs von 35 % auf 15 % bei transskleraler Resektion eines Aderhautmelanoms [45]. Durch eine neoadjuvante Protonenbestrahlung in

Kombination mit einer Tumorresektion konnte die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv des Tumors weiter reduziert werden [46].

2.1.8 Therapie der metastasierten Erkrankung

Im Falle einer Metastasierung hängen die Behandlungsmöglichkeiten von Ort und Ausmaß der Metastasen ab. Es muss jedoch betont werden, dass es unabhängig von dem gewählten Behandlungsverfahren zu keiner deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit nach Auftreten der Metastasen kommt. So hat sich das mittlere Überleben von Patienten mit einem metastasierten Aderhautmelanom in den letzten 30 Jahren kaum verändert und verbleibt weiterhin im Median bei sechs bis zwölf Monaten nach Erstdiagnose der Fernmetastasen [5].

Rantala et al. haben in einem Review-Artikel die Studien zu den verschiedenen Therapiemöglichkeiten und ihren Effekten auf das mittlere Überleben der Patienten zusammengestellt. So können zum Beispiel singuläre hepatische Metastasen einer chirurgischen Exzision zugeführt werden, was zu einem mittleren Überleben von 1,43 Jahren führt. Andere lokale Therapieverfahren sind die Immunoembolisation mit einer medianen Überlebenszeit von 1,63 Jahren und die isolierte hepatische Perfusion mit 1,34 Jahren. Eine systemische Chemotherapie führt zu einem mittleren Überleben von 0,91 Jahren [47].

Seit einigen Jahren sind auch Checkpoint-Inhibitoren bei der Therapie von Tumoren verfügbar. Hierbei handelt es sich um Medikamente, die die Immunantwort des Körpers über die zellulären Signalwege modulieren und auf diese Weise eine verbesserte Elimination der Tumorzellen durch das körpereigene Immunsystem ermöglichen. Hierzu gehören anti-CTLA-4-Antikörper, wie Ipilimumab und Tremelimumab, oder PD-1/PD-L1 blockierende Antikörper, wie Nivolumab oder Pembrolizumab.

Bei der Therapie des kutanen Melanoms konnten auch in fortgeschrittenen Stadien Remissionen erreicht werden, was einen Durchbruch in der Therapie der metastasierten Erkrankung darstellt. Im Gegensatz hierzu sind die Ergebnisse der Studien zum Erfolg beim metastasierten Aderhautmelanom deutlich hinter den Erwartungen zurückgeblieben [48].

In einer Phase-III-Studie konnte für Tebentafusp ein verbessertes Überleben von 73% gegenüber 59% in der Kontrollgruppe, die entweder mit Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin behandelt wurde, nach einem Jahr nachgewiesen werden. Tebentafusp ist ein bispezifisches

Protein, bestehend aus einem T-Zell-Rezeptor, der mit einem anti-CD3-Effektor fusioniert ist, der T-Zellen auf Glykoprotein-100-positive Zellen umlenken kann[49].

2.1.9 Arbeitshypothese und Fragestellungen

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von Patienten mit großen uvealen Melanomen untersucht, die eine transsklerale Resektion zur Entfernung des Tumors bzw. zur Reduktion der Tumormasse erhalten haben. Zusätzlich erfolgte entweder eine adjuvante Brachytherapie mittels Ruthenium-Applikator oder eine neoadjuvante Protonentherapie. Das Ziel dieser Studie bestand darin, den Einfluss der verschiedenen Therapieoptionen auf die Lokalrezidivrate und die Metastaserate zu untersuchen.

2.2 Methodik

2.2.1 Richtlinien

Vor Durchführung dieser Studie wurde eine Genehmigung der Ethikkommission der Universitätsklinik Charité eingeholt. Die „Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ wurden zu jedem Zeitpunkt dieser Arbeit beachtet.

2.2.2 Einschlusskriterien

Von den am Studienzentrum aufgrund eines Aderhautmelanoms behandelten Patienten wurden jene eingeschlossen, die entweder eine transsklerale Resektion mit anschließender Bestrahlung des Tumor- bzw. Resektionsareals mit einem Ruthenium-Applikator oder zunächst eine Bestrahlung des Aderhautmelanoms mittels Protonentherapie und eine anschließende transsklerale Resektion erhalten hatten. Insgesamt konnten 242 Patienten identifiziert werden, wobei 136 Patienten mittels adjuvanter Brachytherapie mit einem Ruthenium-Applikator und 106 Patienten mittels neoadjuvanter Protonentherapie behandelt worden waren.

Wie in der Einleitung bereits dargelegt, handelt es sich bei der transskleralen Resektion um eine augenerhaltende Methode zur Behandlung großer, eher anterior gelegener Aderhautmelanome. Die Patienten, denen diese Therapie angeboten wurde, mussten die folgenden Kriterien erfüllen. Das Aderhautmelanom sollte eine minimale Höhe von 7,0 mm aufweisen. Diese Grenze ergab sich daraus, dass kleinere Tumore in der Regel durch alleinige Bestrahlung mittels eines Ruthenium-Applikators versorgt werden können. Dies erfolgt unabhängig von einer Ziliarkörperbeteiligung oder einem Einbruch in die Vorderkammer. Durch die chirurgische Resektion des Tumors entsteht ein Defekt der Aderhaut, der einerseits mit einem visuellen Funktionsverlust in diesem Bereich einhergeht und andererseits aufgrund der erhöhten Effusion der Defektfläche zu einer dauerhaften Erniedrigung des Augeninnendruckes führen kann. Deshalb wurde die Behandlung auf einen größten basalen Tumordurchmesser von unter 23 mm beschränkt. Für die Funktion des Auges sind die Papille und die Fovea von ausschlaggebender Bedeutung. Aus diesem Grund wurde ein Mindestabstand der hinteren Tumorgrenze von mindestens 3,0 mm zu diesen Strukturen festgelegt, um eine Schonung während der Behandlung nach Möglichkeit zu gewährleisten.

Unabhängig von der Funktion des Partnerauges, wurde nur Patienten mit einem präoperativen Visus von über 0,05 dezimal diese Form der augenerhaltenden Therapie mittels transskleraler Resektion angeboten, um auch nach der Behandlung die Aussicht auf eine funktionelle Sehfähigkeit und -schärfe zu haben.

Beide Studiengruppen wurden zeitlich aufeinanderfolgend behandelt. Zu Beginn war eine Bestrahlung der Tumore nur mittels Brachytherapie möglich, sodass im Zeitraum von September 1993 bis August 2004 die Patienten mit transskleraler Resektion und anschließender adjuvanter Brachytherapie behandelt wurden. Im Studienzentrum wurde im Jahr 1999 erstmalig ein Patient mit einem Aderhautmelanom mittels Protonentherapie behandelt. Eine weitere Etablierung dieser Behandlungsmodalität führte dazu, dass ab 2004 bei allen Patienten eine neoadjuvante Protonentherapie vor transskleraler Resektion durchgeführt wurde. Auf diesen Umstand soll in der Diskussion noch weiter eingegangen werden (siehe Kapitel 2.4.2. Limitationen).

2.2.3 Untersuchungen vor Therapiebeginn

Bei der erstmaligen Vorstellung beziehungsweise vor Beginn der Therapie des Aderhautmelanoms wurden alle Patienten mehreren Untersuchungen unterzogen. Dabei handelte es sich um eine Untersuchung beider Augen an der Spaltlampe, eine Untersuchung des Augenhintergrundes mittels indirekter Ophthalmoskopie (Funduskopie), eine Fotodokumentation des Tumors mit einer Funduskamera und eine Ultraschalluntersuchung des betroffenen Auges. Insbesondere im Hinblick auf die Wahl des Therapieverfahrens wurden verschiedene Tumorparameter bestimmt. Dazu gehörten der größte basale Tumordurchmesser, die Tumorthöhe sowie der Abstand des hinteren Tumorrandes zur Papille und zur Fovea.

Eine mögliche Infiltration des Ziliarkörpers wurde durch Diaphanoskopie ausgeschlossen beziehungsweise bestätigt. Hierfür wurde das Auge nach Lokalanästhesie mit einer Lichtquelle durchleuchtet. Aufgrund der reduzierten Lichttransmission im Bereich des Tumors lassen sich dessen Grenzen gerade im Bereich des Ziliarkörpers und der pars plana besser identifizieren. Diese Areale des Auges sind anderen Untersuchungsmethoden, wie der Untersuchung mit der Spaltlampe oder mittels Funduskopie, kaum bis nicht zugänglich. Allerdings lassen sich wenig pigmentierte Tumore mit dieser Methode unter Umständen nur unzureichend oder gar nicht darstellen.

Zusätzlich wurde eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens und eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt, um hepatische oder pulmonale Metastasen auszuschließen.

Für die Gruppe der Patienten, die mittels Protonentherapie behandelt wurden, waren vor der Bestrahlung einige zusätzliche Untersuchungen und Prozeduren notwendig, auf die später eingegangen werden soll (siehe Kapitel 2.2.6. Protonentherapie).

2.2.4 Transsklerale Resektion

Die transsklerale Resektion wurde bereits in den 1950er Jahren erstmalig von Müller beschrieben [43]. Die Arbeitsgruppe um Damato [50] hat in den 1990er Jahren diese Operationstechnik wieder aufgegriffen und ihre Herangehensweise an die Operation dargelegt. Im Studienzentrum wird das Vorgehen durch einige Modifikationen adaptiert [51]:

Nach chirurgischer Desinfektion des Operationsgebietes werden zunächst Bindehaut und Tenon entlang des Limbus eröffnet und radiäre Entlastungsschnitte angelegt, sodass Bindehaut und Tenon beiseitegeschoben werden können, um einen Zugang zu der Lederhaut und zum Auge selbst zu ermöglichen. Zusätzlich werden die geraden Augenmuskeln jeweils mit einem Faden umfahren, um das Auge auch beim schlafenden Patienten rotieren und stabilisieren zu können. Anschließend werden die Tumoraußengrenzen mittels Diaphanoskopie dargestellt und auf der Sklera markiert. Es erfolgt eine lamelläre Präparation der Sklera, bei der nach außen hin ein Sklerasegel von ca. 90% der Gesamtdicke erhalten bleibt. Ziel ist es, einen Großteil der Lederhaut zu erhalten, um auch weiterhin die strukturelle Stabilität des Auges zu gewährleisten. Es folgt eine Teilentfernung des Glaskörpers (Vitrektomie) über einen einzelnen Zugang im Bereich der pars plana, um den Augeninnendruck zu senken. Anschließend kann der suprachoroidale Raum mit einer stumpfen Schere eröffnet werden. Besondere Aufmerksamkeit gilt hier der Aderhaut und der Netzhaut, um keine ausgeprägten Blutungen beziehungsweise einen Netzhautriss zu verursachen. Der Tumor wird nun nach Möglichkeit im Ganzen vorsichtig präpariert und exzidiert. Hier besteht weiterhin eine große Herausforderung in der Schonung der Netzhaut, da diese dem Tumor unmittelbar aufliegt und stumpf präpariert werden muss. Abschließend wird die Skleralamelle wieder an ihrer ursprünglichen Lokalisation festgenäht. Häufig besteht am Ende der Operation ein weiterhin erniedrigter Augeninnendruck. Zur weiteren Risikoreduktion von postoperativen intraokulären Hypotonien und Nachblutungen wird eine

Schwefelhexafluorid-Gasblase in den Glaskörperraum eingegeben. Die Haltefäden werden entfernt sowie Tenon und Bindehaut wieder vernäht.

Die transsklerale Resektion wurde in allen Fällen in Vollnarkose unter systemischer arterieller Hypotension durchgeführt. Diese birgt einige spezifische peri- und intraoperative Risiken im Vergleich zu einer Narkose ohne systemische Hypotension. Um durch die intraoperativ stattfindende verminderte zerebrale Perfusion nicht das Risiko für neurologische Komplikationen zu erhöhen, erfolgte eine präoperative interdisziplinäre Abklärung. Dazu gehörte eine 24-Stunden-Blutdruckmessung, um insbesondere anhand des Verlaufes der nächtlichen Blutdruckkurve abzuschätzen, welche intraoperative systemische Drucklage toleriert wird. Ein 24-Stunden-Elektrokardiogramm wurde zum Ausschluss zuvor unbekannter Herzrhythmusstörungen durchgeführt. Durch eine allgemeine neurologische Untersuchung und ein Elektroenzephalogramm sollten nach Möglichkeit unbekannte neurologische Erkrankungen und Risikofaktoren identifiziert werden. Eine Doppler-Untersuchung der Karotiden diente dazu, klinisch relevante Stenosen zu erkennen.

2.2.5 Brachytherapie

Bei allen Patienten, die eine Behandlung mittels adjuvanter Brachytherapie und transskleraler Resektion erhielten, wurde ein Ruthenium-Applikator unmittelbar im Anschluss an die chirurgische Tumorexzision auf das Exzisionsbett aufgenäht. Dieser hatte im Rahmen der Studie einen Durchmesser von 20,0 mm (CCB; BEBIG, Berlin, Germany). Da zum Zeitpunkt der Brachytherapie kein Tumor mehr vorhanden war, oder lediglich ein deutlich geringerer Resttumor, wurde eine fiktive Tumorprominenz von 5,0 mm und eine Tumorspitzendosis von 100 Gray als Grundlage für die Berechnung der Liegedauer des Applikators herangezogen. Daraus ergab sich eine Sklerakontaktdosis zwischen 400 und 500 Gray, die deutlich unter dem empfohlenen Grenzwert von 1000 Gray lag. Der Mittelwert lag bei 470 Gray über die gesamte Gruppe hinweg.

2.2.6 Protonentherapie

Das Aderhautmelanom ist während der Bestrahlung mittels Protonen von außen und mittels Projektionsradiographie nicht darstellbar, weshalb eine Positionskontrolle nicht ohne weiteres möglich ist. Aus diesem Grund wurden zur Lagekontrolle während der Bestrahlung bereits im Vorfeld vier Positionsmarken aus Tantal (Tantalclips) auf das Auge aufgenäht. Diese können mittels Projektionsradiographie sichtbar gemacht werden.

Die vier Tantalclips werden von außen auf die Sklera aufgenäht, was im Rahmen der Studie entweder in Vollnarkose oder in Lokalanästhesie erfolgt ist. Während der Operation werden, nach chirurgischer Desinfektion, die Bindehaut und die darunterliegende Tenon entlang des Limbus eröffnet. Es erfolgen zwei radiäre Entlastungsschnitte, sodass die beiden Schichten vorsichtig zur Seite geschoben werden können, um einen Zugang zur Sklera und zu den Augenmuskeln zu ermöglichen. Die vier geraden Augenmuskeln werden vorsichtig mit einem Faden umschlungen, wodurch im Verlauf der weiteren Operation eine Rotation und Stabilisation des Augapfels ermöglicht wird. Anschließend wird unter indirekter Funduskopie mit Hilfe eines Lokalisators das Auge vorsichtig von außen eingedellt, um die Position der Tantalclips im Verhältnis zum Tumor festzulegen. Der Lokalisator hinterlässt eine zarte Druckstelle auf der Sklera, sodass die Tantalclips an der zuvor festgelegten Stelle festgenäht werden können. Deren Position wird danach auf einer Übersichtsaufnahme des Augenhintergrundes markiert. Im Anschluss an die Operation werden eine Ultraschalluntersuchung des Auges sowie eine Computertomographie und/oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Augenhöhle (Orbita) durchgeführt. Während der Ultraschalluntersuchung werden zusätzlich die Abstände der Tantalclips zur Papille sowie untereinander ausgemessen. Zudem werden die Tumorausmaße erneut bestimmt.

Anschließend kann ein Modell des Auges mit der Tumorage, den Bestrahlungsgrenzen sowie der Lage der Positionsmarken in Relation zum Tumor erstellt und auf diese Weise ein klinisches Zielvolumen für die Bestrahlung definiert werden. Aufgrund einer zwischenzeitlichen Weiterentwicklung der Methodik erfolgte die Planung innerhalb der Studie auf zwei unterschiedliche Arten. Bei einem Teil der Patienten ($n = 94$) wurde die Bestrahlungsplanung mit der OCTOPUS-Software durchgeführt [52]. Hierfür wurde postoperativ eine Ultraschalluntersuchung des Auges durchgeführt, bei der die Lagebeziehungen der Tantalclips, des Tumors und des Sehnervenkopfes bestimmt wurden. Ferner erfolgten eine MRT der Orbita und eine Aufnahme des Augenhintergrundes zur genaueren Markierung der

Tumoraußengrenzen. Bei den restlichen Patienten aus diesem Therapiearm (n = 12) wurde der Bestrahlungsplan mit der EYEPLAN-Software erstellt. Dies erfolgte auf der Grundlage intraoperativer Messungen der Lagebeziehungen der Tantalclips zum Tumor und zum Limbus sowie einer postoperativ durchgeführten Computertomographie und einer Ultraschalluntersuchung des Auges [37].

Bei der Wahl der Sicherheitsränder um den Tumor wurden verschiedene Faktoren berücksichtigt. An erster Stelle stand, eine mögliche Abweichung bei der Positionierung des Patienten und somit des Auges zu kompensieren. Zudem wurden auch Unsicherheiten bei der Eindringtiefe des Protonenstrahls miteinbezogen. Als letzter Punkt wurde hier die sogenannte Penumbra bedacht. Angelehnt an den nicht ganz dunklen Randbereich eines Sonnenflecks in der Astronomie, handelt es sich dabei um die Bezeichnung für den Bereich zu den Seiten des Zielvolumens, der durch die Kollimatoren abgedeckt wird. Diese werden zur Ausblendung von Bündeln des Protonenstrahls verwendet und ermöglichen eine Begrenzung des Bestrahlungsfeldes zu den Seiten und in die Tiefe.

Die Strahlungs-dosis für eine Bestrahlung mit Protonen wird in Cobalt Gray Äquivalenten (CGE) angegeben und bezieht sich auf die relative biologische Effektivität eines Protonenstrahls als Maß für einen spezifischen Effekt in einem biologischen System, bezogen auf die Dosis einer Referenzstrahlung (z.B. Cobalt-60). Die relative radiobiologische Effektivität von Protonen ist abhängig von der eingesetzten Energie und liegt bei 70–250 Megaelektronenvolt zwischen 0,9 und 1,9. In der klinischen Anwendung wird ein Wert von 1,1 Cobalt Gray Äquivalent entsprechend 1 Gray angenommen [38]. Auf der Grundlage dieser Überlegungen wurde die Dosisverteilung so gewählt, dass die Hälfte der gewünschten Spitzendosis von 54,5 Gray in einem Saum von 2,5 mm um die Grenzen des klinischen Zielvolumens erreicht wurde. Die oben genannte Gesamtdosis wurde auf vier aufeinanderfolgende Sitzungen zu entsprechend 15 Cobalt Gray Äquivalent aufgeteilt [53].

2.2.7 Nachsorge

Die Herausforderungen bzw. die Schwerpunkte nach der Behandlung des Aderhautmelanoms verändern sich im Zeitverlauf. Auf der einen Seite stand die Tumornachsorge unmittelbar nach Abschluss der chirurgischen Maßnahmen und der Bestrahlung. Hierbei wurde zwischen Anteilen

des Tumors, die nach der chirurgischen Resektion im Auge verblieben waren, und einem Tumorrezidiv unterschieden. Als residualer Tumor wurden Areale des Tumors gewertet, die sich nicht innerhalb der ersten drei Monate spontan resorbierten. Ein Grund für diese Definition lag in der Möglichkeit zur Abgrenzung gegenüber einer Blutung, die unter Umständen bei reduzierten Sichtverhältnissen in der Anfangszeit ein ähnliches Erscheinungsbild haben kann. Eine zunehmende pigmentierte intraokuläre Läsion bzw. erneut zunehmende Anteile des Primärtumors wurden als Tumorrezidiv angesehen.

Tumorrezidive und signifikante verbliebene Tumoranteile, die sich nicht als Folge der Bestrahlung mit der Zeit auflösten, wurden weiter behandelt. Dies konnte zum einen durch ein augenerhaltendes Verfahren erfolgen, wie eine Laserphotokoagulation, eine transpupilläre Thermotherapie, eine zusätzliche Bestrahlung mit einem Ruthenium-Applikator oder eine externe Strahlentherapie. Zum anderen konnte eine Entfernung des Auges durchgeführt werden, entweder als Enukleation oder als Exenteratio, falls es zu einem Wachstum des Tumors außerhalb des Auges in die Augenhöhle gekommen war.

Zudem konnten unmittelbar nach der Operation unterschiedliche Komplikationen auftreten, die einer weiteren Behandlung bedurften. Einer chirurgischen Intervention bedurften ausgedehntere Glaskörper- oder subretinale Blutungen und Netzhautablösungen. Diese wurden entweder mittels einer Vitrektomie oder, in einigen Fällen der Netzhautablösung, mittels eines eindellenden Verfahrens (Buckelchirurgie) versorgt. Des Weiteren konnte als Spätkomplikation der Bestrahlung eine Strahlenretinopathie auftreten, die zu einer Neovaskularisation führte. Diese wurde mittels Laserphotokoagulation der ischämischen Areale der Netzhaut behandelt.

Bezüglich der Nachsorgeintervalle nach Abschluss der stationären Behandlung erfolgte die erste Kontrolle zwischen wenigen Tagen und bis zu sechs Monaten nach Entlassung. Im Durchschnitt lag der Zeitraum bei einem Monat. Die kurzfristigen Kontrollen ergaben sich aus beobachtungs- bzw. therapiewürdigen Veränderungen nach der Operation. Die langen Intervalle waren bei stabilen Befunden angezeigt sowie weit entfernt wohnenden Patienten, für die häufigere Kontrollen nicht möglich waren. Insgesamt wurden die Patienten in den ersten fünf Jahren nach Behandlungsbeginn alle drei bis zwölf Monate wiedereinbestellt. Danach lagen die Untersuchungsintervalle zwischen sechs und 24 Monaten. Die Intervalle richteten sich nach dem Auftreten von Sekundärkomplikationen und der Notwendigkeit zur Behandlung. Unabhängig von den ophthalmologischen Kontrollen wurde den Patienten angeraten, alle drei bis sechs

Monate einen Ultraschall der Leber durchführen zu lassen, um mögliche Lebermetastasen auszuschließen.

2.2.8 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die Daten aus den Patientenakten und –einträgen in einer elektronischen Datenbank zusammengetragen. Diese wurde auf Eingabefehler durch Kontrolle der Häufigkeit der Einträge beziehungsweise Dopplungen hin geprüft. Die kontinuierliche Variable Alter und die Werte zu Tumormaßen und Tumorlage wurden anhand vorgegebener Werte kategorisiert. Dieses Vorgehen lehnt sich an Arbeiten zu diesem Thema an, die bereits im Vorfeld erschienen sind [51]. Fehlende Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu erreichen, wurde eine Paarbildung durchgeführt. Diese erfolgte anhand der Parameter ‚größter basaler Durchmesser‘ und ‚Tumorprominenz‘ mit einer Toleranz von 10% und absolut für das Merkmal ‚Tumorzelltyp‘. Anschließend wurden die Untersuchungsdaten der Patienten für einen Zeitraum von zehn Jahren synchronisiert. Hierfür wurde der Tag der Erstdiagnose als Ausgangszeitpunkt verwendet.

Primärer Endpunkt der Arbeit war die Untersuchung der Beziehung zwischen Behandlungsarm und Tumorlokalrezidivrate beziehungsweise Metastaserate. Für diese Untersuchung wurde das Cox-Regressionsmodell gewählt, das es ermöglicht, den gleichzeitigen Einfluss von mehreren Variablen auf Rezidivrate und Metastaserate zu untersuchen. Außerdem konnte ein sogenanntes Hazard Ratio ermittelt werden, als Schätzwert für die Größe des Einflusses der Variablen. Vor Anwendung des Cox-Regressionsmodells wurde die Annahme geprüft, ob sich das Hazard Ratio über die Zeit konstant verhält. Um den Effekt der Lokalrezidivrate auf das Metastaserisiko zu analysieren, wurde die Rezidivrate zusätzlich als zeitabhängige Variable modelliert.

Zu Beginn wurde die relative Verteilung möglicher Störfaktoren zwischen den beiden Behandlungsarmen überprüft. Hiervon ausgenommen wurden die Variablen größter basaler Tumordurchmesser, Tumorprominenz und Tumorzelltyp, anhand derer die Paarbildung erfolgte. Es wurden Vierfeldertabellen und Chi-Quadrat-Tests verwendet. Im Anschluss wurden die Lokalrezidiv- und Metastaseraten sowie deren jeweilige Verhältnisse zwischen den Behandlungsarmen berechnet. Danach wurden mittels der Mantel-Haenszel-Methode die Grundraten für die möglichen beeinflussenden Variablen angepasst, um kategorielle Confounder

zu identifizieren. Dies galt, sofern sie die Grundraten für die Lokalrezidiv- beziehungsweise Fernmetastasierungsraten um mehr als 10% veränderten.

Beginnend mit der Variablen, die den stärksten Einfluss hatte, wurden diese nun schrittweise in ein Cox-Regressionsmodell eingegeben. Aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell ergaben sich dann angepasste Verhältnisraten für die Überlebenskurven, sodass die 95%-Konfidenzintervalle (KI) berechnet werden konnten.

Mithilfe eines Wald-Tests wurden Interaktionsbedingungen für die Variablen mit einer möglichen Effektbeeinflussung überprüft. An angemessener Stelle wurden stratum-spezifische relative Verhältnisse angegeben. Überlebenskurven wurden durch Kaplan-Meier-Schätzungen und Log-Rank-Tests dargestellt.

Als weiteres Ergebnis der Arbeit wurde die Sehschärfe untersucht, die den Patienten über die Zeit hinweg erhalten geblieben ist. Diese wurde mithilfe von Boxplots für den Untersuchungszeitraum dargestellt. Da es sich um gepaarte Stichproben handelt, wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bzw. an geeigneter Stelle der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Für die oben genannten Auswertungen wurde das Programm STATA Version 12.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA) benutzt. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit dem „survival“ Paket der R Software (R Core Team, Wien, Österreich) Version 2.15.1 für die zugrundeliegende Arbeit erstellt.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Klinische Patientenmerkmale

In die vorliegende Studie wurden von September 1993 bis August 2010 zunächst insgesamt 242 Patienten eingeschlossen, von denen 140 Patienten zu passenden Paaren gruppiert wurden. Die verbliebenen Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Nach der Paarbildung zeigten die Behandlungsarme keine signifikanten Unterschiede bei den Merkmalen Geschlecht, Alter, Durchmesser der Tumorbasis, Tumorprominenz, Abstand zur Fovea und zur Papille sowie einer möglichen Netzhautablösung. Kein Unterschied bestand hinsichtlich der Merkmale extrasklerale Tumorausdehnung und Ziliarkörperbeteiligung, da anhand derer die Paarbildung stattgefunden hatte.

In die Protontherapie-Gruppe wurden 37 weibliche und 33 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 57 Jahren (Standardabweichung 12 Jahre) eingeschlossen. Die Ruthenium-Applikator-Gruppe bestand aus 42 weiblichen und 28 männlichen Patienten mit einem mittleren Alter von 50 Jahren (Standardabweichung 12 Jahre). Der Mittelwert für den Durchmesser der Tumorbasis betrug in der Protontherapie-Gruppe 15,9 mm und in der Ruthenium-Applikator-Gruppe 15,7 mm mit einer Standardabweichung von je 2,6 mm. Die Tumorprominenz lag im Mittel bei 10,4 mm in der Protontherapie-Gruppe und bei 10,3 mm in der Ruthenium-Applikator-Gruppe mit einer Standardabweichung von 1,7 mm beziehungsweise 1,8 mm. In der Protontherapie-Gruppe bestand ein mittlerer Abstand von 9,3 mm (Standardabweichung 4,5 mm) zur Fovea und von 9,1 mm (Standardabweichung 4,8 mm) zur Papille. In der Ruthenium-Applikator-Gruppe betrug der mittlere Abstand zur Fovea 9,6 mm (Standardabweichung 3,9 mm) und zur Papille 9,7 mm (Standardabweichung 4,5 mm).

In beiden Gruppen wiesen in der Histologie je 33 Patienten (47,1 %) einen spindelzelligen und 37 Patienten (52,9 %) einen epitheloiden Zelltyp auf. Bei 14 Patienten (20 %) der Protontherapie-Gruppe und 21 Patienten (30 %) der Ruthenium-Applikator-Gruppe wurde eine Netzhautablösung festgestellt. Eine Ziliarkörperbeteiligung zeigte sich in beiden Gruppen bei jeweils 57 Patienten (81 %). In beiden Gruppen wies kein Patient eine extrasklerale Tumorausdehnung auf.

In Tabelle 1 sind die Merkmale der in die Studie eingeschlossenen Patienten der beiden Behandlungsarme einander gegenübergestellt.

Tabelle 1: Charakteristika der eingeschlossenen 140 gepaarten Patienten, aufgeteilt nach Behandlungsarmen. Jeweils 70 Patienten wurden entweder mit transskleraler Resektion und neoadjuvanter Protonentherapie (TSR + PBT) oder mit transskleraler Resektion und adjuvanter Brachytherapie (TSR + Ru106) behandelt. Aufgeteilt in die beiden Studienarme, sind die Charakteristika der Patienten sowohl in absoluten Zahlen als auch in Prozentzahlen (in runden Klammern) aufgeführt. Die Standardabweichungen sind in eckigen Klammern angegeben.

		TSR + PBT n=70	TSR + Ru106 n=70	p-Wert
Geschlecht	Weiblich	37 (52,9)	42 (60,0)	0,394
	Männlich	33 (47,1)	28 (40,0)	
Alter	< 50 Jahre	20 (28,6)	26 (37,1)	0,281
	≥ 50 Jahre	50 (71,4)	44 (62,9)	
	Mittelwert	57 [12]	50 [12]	
Basisdurchmesser	< 16 mm	34 (48,5)	37 (52,9)	0,612
	≥ 16mm	36 (51,6)	33 (47,1)	
	Mittelwert	15,9 [2,6]	15,7 [2,6]	
Abstand zur Fovea	< 10 mm	67 (95,7)	57 (87,7)	0,089
	≥ 10 mm	3 (4,3)	8 (12,3)	
	Mittelwert	9,3 [4,5]	9,6 [3,9]	
Abstand zur Papille	< 10 mm	38 (54,3)	26 (48,1)	0,498
	≥ 10 mm	32 (45,7)	28 (51,9)	
	Mittelwert	9,1 [4,8]	9,7 [4,5]	
Tumorprominenz	≤ 9,5 mm	23 (32,9)	21 (30,0)	0,716
	> 9,5 mm	47 (67,1)	49 (70,0)	
	Mittelwert	10,4 [1,7]	10,3 [1,8]	
Histologischer Typ	Spindelzellig	33 (47,1)	33 (47,1)	
	Epitheloidzellig	37 (52,9)	37 (52,9)	
	Gemischtzellig	0 (0)	0 (0)	
Netzhautablösung	Nein	56 (80,0)	49 (70,0)	0,172
	Ja	14 (20,0)	21 (30,0)	
Extrasklerale Ausdehnung	Nein	70 (100)	70 (100)	
	Ja	0 (0)	0 (0)	
Ziliarkörperbeteiligung	Nein	13 (19,0)	13 (19,0)	
	Ja	57 (81,0)	57 (81,0)	

(Modifiziert nach Boker et al. [1])

2.3.3 Lokalrezidive

Insgesamt traten innerhalb der beiden Gruppen 21 Tumorrezidive, was einer Rezidivrate von 24,3 % (95 % KI 14,0-40,1 %) entspricht. Die mittlere Nachverfolgungszeit betrug 34,4 Monate

(Spannweite 0,8-120 Monate). Unter allen eingeschlossenen Patienten lagen die 3- und 5-Jahres Tumorrezidivraten bei 14,8 % (95 % KI 9,5-22,6 %) und 18,6 % (95 % KI 12,0-28,9 %).

Tabelle 2: Lokalrezidive bei 140 gepaarten Patienten im Behandlungszeitraum Lokalrezidive der Patienten, die mit transskleraler Resektion plus neoadjuvanter Protonentherapie (TSR + PBT) bzw. mit transskleraler Resektion plus adjuvanter Brachytherapie mittels Ruthenium-Applikator (TSR + Ru106) behandelt wurden, aufgeteilt nach Behandlungsarmen und Patientencharakteristika. In der Patientengruppe TSR + Ru-106 ergab sich nach Anpassung der Störfaktoren eine fast achtmal höhere Lokalrezidivrate als in der Patientengruppe TSR + PBT.

		n/N	10 Jahresrate in % (95% KI)	Angepasste Hazard Rate (95% KI)	p-Werte
Behandlungsarm	TSR+PBT	3/70	9,1 (2,8-27,3)	1	0,001
	TSR+Ru106	18/70	36,5 (20,7-59,1)	7,69 (2,22-26,06)	
Geschlecht	Weiblich	8/79	13 (4,5-25,5)	1	0,171
	Männlich	13/61	32,5 (17,8-54,4)	1,88 (0,75-4,66)	
Alter	< 50 Jahre	7/46	16,3 (8,1-23,3)	1	0,447
	≥ 50 Jahre	14/94	30,1 (14,8-56,8)	1,44 (0,51-3,33)	
Basisdurchmesser	< 16 mm	7/71	15,2 (6,9-31,6)		
	≥ 16 mm	14/69	33,4 (16,4-60,3)		
Abstand zu Fovea	< 10 mm	9/64	16,7 (8,7-28,9)		
	≥ 10 mm	9/60	31,2 (14,2-61,9)		
Abstand zur Papille	< 10 mm	19/124	20,6 (13,0-32,37)	1	0,173
	≥ 10 mm	1/11	9,1 (1,3-49,2)	0,24 (0,03-1,86)	
Histologische Zelltyp	Spindelzellig	9/66	19,3 (9,5-36,8)		
	Epitheloidzellig	12/74	34,8 (13,7-71,1)		
Netzhautablösung	Nein	16/105	18,8 (11,7-29,6)		
	Ja	5/35	30,1 (11,3-67,7)		
Tumorprominenz	≤ 9,5 mm	7/44	32,1 (13,9-63,1)		
	> 9,5 mm	14/96	16,9 (10,1-27,2)		
Ziliarkörperbeteiligung	Nein	3/26	15,9 (5,0-44,4)	1	0,392
	Ja	18/114	25,1 (14,1-42,1)	1,73 (0,49-6,11)	

(Modifiziert nach Boker et al. [1])

In der Protontherapie-Gruppe betrug die Rezidivrate insgesamt 9,1 % (95 % KI 2,8-27,3 %), während diese in der Ruthenium-Applikator-Gruppe bei 36,5 % (95 % KI 20,7-59,1 %) lag. Dies ergab eine fast viermal höhere Tumorrezidivrate in der Ruthenium-Applikator-Gruppe im Vergleich zur Protontherapiegruppe.

Die 3- bzw. 5-Jahres Rezidivraten waren in der Ruthenium-Applikator-Gruppe ebenfalls höher als in der Protontherapie-Gruppe. So lagen diese in der Protonentherapiegruppe bei 4 % (95 % KI 1,2-17,8 %) und 9,1 % (95 % KI 2,9- 27,3 %) und in der Ruthenium-Applikator-Gruppe bei 24,6 % (95 % KI 15,8- 37,1 %) und 27,5 % (95 % KI 17,8-41,1 %).

Insgesamt traten bei mehr Männern (32,5 %, 95 % KI 17,8-54,4 %) als Frauen (13 %, 95 % KI 4,5- 25,5 %) und bei mehr Patienten im Alter von 50 Jahren oder älter (30,1 %, 95 % KI 14,8-56,8 %) als bei Patienten unter 50 Jahren (16,3 %, 95 % KI 8,1-23,3 %) Lokalrezidive auf. Bei Tumoren mit einem Basisdurchmesser von mindestens 16mm traten mehr Lokalrezidive auf (33,4 %, 95 KI 16,4-60,3 %) als bei jenen mit geringerem Durchmesser (15,2 %, 95% KI 6,9-31,6 %). Ebenso konnte bei Tumoren mit einer Tumorprominenz von über 9,5 mm eine höhere Rezidivrate (32,1 %, 95 % KI 13,9-63,1 %) beobachtet werden als bei einer geringeren Tumorprominenz (16,9 %, 95 % KI 10,1-27,2 %). Ein Abstand zur Fovea von 10 mm oder mehr war mit einer höheren Rezidivrate assoziiert (31,2 %, 95 % KI 14,2-61,9 %) als ein Abstand von weniger als 10 mm (16,7 %, 95 % KI 8,7-28,9 %), wohingegen die Rezidivrate bei einem Abstand zur Papille von 10 mm oder mehr niedriger war (9,1 %, 95 % KI 1,3-49,2 %) als bei einem geringeren Abstand zur Papille (20,6 %, 95 %KI 13,0-32,37 %). Zudem wiesen Tumore vom epitheloiden Zelltyp mehr Lokalrezidive auf (34,8 %, 95 % KI 13,7-71,1%) als Tumore vom spindelzelligen Zelltyp (19,3 %, 95 % KI 9,5-36,8 %). Des Weiteren konnte bei Patienten mit Netzhautablösung (30,1 %, 95 % KI 11,3-67,7 %) oder Ziliarkörperbeteiligung (25,1 %, 95 % KI 14,1-42,1 %) eine höhere Rezidivrate beobachtet werden als bei Patienten ohne Netzhautablösung (18,8 %, 95 % KI 11,7-29,6 %) oder ohne Ziliarkörperbeteiligung (15,9 %, 95 % KI 5,0-44,4 %). Eine detaillierte Auflistung der Rezidivraten ist in Tabelle 2 zu finden. In der nachfolgenden Abbildung 1 ist die rezidivfreie Zeit für beide Behandlungsarme graphisch dargestellt.

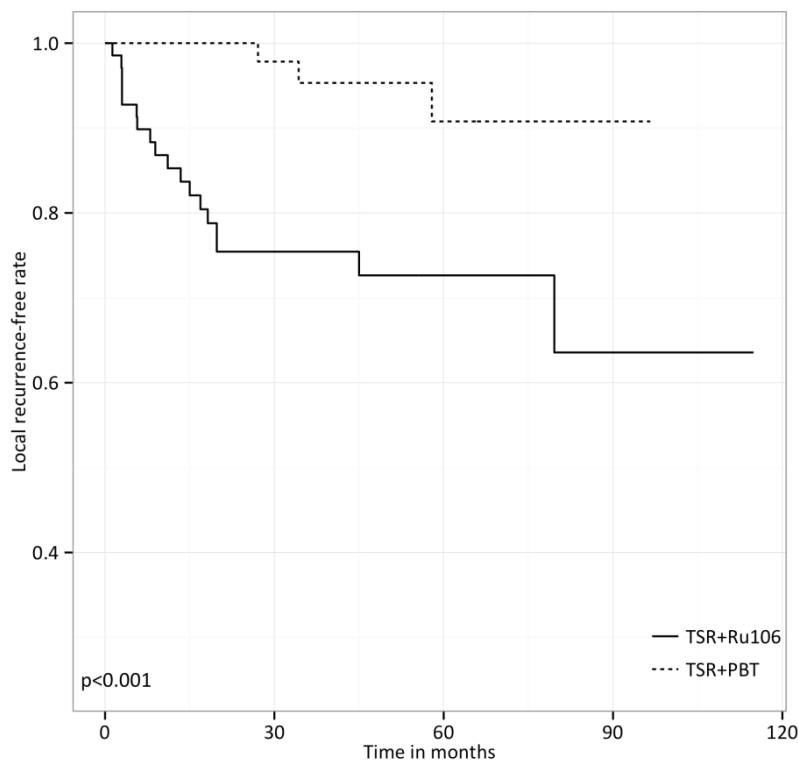


Abbildung 1: Lokalrezidivfreie Zeit mit Log-Rank-Test. Graphische Darstellung der lokalrezidivfreien Zeit der Patienten mit transskleraler Resektion plus neoadjuvanter Protonentherapie (TSR + PBT) und der Patienten mit transskleraler Resektion und adjuvanter Brachytherapie mittels Ruthenium-Applikator (TSR + Ru-106). In der Patientengruppe TSR + Ru106 ergab sich eine signifikant höhere Lokalrezidivrate als in der Patientengruppe TSR + PBT.

(Aus Boker et al. [1])

Es konnte festgestellt werden, dass neben den a priori bekannten Störfaktoren Alter, Geschlecht und Tumorzelltyp auch der Basisdurchmesser des Tumors und die Infiltration des Ziliarkörpers die Assoziation zwischen Rezidivrate und gewähltem Behandlungsarm beeinflussten. Nachdem diese Störfaktoren ebenfalls berücksichtigt wurden, ergab sich für die Ruthenium-Applikator-Gruppe eine fast achtmal höhere Lokalrezidivrate als für die Protontherapie-Gruppe.

2.3.4 Fernmetastasen

Insgesamt wurden in der Nachbeobachtungszeit bei 37 Patienten Fernmetastasen festgestellt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit für die Metastaserate betrug 38,9 Monate (Spannweite 0,8-120

Monate). Dies entspricht einer Fernmetastasierungsrate von 54,4 % (95 % KI 35,7-75,4 %) nach zehn Jahren. In der Protontherapie-Gruppe lag die Metastaserate nach zehn Jahren bei 40,1 % (95 % KI 26,6-58,6 %) und in der Ruthenium-Applikator-Gruppe bei 56,9 % (95 % KI 34,9-80,8 %).

Tabelle 3: Fernmetastasen bei 140 gepaarten Patienten im Behandlungszeitraum Fernmetastasen der Patienten, die mit transskleraler Resektion plus neoadjuvanter Protonentherapie (TSR + PBT) bzw. mit transskleraler Resektion plus adjuvanter Brachytherapie mittels Ruthenium-Applikator (TSR + Ru-106) behandelt wurden, aufgeteilt nach Behandlungsarmen und Patientencharakteristika. Bezüglich der Fernmetastasierungsrate ergab sich nach Anpassung der Störfaktoren kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

		n/N	10 Jahresrate in % (95% KI)	Angepasste Hazard Rate (95% KI)	p-Wert
Behandlungsarm	TSR+PBT	19/70	40,1 (26,6-58,6)	1	
	TSR+Ru106	18/70	56,9 (34,9-80,8)	0,951 (0,48-1,86)	0,884
Lokalrezidiv	Nein	29/119	53,3 (29,3-81,3)	1	
	Ja	8/21	64,4 (33,7-92,5)	1,65 (0,67-4,04)	0,273
Geschlecht	Weiblich	21/79	41,5 (27,6-48,8)	1	
	Männlich	16/61	59,7 (33,9-86,4)	0,71 (0,35-1,44)	0,353
Alter	< 50 Jahre	10/46	34,5 (19,4-56,4)	1	
	≥ 50 Jahre	27/94	67,1 (40,8-90,5)	1,81 (0,85-3,83)	0,124
Basisdurchmesser	< 16 mm	20/71	59,8 (30,4-89,9)		
	≥ 16 mm	37 /69	48,3 (28,5-72,6)		
Abstand zu Fovea	< 10 mm	12/64	34,6 (19,2-57,2)		
	≥ 10 mm	20/60	55,6 (36,2-77,1)		
Abstand zur Papille	< 10 mm	33/124	20,6 (13,0-32,37)	1	
	≥ 10 mm	1/11	9,1 (1,3-49,2)	0,41 (0,09-1,77)	0,234
Histologische Zelltyp	Spindelzellig	17 /66	56,9 (30,1-86,2)		
	Epitheloidzellig	20/74	54,2 (29,7-82,2)		
Netzhautablösung	Nein	27/105	43,3 (30,6-58,8)		
	Ja	10/35	71,5 (32,2-98,3)		
Tumorprominenz	≤ 9,5 mm	9/44	42,7 (20,1-74,8)		
	> 9,5 mm	28/96	58,3 (34,9-83,2)		
Ziliarkörperbeteiligung	Nein	6/26	40,1 (18,0-75,3)	1	
	Ja	31/114	55,8 (35,7-77,9)	1,21 (0,48-2,96)	0,689

(Modifiziert nach Boker et al. [1])

Für die 3- und 5-Jahres Metastaseraten ergaben sich in der Protontherapie-Gruppe Werte von 23,2 % (95 % KI 5,6 %-37,1 %) und 31,8 % (95 % KI 20,7 %-46,8 %) sowie in der Ruthenium-Applikator-Gruppe von 13,2 % (95 % KI 6,8 %-24,9 %) und 30,3 % (95 % KI 18,3 %-47,5 %). Insgesamt konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Metastaserate der Protontherapie-Gruppe und der Ruthenium-Applikator-Gruppe festgestellt werden.

Im Falle eines Lokalrezidivs traten mehr Metastasen auf (64,4 %; 95 % KI 33,7 %-92,5 %) als ohne Lokalrezidiv (53,3 %; 95 % KI 29,3 %-81,3 %). Zudem waren Männer häufiger von einer Metastasierung betroffen (59,7 %; 95 % KI 33,9 %-86,4 %) als Frauen (41,5 %; 95 % KI 27,6 %-48,8 %). Bei Patienten mit einem Alter ab 50 Jahren konnte ebenfalls eine höhere Metastaserate beobachtet werden (67,1 %; 95 % KI 40,8 %-90,5 %) als bei jüngeren Patienten (34,5 %; 95 % KI 19,4 %-56,4 %). Tumore mit einem Basisdurchmesser von weniger als 16 mm zeigten eine Metastaserate von 59,8 % (95 % KI 30,4 %-89,9 %) und größere von 48,3 % (95 % KI 28,5 %-72,6 %). Ein Abstand von unter 10 mm zur Fovea korrelierte mit einer geringeren Metastaserate (34,6 %; 95 % KI 19,2 %-57,2 %) als ein größerer Abstand (55,6 %; 95 % KI 36,2 %-77,1 %), wohingegen ein Abstand zur Papille von weniger als 10 mm mit einer höheren Metastaserate korrelierte (20,6 %; 95 % KI 13,0 %-32,4 %) als ein größerer Abstand zur Papille (9,1 %, 95 % KI 1,3 %-49,2 %). Des Weiteren wiesen Tumore vom spindelzelligen Typ eine Metastaserate von 56,9 % (95 % KI 30,1 %-86,2 %) auf und Tumore vom epitheloiden Typ von 54,2 % (95 % KI 29,7 %-82,2 %). Bei Patienten mit einer Netzhautablösung (71,5 %; 95 % KI 32,2%-98,3 %) oder einer Ziliarkörperinfiltration (55,8 % (95 % KI 35,7 %-77,9 %)) konnte eine höhere Metastaserate beobachtet werden als bei Patienten ohne Netzhautablösung (43,3 %; 95 % KI 30,6 %-58,8 %) oder ohne Ziliarkörperinfiltration (40,1 %; 95 % KI 18,0 %-75,3 %). Zudem wiesen Tumore mit einer Tumorprominenz von über 9,5 mm eine höhere Metastaserate auf (58,3 %; 95 % KI 34,9 %-83,2 %) als Tumore mit einer geringeren Tumordicke (42,7 %; 95 % KI 20,1 %-74,8 %). In Tabelle 3 sind die einzelnen Metastaseraten übersichtlich aufgelistet. Abbildung 2 zeigt eine graphische Darstellung der Metastaseraten der beiden Studienarme im zeitlichen Verlauf.

Insgesamt konnten für die Untersuchung der angepassten Metastaseraten die gleichen Störfaktoren festgestellt werden wie für die Lokalrezidivrate. Jedoch zeigte sich auch nach Anpassung an diese Störfaktoren kein signifikanter Unterschied zwischen der Metastaserate der Protontherapie-Gruppe und der Ruthenium-Applikator-Gruppe.

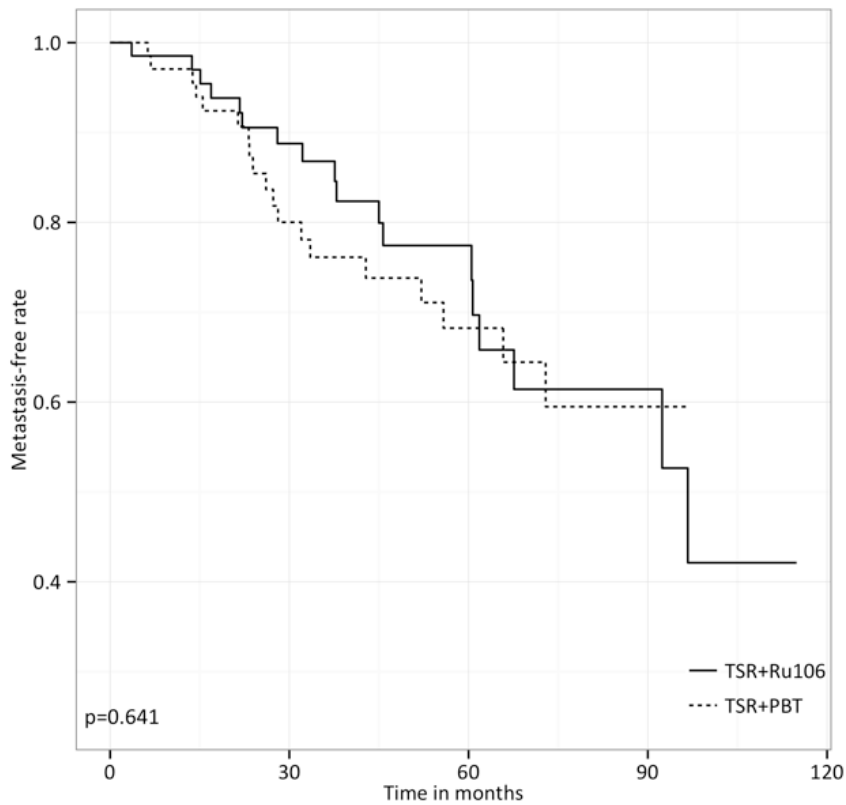


Abbildung 2: Metastasefreie Zeit mit Log-Rank-Test. Graphische Darstellung der Fernmetastasierungsrate der Patienten mit transsklärer Resektion plus neoadjuvanter Protonentherapie (TSR + PBT) sowie der Patienten mit transsklärer Resektion plus adjuvanter Brachytherapie mittels Ruthenium-Applikator (TSR + Ru-106). Bezüglich der Fernmetastasierungsrate ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

(Aus Boker et al. [1])

2.3.5 Sehschärfe

Vor Therapiebeginn wiesen die Patienten der Protontherapie-Gruppe und der Ruthenium-Applikator-Gruppe ähnliche Sehschärfen auf. In der Protontherapie-Gruppe lag der Median bei 0,4 [Interquartilsabstand (IQA) 0,2-0,7] und in der Ruthenium-Applikator-Gruppe bei 0,3 [IQA 0,1-0,7], gemessen in LogMAR, $p=0,031$. In beiden Gruppen fiel die Sehschärfe nach einem Jahr ab, in der Protontherapie-Gruppe auf 0,8 (IQA 0,5-1,3; $p<0,001$) und in der Ruthenium-Applikator-Gruppe auf 1,5 (IQA 1-2; $p<0,001$). Während sich der Visus zwei Jahre nach initialer Therapie in der Protonentherapie-Gruppe weiter verschlechtert hatte (1,2 [IQA 0,8-1,5], $p<0,001$), trat in der Ruthenium-Applikator-Gruppe eine Verbesserung ein (0,8 [IQA 0,4-1,2], $p<0,001$). Im weiteren Verlauf der Studie konnte in der Ruthenium-Applikator-Gruppe eine bessere Sehschärfe als in der Protonentherapie-Gruppe beobachtet werden. Nach sechs Jahren Nachbeobachtungszeit war jedoch zwischen den Sehschärfen der beiden Studienarme kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen. Abbildung 3 stellt die Entwicklung der Sehschärfe im Studienverlauf graphisch dar.

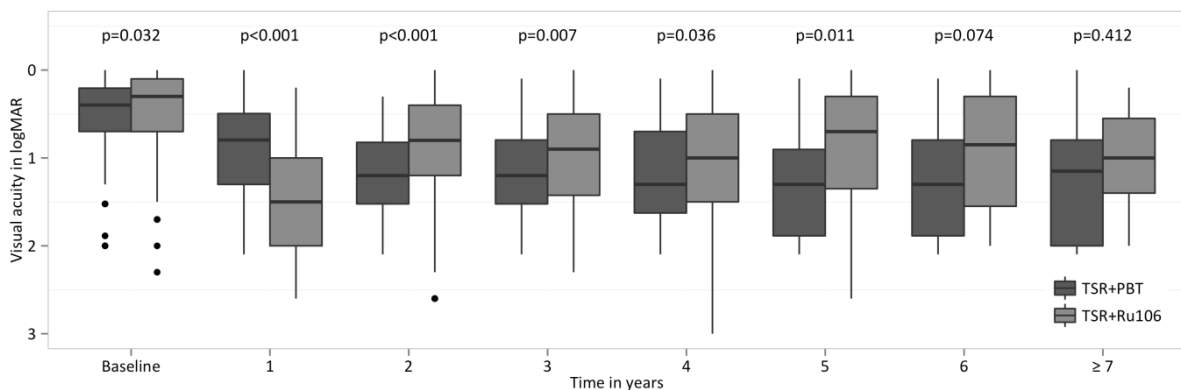


Abbildung 3: Vergleich der Sehschärfe (in logMAR) der beiden Behandlungsarme im Beobachtungszeitraum (in Jahren seit Erstvorstellung) Graphische Gegenüberstellung der Sehschärfe der beiden Studienarme (TSR + PBT = Behandlungsarm mit neoadjuvanter Protonentherapie bzw. TSR + Ru-106 = Behandlungsarm mit adjuvanter Brachytherapie) im zeitlichen Verlauf. Nach sechs Jahren Nachbeobachtungszeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Sehschärfe der beiden Studienarme beobachtet werden.

(Aus Boker et al. [1])

2.3.6 Sekundärkomplikationen

Sekundärkomplikationen können auch mit einiger Verzögerung den Therapieerfolg gefährden. Zu diesen gehören mitunter ein Katarakt oder eine Strahlenretino-, -makulo- oder -optikopathie. Daraus können sich beispielsweise eine Gefäßneubildung der Regenbogenhaut und ein Neovaskularisationsglaukom entwickeln, wodurch letztendlich der Augenerhalt bedroht werden kann.

In der vorliegenden Studie wurde eine Gefäßneubildung der Regenbogenhaut in der Protonen-Gruppe bei einem Auge (1,4%) und in der Ruthenium-Applikator-Gruppe bei keinem Auge (0 %) beobachtet ($p= 0,316$). Ein Neovaskularisationsglaukom trat in beiden Therapiearmen bei jeweils einem Patienten auf. Insgesamt mussten 17 Augen enukleiert werden, wovon sechs Augen (8,5%) auf die Protonen-Gruppe und elf Augen (15,7%) auf die Ruthenium-Applikator-Gruppe entfielen. Zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p= 0,196$).

2.4 Diskussion

2.4.1 Diskussion der Ergebnisse

Das Hauptuntersuchungsziel dieser Studie war der Einfluss auf die Lokalrezidiv- und Metastaserate bei der Behandlung großer Aderhautmelanome mittels transskleraler Resektion in systemischer Hypotension in Kombination mit einer adjuvanten Brachytherapie mit einem Ruthenium-Applikator beziehungsweise einer neoadjuvanten Protonentherapie.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die neoadjuvante Protonentherapie mit einer deutlich geringeren Rate an Lokalrezidiven einhergeht als die adjuvante Behandlung mit Ruthenium-Applikatoren. Hier stellte sich ein zunehmender basaler Tumordurchmesser als größter individueller Risikofaktor heraus. Dies könnte daran liegen, dass gerade bei größeren Tumoren nicht alle verbliebenen Tumoranteile durch den Ruthenium-Applikator erfasst werden können. Sofern der Basisdurchmesser des Tumors nicht durch die aktive Fläche des Ruthenium-Applikators abgedeckt wurde, wurde der Ruthenium-Applikator in dieser Studie unmittelbar nach abgeschlossener Behandlung der ersten Anteile auf das bisher unbehandelte Tumorareal umgesetzt. Gerade in diesen Fällen ist es denkbar, dass residuale Anteile des Tumors keiner ausreichenden Bestrahlung zugeführt worden sind. Deshalb bevorzugt die Arbeitsgruppe um Damato einen Ruthenium-Applikator mit einem Durchmesser von 25 mm [54]. Dieses Problem war einer der Hauptbeweggründe für die im Jahr 2004 erfolgte Umstellung der Therapie auf eine neoadjuvante Bestrahlung mittels Protonentherapie vor transskleraler Resektion. Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, konnte auf diese Weise eine bessere lokale Tumorkontrollrate erreicht werden.

Im Hinblick auf die Metastaserate zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, wobei die Metastaserate in der Protonentherapie-Gruppe geringer war. Auch im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Lokalrezidivrate und Metastasierungsrisiko zeigte sich eine Tendenz zu einer höheren Rate an Metastasen im Falle eines Lokalrezidivs von 64,4 % (95 % KI 33,7 %-92,5 %) im Vergleich zu 53,3 % (95 % KI 29,3 %-81,3 %) ohne Lokalrezidiv. Diese Werte erreichten jedoch kein statistisch signifikantes Niveau. In der eigenen Arbeitsgruppe haben Bechrakis et al. im Jahr 2010 die Lokalrezidivrate als statistisch signifikanten Einflussfaktor auf eine Fernmetastasierung identifiziert [55]. Bereits

1997 haben Harbour et al. eine Zunahme des Metastasierungsrisikos bei Patienten mit einem Aderhautmelanom nach Behandlung mit Jod-Applikatoren oder Helium-Ionen festgestellt. Dieses liegt in Abhängigkeit von der Lokalisation des Rezidivs bei 6,3% bis 15,5% pro Jahr, während bei Rezidivfreiheit lediglich ein Jahresrisiko von 2,9% besteht [56]. Auch Gallie et al. haben in einer multizentrischen Studie mit 3217 Patienten mit einem Aderhautmelanom beziehungsweise einem Aderhautziliarkörpermelanom eine Hazard Ratio von 6,28 (95% KI, 4,4-8,9; $P < 0,001$), bezogen auf das Risiko für Fernmetastasen, beobachtet [57]. Dem gegenüber steht eine Studie von Kleinedam et al., die keinen Zusammenhang zwischen einer Fernmetastasierung und einer gescheiterten lokalen Tumorkontrolle finden konnten [58].

Am Studienzentrum wurde die Therapie großer Aderhautmelanome, die mittels transskleraler Resektion behandelt wurden, von adjuvanter Brachytherapie mittels Ruthenium-Applikatoren auf eine neoadjuvante Bestrahlung mittels Protonentherapie umgestellt. Ein Hauptgrund für die Umstellung war das Bestreben, die Lokalrezidivrate so weit wie möglich zu senken. Aus Sicht der Autoren stellt eine möglichst hohe lokale Tumorkontrollrate einen zentralen Pfeiler in der Therapie von Patienten mit Aderhautmelanomen dar.

Das ‚toxic tumor syndrome‘ tritt durchschnittlich in den ersten ein bis zweieinhalb Jahre nach Bestrahlung, insbesondere bei Protonentherapie [59]. Einer der Vorteile der vorliegenden Studie bestand darin, dass die Tumore bereits kurz nach der Bestrahlung chirurgisch entfernt wurden, bevor die Möglichkeit bestand, diese Form der Spätkomplikation zu entwickeln. In keinem der beiden Studienarme zeigte sich eine höhere Rate an Sekundärkomplikationen, wie Rubeosis iridis oder Neovaskularisationsglaukom. In dieser Arbeit lag die Rate an Neovaskularisationsglaukomen mit 1,4 % auf dem Niveau anderer Studien, bei denen durchschnittlich deutlich kleinere Tumore mit einer Höhe von 3,8 mm und einer Basis von 11,0 mm behandelt wurden [41].

Die transsklerale Resektion stellt daher aus Sicht der Autoren eine passende Methode dar, um die Risiken der verschiedenen Formen der Bestrahlung auszugleichen. Außerdem zeigt sich im Vergleich zu anderen Arbeiten, dass die Rate an Sekundärkomplikationen bei Patienten mit großen Aderhautmelanomen, die nur mittels Bestrahlung und ohne Exzision behandelt wurden, deutlich höher liegt [60].

Neben der Therapie des Tumors und dem Erhalt des Auges besteht ein weiteres Ziel darin, die Funktion des Auges weitestgehend zu erhalten. Hinsichtlich der zentralen Sehschärfe zeigte sich

zum Endpunkt der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Daraus lässt sich nach Meinung der Autoren ableiten, dass eine bessere lokale Tumorkontrolle durch eine neoadjuvante Protonentherapie nicht zu Lasten einer schlechteren Sehschärfe erzielt wird.

Die zentrale Sehschärfe ist nicht die einzige Qualität im Hinblick auf die Funktion des Auges als Sinnesorgan. Denn für die Orientierung im Raum ist auch das Gesichtsfeld von großer Bedeutung. Da Gesichtsfelduntersuchungen jedoch nicht zu den Standarduntersuchungen im Rahmen der Nachsorge gehören, ist eine Aussage hierzu im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

2.4.2 Limitationen

Zunächst zeigten sich nach Zusammenstellung der beiden Studiengruppen signifikante Unterschiede bezüglich der für die Behandlung und das Auftreten von Lokalrezidiven oder Metastasen womöglich relevanten Parameter. Im Rahmen der Studie wurde versucht, diesem Problem mit Hilfe einer Paarbildung zu begegnen. Obwohl geringe Unterschiede verblieben sind, hat konnten durch die Paarbildung vergleichbare Gruppen gebildet werden. Dennoch besteht die Möglichkeit, dass die Studie durch weiterhin bestehende Störfaktoren beeinflusst wurde, anhand derer keine Paarbildung erfolgt ist. Als nachteiliger Nebeneffekt ist auch zu erwähnen, dass durch die Paarbildung eine gewisse Zahl an Patienten von der Studie ausgeschlossen wurde.

Eine andere Ursache für eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse könnten die unterschiedlichen Zeiträume sein, in denen die Patienten der beiden Studienarme behandelt wurden. Die übrigen Komponenten bei der Behandlung großer Aderhautmelanome sind jedoch, bis auf die Einführung der neoadjuvanten Protonenbestrahlung anstelle der adjuvanten Ruthenium-Applikatoren, gleichgeblieben.

In den letzten Jahren hat das Verständnis bezüglich genetischer Veränderungen und deren Einfluss auf das Fernmetastasierungsrisiko deutlich zugenommen. Im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Studie bestand jedoch die Möglichkeit zur genetischen Untersuchung noch nicht, sodass keine Aussage zum Einfluss der genetischen Aberrationen der einzelnen Tumore getroffen werden kann. Dies ergänzt den zuvor genannten Punkt, dass unter Umständen relevante

Kriterien zur Paarbildung nicht berücksichtigt wurden beziehungsweise nicht berücksichtigt werden konnten.

2.4.3 Einbindung in die Ergebnisse der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe am Studienzentrum hat sich im Laufe der Zeit mit unterschiedlichen Aspekten zur Therapie von Aderhautmelanomen im Rahmen wissenschaftlicher Studien und Arbeiten befasst. An dieser Stelle sollen einige Arbeiten hervorgehoben werden, die einen Bezug zu der vorliegenden Arbeit haben.

In der Vergangenheit haben sich bereits Bechrakis et al. im Jahr 2010 mit den Ergebnissen bis zu zehn Jahre nach transskleraler Resektion von Aderhautmelanomen und adjuvanter Brachytherapie beschäftigt. Zudem befassten sich Willerding et al. im Jahr 2016 mit einer neoadjuvanten Protonenbestrahlung von Aderhautmelanomen vor transskleraler Resektion. Der Thematik entsprechend, greift die vorliegende Arbeit auf ein ähnliches Patientenkollektiv zurück. Bechrakis et al. haben von einer Lokalrezidivrate von 24% sowie einer Metastaserate von 28% nach fünf Jahren berichtet [55]. In der vorliegenden Arbeit wies die Gruppe der adjuvant mittels Brachytherapie behandelten Patienten nach fünf Jahren eine Lokalrezidivrate von 27,5% und eine Fernmetastasierungsrate von 30,3% auf. Willerding et al. haben nach fünf Jahren eine Lokalrezidivrate von 10,4% und eine Fernmetastasierungsrate von 40,3% beobachtet [61]. In der vorliegenden Arbeit wies die Gruppe der neoadjuvant mittels Protonentherapie behandelten Patienten nach fünf Jahren eine Lokalrezidivrate von 9,1% und eine Metastaserate von 31,8% auf.

Um in der vorliegenden Studie eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Patientengruppen zu erreichen, wurde anhand der Tumorcharakteristika Basis, Prominenz und Tumorzelltyp eine Paarbildung vorgenommen. In der Arbeit von Bechrakis et al. betrug die mittlere Tumorprominenz 9,4mm mit einer Standardabweichung von 2,0mm und der größte basale Tumordurchmesser 14,5mm mit einer Standardabweichung von 3,1mm [55]. Bei Willerding et al. lag die mittlere Tumorprominenz bei 10,6mm mit einer Standardabweichung von 1,9mm und der größte basale Tumordurchmesser bei 16,4mm mit einer Standardabweichung von 2,6mm [61]. In der vorliegenden Arbeit wurden von den ursprünglich insgesamt 242 Patienten 140 Patienten zu Paaren zusammengefasst. Die restlichen Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Dies führte zu einer mittleren Tumorprominenz von 10,3mm (Standardabweichung 1,8mm) in der Ruthenium-Applikator-Gruppe und 10,4mm

(Standardabweichung 1,7mm) in der Protonentherapie-Gruppe. Der größte basale Tumordurchmesser betrug 15,7mm (Standardabweichung 2,6mm) in der Ruthenium-Applikator-Gruppe und 15,9mm (Standardabweichung 2,6mm) in Protonentherapie-Gruppe [1]. Die Unterschiede bezüglich der Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrate zu den vorher erschienen Arbeiten werden auf diese Paarbildung zurückgeführt.

Bei der Behandlung von Tumoren besteht stets das Risiko, eine Tumorzell dissemination durch die Behandlung selbst zu induzieren. Charitoudis et al. haben sich mit dieser Problematik auseinandergesetzt und 202 Patienten sowohl 24 Stunden vor dem operativen Eingriff als auch 30 Minuten danach auf zirkulierende Tumorzellen hin untersucht. Hier zeigte sich kein Hinweis für messbare Veränderungen bei der Ausbreitung von Melanomzellen in den Blutkreislauf. Somit war die Metastaserate in der Brachytherapie-Gruppe nicht höher, obwohl die Resektion an einem nicht bestrahlten Tumor erfolgte [62].

Im Jahr 2015 konnten Seibel et al. nachweisen, dass der basale Tumordurchmesser der Hauptrisikofaktor für ein Lokalrezidiv nach Protonentherapie eines Aderhautmelanoms ist [63]. Dies spiegelt sich auch in der vorliegenden Arbeit wider, da in der Brachytherapie-Gruppe eine Ziliarkörperbeteiligung und der größte basale Tumordurchmesser als Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv identifiziert werden konnten.

In einer weiteren Arbeit wurden Alternativen zur chirurgischen Exzision des Tumors untersucht. Denn in einigen Fällen ist diese aufgrund der Lage in der Makula oder wegen des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten nicht möglich. Dann erfolgte eine ‚Endodrainage‘-Vitrektomie mit Entfernung des Glaskörpers, Anlegen der Netzhaut, adjuvanter Laserkoagulation der Tumoroberfläche sowie vorübergehender Silikonölkamponade. Diese Behandlung zeigte eine vergleichbare Rate für einen Augenerhalt über einen Zeitraum von fünf Jahren sowie eine geringere Rate an Strahlenretinopathien (37,4%) und Neovaskularisationsglaukomen (21,3%) gegenüber einer Vergleichsgruppe ohne chirurgische Intervention, bei der die Rate an Strahlenretinopathien bei 52,3% und an Neovaskularisationsglaukomen bei 57,8% lag [64].

2.4.4 Ausblick

Bei der Behandlung großer Aderhautmelanome stehen in einigen Fällen zwei Ziele einander gegenüber. Einerseits soll sowohl das betroffene Auge als auch so viel wie möglich von seiner Funktion erhalten bleiben. Andererseits muss die Behandlung des Tumors sichergestellt werden, um ein weiteres Wachstum und eine Zunahme des Risikos für Fernmetastasen zu verhindern.

Wie eingangs bereits beleuchtet, ist zum einen im Falle der Brachytherapie erst durch die Resektion des Tumors eine Bestrahlung möglich, da der Tumor sonst zu groß wäre und eine ausreichende Bestrahlung bis in die Tumorspitze kaum zu gewährleisten wäre. Zum anderen könnte im Falle der neoadjuvanten Bestrahlung mittels Protonen der Augenerhalt ohne chirurgische Resektion durch Sekundärkomplikationen der Bestrahlung gefährdet werden. Diese zeigen sich zum Beispiel in Form eines ‚toxic tumor syndromes‘ oder eines rubeotischen Sekundärglaukoms im Rahmen von Netzhautischämien bei Strahlenretinopathie. Diese Probleme stehen den möglichen Komplikationen gegenüber, die unmittelbar aus einer Operation resultieren können, wie zum Beispiel eine Optikopathie durch intraoperative Druckschwankungen, Blutungen oder Netzhautablösungen. Hier stehen weitere Studien aus, die eine chirurgische Exzision des Tumors mit einer sogenannten ‚Endodrainage‘-Vitrektomie vergleichen. Unter Umständen ist es möglich, Fälle zu identifizieren, die ohne eine chirurgische Exzision vor oder nach Bestrahlung des Tumors auskommen, um die Risiken und Komplikationen einer chirurgischen Tumorexzision zu vermeiden.

Bisher ging die Diagnose von Fernmetastasen bei einem Aderhautmelanom mit einer infausten Prognose einher, da das mittlere Überleben der Patienten nach Diagnosestellung stark eingeschränkt ist und bisherige Therapien zu fast keiner Verbesserung des Langzeitüberlebens oder gar Heilung geführt haben. In einer retrospektiven Studie wurde der Einfluss auf das Überleben nach einer adjuvanten Sunitinib-Therapie für Hochrisikopatienten mit einer Monosomie 3 und entweder einer Verlängerung von 8q oder einem großen Tumor mit einer Prominenz von mindestens 6 mm sowie einer Basis von mindestens 15 mm untersucht. Hier konnte eine Verbesserung der Überlebensrate von 50 % auf 74 % in einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 52,7 Monaten festgestellt werden [65]. Zudem steht eine Zulassung von Tebentafusp bevor, sodass die Langzeiterfolge dieses neuen Medikaments abzuwarten sind.

Bezüglich möglicher neuer Therapieansätze im Hinblick auf Fernmetastasen haben in den letzten Jahren weitere Einblicke in die genetischen Veränderungen der Melanomzellen und deren Auswirkung auf das Fernmetastasierungsrisiko deutlich an Bedeutung gewonnen. Dies ermöglicht auf der einen Seite eine bessere Beratung des einzelnen Patienten hinsichtlich seines individuellen Metastasierungsrisikos auf der Grundlage einer Tumorbiopsie und anschließender Erstellung des genetischen Profils. Auf der anderen Seite könnten durch das bessere Verständnis der hoch- bzw. runterregulierten intrazellulären Signalwege weitere spezifische Therapieziele beim metastasierten Aderhautmelanom identifiziert werden.

Darlegung der eigenen Leistung:

Der vorliegende Manteltext wurde selbstständig verfasst. Dieser beruht grundlegend auf der nachfolgenden Originalarbeit in Kapitel 7. Für die Originalarbeit habe ich zusammen mit Frau Professor Jousen und Herrn Professor Bechrakis das Konzept und die Untersuchungsziele der vorliegenden Studie ausgearbeitet. Ferner habe ich die Daten, auf deren Grundlage die oben genannte Studie entstanden ist, zusammengestellt. Zusammen mit Herrn Dr. Pilger haben wir über die Wahl der statistischen Methodik diskutiert. Auf diese Arbeit gehen die Tabellen 1, 2 und 3 zurück.

Außerdem verfasste ich die Abschnitte Einleitung, Diskussion sowie Material und Methoden der Originalarbeit, außer dem Abschnitt über die statistischen Methoden.

3. Literaturverzeichnis

1. Boker A, Pilger D, Cordini D, Seibel I, Riechardt AI, Joussem AM, Bechrakis NE (2018) Neoadjuvant proton beam irradiation vs. adjuvant ruthenium brachytherapy in transscleral resection of uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256: 1767-1775 DOI 10.1007/s00417-018-4032-7
2. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM (1988) Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 32: 239-251 DOI 10.1016/0039-6257(88)90173-7
3. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E, Group EW (2007) Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 114: 2309-2315 DOI 10.1016/j.ophtha.2007.01.032
4. Collaborative Ocular Melanoma Study G (2001) 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* 119: 670-676
5. Eskelin S, Pyrhonen S, Hahka-Kemppinen M, Tuomaala S, Kivela T (2003) A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer* 97: 465-475 DOI 10.1002/cncr.11113
6. 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 (2009) Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 127: 989-998 DOI 10.1001/archophthalmol.2009.208
7. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jockel KH, Becher R (1996) Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 347: 1222-1225 DOI 10.1016/s0140-6736(96)90736-9
8. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Lawson BM, Landy JE, Badami AU, Sivalingam MD, Hauschild AJ, House RJ, Daitch ZE, Mashayekhi A, Shields JA, Ganguly A (2017) Personalized Prognosis of Uveal Melanoma Based on Cytogenetic Profile in 1059 Patients over an 8-Year Period: The 2017 Harry S. Gradle Lecture. *Ophthalmology* 124: 1523-1531 DOI 10.1016/j.ophtha.2017.04.003
9. Van Raamsdonk CD, Bezroukove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, Simpson EM, Barsh GS, Bastian BC (2009) Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 457: 599-602 DOI 10.1038/nature07586
10. Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, Hess JM, Uzunangelov V, Walter V, Danilova L, Lichtenberg TM, Kucherlapati M, Kimes PK, Tang M, Penson A, Babur O, Akbani R, Bristow CA, Hoadley KA, Iype L, Chang MT, Network TR, Cherniack AD, Benz C, Mills GB, Verhaak RGW, Griewank KG, Felau I, Zenklusen JC, Gershenwald JE, Schoenfield L, Lazar AJ, Abdel-Rahman MH, Roman-Roman S, Stern MH, Cebulla CM, Williams MD, Jager MJ, Coupland SE, Esmaeli B, Kandoth C, Woodman SE (2017) Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell* 32: 204-220 e215 DOI 10.1016/j.ccell.2017.07.003
11. Johnson DB, Roszik J, Shoushtari AN, Eroglu Z, Balko JM, Higham C, Puzanov I, Patel SP, Sosman JA, Woodman SE (2016) Comparative analysis of the GNAQ, GNA11, SF3B1, and EIF1AX driver mutations in melanoma and across the cancer spectrum. *Pigment Cell Melanoma Res* 29: 470-473 DOI 10.1111/pcmr.12482
12. Moore AR, Ceraudo E, Sher JJ, Guan Y, Shoushtari AN, Chang MT, Zhang JQ, Walczak EG, Kazmi MA, Taylor BS, Huber T, Chi P, Sakmar TP, Chen Y (2016) Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor CYSLTR2 in uveal melanoma. *Nat Genet* 48: 675-680 DOI 10.1038/ng.3549
13. Johansson P, Aoude LG, Wadt K, Glasson WJ, Warriar SK, Hewitt AW, Kiilgaard JF, Heegaard S, Isaacs T, Franchina M, Ingvar C, Vermeulen T, Whitehead KJ, Schmidt CW, Palmer JM, Symmons J, Gerdes AM, Jonsson G, Hayward NK (2016) Deep sequencing of uveal melanoma identifies a recurrent mutation in PLCB4. *Oncotarget* 7: 4624-4631 DOI 10.18632/oncotarget.6614

14. Vader MJC, Madigan MC, Versluis M, Suleiman HM, Gezgin G, Gruis NA, Out-Luiting JJ, Bergman W, Verdijk RM, Jager MJ, van der Velden PA (2017) GNAQ and GNA11 mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi. *Br J Cancer* 117: 884-887 DOI 10.1038/bjc.2017.259
15. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, Obenauf AC, Wackernagel W, Green G, Bouvier N, Sozen MM, Baimukanova G, Roy R, Heguy A, Dolgalev I, Khanin R, Busam K, Speicher MR, O'Brien J, Bastian BC (2010) Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 363: 2191-2199 DOI 10.1056/NEJMoa1000584
16. Shain AH, Bagger MM, Yu R, Chang D, Liu S, Vemula S, Weier JF, Wadt K, Heegaard S, Bastian BC, Kiilgaard JF (2019) The genetic evolution of metastatic uveal melanoma. *Nat Genet* 51: 1123-1130 DOI 10.1038/s41588-019-0440-9
17. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, Council ML, Matatall KA, Helms C, Bowcock AM (2010) Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 330: 1410-1413 DOI 10.1126/science.1194472
18. Yavuzigitoglu S, Koopmans AE, Verdijk RM, Vaarwater J, Eussen B, van Bodegom A, Paridaens D, Kilic E, de Klein A, Rotterdam Ocular Melanoma Study G (2016) Uveal Melanomas with SF3B1 Mutations: A Distinct Subclass Associated with Late-Onset Metastases. *Ophthalmology* 123: 1118-1128 DOI 10.1016/j.ophtha.2016.01.023
19. Martin M, Masshofer L, Temming P, Rahmann S, Metz C, Bornfeld N, van de Nes J, Klein-Hitpass L, Hinnebusch AG, Horsthemke B, Lohmann DR, Zeschnigk M (2013) Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet* 45: 933-936 DOI 10.1038/ng.2674
20. Smit KN, Jager MJ, de Klein A, Kili E (2020) Uveal melanoma: Towards a molecular understanding. *Prog Retin Eye Res* 75: 100800 DOI 10.1016/j.preteyeres.2019.100800
21. Pagiatakis C, Musolino E, Gornati R, Bernardini G, Papait R (2021) Epigenetics of aging and disease: a brief overview. *Aging Clin Exp Res* 33: 737-745 DOI 10.1007/s40520-019-01430-0
22. Salamon I, Sacconi Jotti G, Condorelli G (2018) The long noncoding RNA landscape in cardiovascular disease: a brief update. *Curr Opin Cardiol* 33: 282-289 DOI 10.1097/HCO.0000000000000507
23. Stark MS, Gray ES, Isaacs T, Chen FK, Millward M, McEvoy A, Zaenker P, Ziman M, Soyer HP, Glasson WJ, Warrier SK, Stark AL, Rolfe OJ, Palmer JM, Hayward NK (2019) A Panel of Circulating MicroRNAs Detects Uveal Melanoma With High Precision. *Transl Vis Sci Technol* 8: 12 DOI 10.1167/tvst.8.6.12
24. Piaggio F, Tozzo V, Bernardi C, Croce M, Puzone R, Viaggi S, Patrone S, Barla A, Coviello D, Jager MJ, van der Velden PA, Zeschnigk M, Cangelosi D, Eva A, Pfeffer U, Amaro A (2019) Secondary Somatic Mutations in G-Protein-Related Pathways and Mutation Signatures in Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)* 11 DOI 10.3390/cancers11111688
25. Chau C, van Doorn R, van Poppel NM, van der Stoep N, Mensenkamp AR, Sijmons RH, van Paassen BW, van den Ouweland AMW, Naus NC, van der Hout AH, Potjer TP, Bleeker FE, Wevers MR, van Hest LP, Jongmans MCJ, Marinkovic M, Bleeker JC, Jager MJ, Luyten GPM, Nielsen M (2019) Families with BAP1-Tumor Predisposition Syndrome in The Netherlands: Path to Identification and a Proposal for Genetic Screening Guidelines. *Cancers (Basel)* 11 DOI 10.3390/cancers11081114
26. Shields CL, Demirci H, Materin MA, Marr BP, Mashayekhi A, Shields JA (2004) Clinical factors in the identification of small choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol* 39: 351-357 DOI 10.1016/s0008-4182(04)80005-x
27. Shields CL, Manalac J, Das C, Ferguson K, Shields JA (2014) Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol* 25: 177-185 DOI 10.1097/ICU.0000000000000041
28. Gunduz K, Pulido JS, Bakri SJ, Petit-Fond E (2007) Fundus autofluorescence in choroidal melanocytic lesions. *Retina* 27: 681-687 DOI 10.1097/IAE.0b013e31812565d2

29. Materin MA, Raducu R, Bianciotto C, Shields CL (2010) Fundus autofluorescence and optical coherence tomography findings in choroidal melanocytic lesions. *Middle East Afr J Ophthalmol* 17: 201-206 DOI 10.4103/0974-9233.65489
30. Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, Yu MD, Di Nicola M, Williams BK, Jr., Lucio-Alvarez JA, Ang SM, Maloney S, Welch RJ, Shields JA (2019) CHOROIDAL NEVUS IMAGING FEATURES IN 3,806 CASES AND RISK FACTORS FOR TRANSFORMATION INTO MELANOMA IN 2,355 CASES: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina* 39: 1840-1851 DOI 10.1097/IAE.0000000000002440
31. Shields JA, Shields CL, Donoso LA (1991) Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 36: 161-195 DOI 10.1016/0039-6257(91)90001-v
32. Eide N, Walaas L (2009) Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review. *Acta Ophthalmol* 87: 588-601 DOI 10.1111/j.1755-3768.2009.01637.x
33. Grixti A, Angi M, Damato BE, Jmor F, Konstantinidis L, Groenewald C, Heimann H (2014) Vitreoretinal surgery for complications of choroidal tumor biopsy. *Ophthalmology* 121: 2482-2488 DOI 10.1016/j.ophtha.2014.06.029
34. Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, Fenwick S, Kirkpatrick L, Li O, Marshall E, McGuirk K, Ottensmeier C, Pearce N, Salvi S, Stedman B, Szlosarek P, Turnbull N, United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working G (2015) Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer* 51: 2404-2412 DOI 10.1016/j.ejca.2015.07.013
35. Pe'er J (2012) Ruthenium-106 brachytherapy. *Dev Ophthalmol* 49: 27-40 DOI 10.1159/000328254
36. Collaborative Ocular Melanoma Study G (2006) The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 124: 1684-1693 DOI 10.1001/archophth.124.12.1684
37. Goitein M, Miller T (1983) Planning proton therapy of the eye. *Med Phys* 10: 275-283 DOI 10.1118/1.595258
38. Heufelder J, Cordini D, Fuchs H, Heese J, Homeyer H, Kluge H, Morgenstern H, Hocht S, Nausner M, Bechrakis NE, Hinkelbein W, Foerster MH (2004) [Five years of proton therapy of eye neoplasms at the Hahn-Meitner Institute, Berlin]. *Z Med Phys* 14: 64-71 DOI 10.1078/0939-3889-00190
39. Lommatzsch PK (1986) Results after beta-irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanomas: 20 years' experience. *Br J Ophthalmol* 70: 844-851
40. Puusaari I, Heikkonen J, Kivela T (2004) Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 111: 1768-1777 DOI 10.1016/j.ophtha.2004.03.027
41. Riechardt AI, Pilger D, Cordini D, Seibel I, Gundlach E, Hager A, Jousseaume AM (2017) Neovascular glaucoma after proton beam therapy of choroidal melanoma: incidence and risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255: 2263-2269 DOI 10.1007/s00417-017-3737-3
42. Eibl-Lindner K, Furweger C, Nentwich M, Foerster P, Wowra B, Schaller U, Muacevic A (2016) Robotic radiosurgery for the treatment of medium and large uveal melanoma. *Melanoma Res* 26: 51-57 DOI 10.1097/CMR.0000000000000199
43. Muller HK, Lund OE, Sollner F, Seidel G (1966) [The operative treatment of tumors of the chamber angle and ciliary body]. *Doc Ophthalmol* 20: 500-518
44. Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'Hermies F, Schlienger P, Mammar H, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Desblancs C, Mazal A, Asselain B (2001) Intraocular inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma. *The British Journal of Ophthalmology* 85: 1305-1308 DOI 10.1136/bjo.85.11.1305
45. Kivela T, Puusaari I, Damato B (2003) Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control study. *Ophthalmology* 110: 2235-2244 DOI 10.1016/j.ophtha.2003.02.001

46. Willerding GD, Cordini D, Moser L, Krause L, Foerster MH, Bechrakis NE (2015) Neoadjuvant proton beam irradiation followed by transscleral resection of uveal melanoma in 106 cases. *British Journal of Ophthalmology* DOI 10.1136/bjophthalmol-2015-307095
47. Rantala ES, Hernberg M, Kivela TT (2019) Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 29: 561-568 DOI 10.1097/CMR.0000000000000575
48. Wessely A, Steeb T, Erdmann M, Heinzerling L, Vera J, Schlaak M, Berking C, Heppt MV (2020) The Role of Immune Checkpoint Blockade in Uveal Melanoma. *Int J Mol Sci* 21 DOI 10.3390/ijms21030879
49. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, Sullivan RJ, Ochsenreither S, Dummer R, Kirkwood JM, Joshua AM, Sacco JJ, Shoushtari AN, Orloff M, Piulats JM, Milhem M, Salama AKS, Curti B, Demidov L, Gastaud L, Mauch C, Yushak M, Carvajal RD, Hamid O, Abdullah SE, Holland C, Goodall H, Piperno-Neumann S, Investigators IM- (2021) Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 385: 1196-1206 DOI 10.1056/NEJMoa2103485
50. Damato B, Groenewald CP, McGalliard JN, Wong D (2002) Rhegmatogenous retinal detachment after transscleral local resection of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 109: 2137-2143
51. Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, Krause L, Wachtlin J, Stroux A, Foerster MH (2010) Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *British Journal of Ophthalmology* 94: 460-466 DOI 10.1136/bjo.2009.162487
52. Marnitz S, Cordini D, Bendl R, Lemke AJ, Heufelder J, Simiantonakis I, Kluge H, Bechrakis NE, Foerster MH, Hinkelbein W (2006) Proton therapy of uveal melanomas: intercomparison of MRI-based and conventional treatment planning. *Strahlenther Onkol* 182: 395-399 DOI 10.1007/s00066-006-1512-1
53. Weber DC, Ares C, Lomax AJ, Kurtz JM (2006) Radiation therapy planning with photons and protons for early and advanced breast cancer: an overview. *Radiat Oncol* 1: 22 DOI 10.1186/1748-717X-1-22
54. Damato BE (2012) Local resection of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 49: 66-80 DOI 10.1159/000328261
55. Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, Krause L, Wachtlin J, Stroux A, Foerster MH (2010) Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol* 94: 460-466 DOI 10.1136/bjo.2009.162487
56. Harbour JW, Char DH, Kroll S, Quivey JM, Castro J (1997) Metastatic risk for distinct patterns of postirradiation local recurrence of posterior uveal melanoma. *Ophthalmology* 104: 1785-1792; discussion 1792-1783 DOI 10.1016/s0161-6420(97)30025-6
57. Ophthalmic Oncology Task F (2016) Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma. *Ophthalmology* 123: 86-91 DOI 10.1016/j.ophtha.2015.09.014
58. Kleineidam M, Guthoff R, Bentzen SM (1993) Rates of local control, metastasis, and overall survival in patients with posterior uveal melanomas treated with ruthenium-106 plaques. *Radiother Oncol* 28: 148-156 DOI 10.1016/0167-8140(93)90007-u
59. Daftari IK, Char DH, Verhey LJ, Castro JR, Petti PL, Meecham WJ, Kroll S, Blakely EA (1997) Anterior segment sparing to reduce charged particle radiotherapy complications in uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 997-1010
60. Kivelä T, Puusaari I, Damato B (2003) Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: A matched case-control study. *Ophthalmology* 110: 2235-2244 DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.02.001>
61. Willerding GD, Cordini D, Moser L, Krause L, Foerster MH, Bechrakis NE (2016) Neoadjuvant proton beam irradiation followed by transscleral resection of uveal melanoma in 106 cases. *Br J Ophthalmol* 100: 463-467 DOI 10.1136/bjophthalmol-2015-307095
62. Charitoudis G, Schuster R, Jousen AM, Keilholz U, Bechrakis NE (2016) Detection of tumour cells in the bloodstream of patients with uveal melanoma: influence of surgical manipulation on the

- dissemination of tumour cells in the bloodstream. *Br J Ophthalmol* 100: 468-472 DOI 10.1136/bjophthalmol-2015-306955
63. Seibel I, Cordini D, Rehak M, Hager A, Riechardt AI, Boker A, Heufelder J, Weber A, Gollrad J, Besserer A, Jousseaume AM (2015) Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome. *Am J Ophthalmol* 160: 628-636 DOI 10.1016/j.ajo.2015.06.017
 64. Seibel I, Riechardt AI, Heufelder J, Cordini D, Jousseaume AM (2017) Adjuvant Ab Interno Tumor Treatment After Proton Beam Irradiation. *Am J Ophthalmol* 178: 94-100 DOI 10.1016/j.ajo.2017.03.027
 65. Valsecchi ME, Orloff M, Sato R, Chervoneva I, Shields CL, Shields JA, Mastrangelo MJ, Sato T (2018) Adjuvant Sunitinib in High-Risk Patients with Uveal Melanoma: Comparison with Institutional Controls. *Ophthalmology* 125: 210-217 DOI 10.1016/j.ophtha.2017.08.017

4. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Böker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Behandlung großer Aderhautmelanome mittels transskleraler Resektion: Vergleich der Kombination mit adjuvanter Brachytherapie oder neoadjuvanter Protonenbestrahlung“ beziehungsweise im Englischen „Treatment of large uveal melanoma with transscleral resection: Comparing a combination with adjuvant ruthenium brachytherapy or neoadjuvant proton beam therapy“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

5. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

In der vorliegenden Publikation handelt es sich um eine geteilte Erstautorenschaft zwischen Herrn Dr. Daniel Pilger und Herrn Alexander Böker:

Boker A, Pilger D, Cordini D, Seibel I, Riechardt AI, Jousen AM, Bechrakis NE, Neoadjuvant proton beam irradiation vs. adjuvant ruthenium brachytherapy in transscleral resection of uveal melanoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, September 2018 (DOI 10.1007/s00417-018-4032-7)

Beitrag im Einzelnen für Alexander Böker:

Ich habe zusammen mit Frau Professor Jousen und Herr Professor Bechrakis das Konzept und die Untersuchungsziele der vorliegenden Studie ausgearbeitet. Ferner habe ich die Daten, auf deren Grundlage die oben genannte Studie entstanden ist, zusammengestellt. Zusammen mit Herrn Dr. Pilger haben wir uns über die Wahl der statistischen Methodik beraten. Auf diese Arbeit gehen die Tabellen 1,2 und 3 zurück.

Außerdem verfasste ich die Abschnitte Einleitung, Diskussion und Material und Methoden der Originalarbeit, abgesehen vom Abschnitt über die statistischen Methoden.

Beitrag im Einzelnen für Dr. Daniel Pilger:

Beratung über die Wahl der statistischen Methodik und Durchführung der Berechnung. Schreiben des Abschnitts Statistik in Material und Methoden sowie des Ergebnisteils. Aus diesen Arbeiten sind die Abbildungen 1,2 und 3 hervorgegangen.

Professor Dr. med. Antonia M. Jousen (betreuende Hochschullehrerin)

Alexander Böker (Doktorand)

Dr. med. Daniel Pilger (zweiter Erstautor)

6. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"OPHTHALMOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 59 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH	5,926	11.653	0.010480
2	OPHTHALMOLOGY	37,957	7.479	0.058310
3	JAMA Ophthalmology	4,063	6.669	0.020240
4	Ocular Surface	1,978	5.530	0.002880
5	Annual Review of Vision Science	227	5.140	0.001660
6	AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	25,234	4.795	0.031820
7	RETINA-THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES	10,237	4.013	0.019810
8	SURVEY OF OPHTHALMOLOGY	5,468	3.764	0.004670
9	INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE	52,637	3.388	0.073210
10	BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	19,828	3.384	0.024350
11	OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION	1,893	3.348	0.002880
12	ACTA OPHTHALMOLOGICA	7,839	3.324	0.012990
13	CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	3,090	3.217	0.005490
14	EXPERIMENTAL EYE RESEARCH	11,514	3.152	0.015040
15	JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY	13,221	2.680	0.016490
16	JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY	4,242	2.649	0.007450
17	CURRENT OPINION IN OPHTHALMOLOGY	3,199	2.533	0.005340
18	EYE	8,628	2.478	0.011900
19	CORNEA	9,988	2.464	0.013310
20	DOCUMENTA OPHTHALMOLOGICA	1,692	2.362	0.001910
21	JOURNAL OF VISION	8,983	2.266	0.016960
22	OPHTHALMIC AND PHYSIOLOGICAL OPTICS	2,606	2.262	0.003500

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	OPHTHALMIC AND PHYSIOLOGICAL OPTICS	2,606	2.262	0.003500
23	GRAEFES ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	7,862	2.249	0.012570
24	MOLECULAR VISION	6,603	2.219	0.008570
25	Translational Vision Science & Technology	554	2.193	0.002480
26	JOURNAL OF NEURO-OPHTHALMOLOGY	1,684	2.152	0.002910
27	CURRENT EYE RESEARCH	4,981	2.120	0.006720
28	VISION RESEARCH	15,754	2.069	0.010430
29	VISUAL NEUROSCIENCE	2,429	1.927	0.001860
30	JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	2,228	1.921	0.003710
31	EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	2,473	1.897	0.003790
32	Contact Lens & Anterior Eye	1,273	1.865	0.002220
33	OPHTHALMIC RESEARCH	1,493	1.826	0.002050
34	Eye & Contact Lens-Science and Clinical Practice	1,567	1.813	0.002360
35	JAPANESE JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	2,212	1.775	0.002830
36	BMC Ophthalmology	1,665	1.770	0.005070
37	JOURNAL OF GLAUCOMA	4,210	1.742	0.006420
38	Journal of Ophthalmology	1,928	1.680	0.006250
39	OPHTHALMOLOGICA	2,093	1.605	0.002620
40	OPHTHALMIC GENETICS	778	1.574	0.001660
41	Seminars in Ophthalmology	1,125	1.534	0.002160
42	Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging Retina	2,621	1.511	0.004460
43	OPTOMETRY AND VISION SCIENCE	5,601	1.499	0.007540
44	PERCEPTION	5,060	1.371	0.003170
45	Clinical and Experimental Optometry	1,341	1.335	0.002070

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
45	INTERNATIONAL OPHTHALMOLOGY	1,808	1.335	0.002780
47	CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY- JOURNAL CANADIEN D OPHTALMOLOGIE	1,882	1.314	0.002710
48	OPHTHALMIC EPIDEMIOLOGY	1,493	1.297	0.002490
49	OPHTHALMIC PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	2,760	1.283	0.002980
50	International Journal of Ophthalmology	1,351	1.166	0.003980
51	ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA	900	1.026	0.001700
52	JOURNAL OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY & STRABISMUS	1,302	0.979	0.001230
53	INDIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	2,371	0.961	0.003520
54	JOURNAL OF AAPOS	2,408	0.916	0.004000
55	Cutaneous and Ocular Toxicology	558	0.888	0.001100
56	KLINISCHE MONATSBLATTER FUR AUGENHEILKUNDE	1,574	0.882	0.001220
57	Journal of Eye Movement Research	278	0.852	0.000570
58	OPHTHALMOLOGE	1,236	0.842	0.001080
59	JOURNAL FRANCAIS D OPHTALMOLOGIE	1,041	0.636	0.001120

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

7. Druckexemplar der Publikation

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology (2018) 256:1767–1775
https://doi.org/10.1007/s00417-018-4032-7

ONCOLOGY



Neoadjuvant proton beam irradiation vs. adjuvant ruthenium brachytherapy in transscleral resection of uveal melanoma

Alexander Böker¹ · Daniel Pilger¹ · Dino Cordini^{1,2} · Ira Seibel¹ · Aline I. Riechardt¹ · Antonia M. Jousseaume¹ · Nikolaos E. Bechrakis³

Received: 5 March 2018 / Revised: 26 May 2018 / Accepted: 31 May 2018 / Published online: 16 June 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Background Uveal melanoma is the most common primary ocular malignancy in adults in the USA and Europe. The optimal treatment of large uveal melanoma is still under debate. Radiation therapy has its limitation due its eye-threatening secondary complications and is therefore often combined with surgical excision of the tumor.

Methods In a retrospective interventional review, we evaluated in total 242 patients with uveal melanoma that underwent transscleral tumor resection with a predefined protocol, either with adjuvant ruthenium brachytherapy (Ru-106 group, n 136), or with neoadjuvant proton beam therapy (PBT group, n 106). Kaplan-Meier estimates with log-rank test were used to show survival curves and a multivariable Cox regression model was used to calculate adjusted rate ratios.

Results Local tumor recurrence rates after 3 and 5 years were 4% (95% CI 1.2–17.8%) and 9.1% (95% CI 2.9–27.3%), respectively, in the PBT group and 24.6% (95% CI 15.8–37.1%) and 27.5 (95% CI 17.8–41.1%), respectively, in the Ru-106 group. This leads to an overall recurrence rate almost 4 times higher in the Ru-106 group compared to the PBT group. After adjusting for the a priori confounders and the tumor distance to optic disc and ciliary body infiltration, the adjusted risk of tumor recurrence was 8 times (RR 7.69 (2.22–26.06), $p < 0.001$) higher in the Ru-106 group as compared to the PBT group. Three- and 5-year metastatic rates were 23.2% (95% CI 5.6–37.1%) and 31.8% (95% CI 20.7–46.8%), respectively, in the PBT group and 13.2% (95% CI 6.8–24.9%) and 30.3% (95% CI 18.3–47.5%), respectively, in the Ru-106 group. There was no statistically significant difference in the overall metastasis rate between the two groups even after adjusting for possible confounders.

Conclusion Transscleral resection of large uveal melanomas combined with neoadjuvant proton beam therapy leads to a lower local tumor recurrence rate compared to transscleral tumor resection with adjuvant ruthenium brachytherapy. There was no statistically significant difference in the occurrence of rubeosis iridis, neovascular glaucoma, and in the need for enucleation later on.

Keywords Uveal melanoma · Neoadjuvant proton beam radiotherapy · Adjuvant ruthenium brachytherapy · Transscleral resection

Alexander Böker and Daniel Pilger contributed equally to this work.

✉ Alexander Böker
Alexander.Boeker@charite.de

¹ Department of Ophthalmology, Campus Benjamin Franklin and Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany

² Lise-Meitner-Campus, Berlinprotonen at the Helmholtz-Zentrum Berlin, Berlin, Germany

³ Department of Ophthalmology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

Introduction

Uveal melanoma is the most common primary ocular malignancy in adults in the USA and Europe. The optimal treatment of large uveal melanoma is still a topic of controversy. The prospective randomized Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) showed that there is no difference in survival between eye-conserving treatment with I-125 brachytherapy and enucleation (COMS Study Group) [1].

Eye-conserving treatment largely consists of radiation therapy with Ru-106, I-125, or proton beam radiotherapy (PBT). These treatments, however, have practical limitations: radiation with Ru-106 brachytherapy is limited to a tumor with a thickness less than 7 mm, I-125 increases the risk of secondary changes throughout the eye [2, 3], and PBT is associated with eye-threatening secondary changes when used on large uveal

Springer

melanomas if not combined with surgical excision of the tumor tissue [4–6]. So far, the decision on how to treat uveal melanomas has largely been based on these practical limitations.

Surgical tumor resection techniques were developed by Stallard and Müller in the 1950s [7, 8]. Later, these surgical treatment approaches were used to overcome some of the limitations of radiotherapy that had emerged in the meantime. The approach in combining excision surgery and adjuvant radiotherapy primarily aimed in reducing the incidence of tumor recurrence. Adjuvant ruthenium brachytherapy has shown to reduce the risk of local recurrence after transscleral resection [9, 10]. Kivela et al. reported in a case-control study a local recurrence rate of about 35% for solitary TSR in contrast to 15% if combined with a 20-mm ruthenium plaque [11]. Neoadjuvant proton beam irradiation has been found to reduce further the probability of local tumor recurrence [12].

In this study, we analyzed data on 242 patients with large uveal melanomas that had been treated with transscleral resection. Patients were treated with TSR and either adjuvant ruthenium brachytherapy or neoadjuvant proton beam therapy and followed up for up to 10 years. We compared local tumor recurrence rates and metastasis rates between both treatment arms to explore if the different treatments affected local and metastatic tumor control.

Patients and methods

This study was in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional review board of the Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. In a retrospective interventional chart review, we evaluated in total 242 patients from whom 136 patients that were treated by TSR and adjuvant ruthenium brachytherapy (Ru-106 group) and 106 patients who were treated with neoadjuvant proton beam therapy (PBT group) and subsequent TSR. All patients were submitted to TSR under systemic hypotension as described below.

Patients with adjuvant Ru-106 were treated between September 1993 and August 2004. After 2004, Ru-106 brachytherapy was replaced by neoadjuvant proton beam therapy prior to TSR.

Preoperative assessment and eligibility criteria

All patients underwent a complete ophthalmological examination. On this occasion, an ultrasound examination was performed and the largest basal tumor diameter (LBD), tumor thickness, and the distances from the posterior tumor margin to the optic disc (TDO) and fovea (TDF) were measured. Infiltration of the ciliary body was verified by

transillumination. Inclusion criteria for TSR were a minimum tumor thickness of 7.0 mm irrespective of ciliary body or anterior chamber invasion, the posterior tumor margin reaching no closer than 3 mm to the optic disc and/or fovea, and a LBD of < 23 mm. Anterior chamber involvement was no exclusion criteria.

Only patients with a preoperative visual acuity greater than 0.05, irrespective of the status of the fellow eye, were offered this procedure.

To identify possible unknown risks for the systemic hypotension during surgery, all patients underwent a medical check-up. This included 24-h blood pressure monitoring, a 24-h electrocardiogram (ECG), a general neurological examination, an electroencephalogram (EEG), and a Doppler ultrasound examination of the external carotid arteries to exclude any clinically relevant stenosis. Additionally, abdominal ultrasound was performed to rule out liver metastasis.

Surgical techniques

Transscleral excision was performed under systemic arterial hypotension as previously described by Foulds [13, 14] and others [15] with modifications [9, 16]. In short, after demarcation of the peripheral tumor borders by transillumination, the sclera was dissected in a lamellar manner, maintaining a scleral flap of more than 90% thickness. Thereafter, the IOP was lowered by a partial one port vitrectomy and the suprachoroidal space was opened with blunt scissors avoiding injury of the choroid. The tumor was gently excised by choroidectomy, avoiding injury to the retina and the scleral flap sutured back. After the resection, in most cases, a SF₆ gas bubble was injected in the vitreous cavity to avoid postsurgical hypotony and excessive bleeding.

Irradiation

In the Ru-106 group, a 20.0-mm Ru-106 plaque (CCB; BEBIG, Berlin, Germany) was placed on the excision bed directly after tumor excision. The prescription point for plaque dosimetry was defined in all cases as the apex of an imaginary 5.0-mm thick tumor receiving 100 Gray. The mean scleral dose for this adjuvant brachytherapy was 470 Gray, ranging between 400 and 500 Gray.

In contrary, the PBT group was irradiated prior to TSR in a neoadjuvant fashion. For this purpose, four tantalum rings were placed at the sclera under general or local anesthesia. In 94 patients, treatment planning was performed based on orbital MRI with the OCTOPUS software [17, 18] and then checked by tumor delineation in fundus photography and ultrasound measurements of the tumor and the tantalum rings. In the rest of the group, the eye model was developed on computer tomography scans and the target volume was calculated

Table 1 Baseline characteristics of 140 matched patients separated by treatment arm

	TSR + PBT	TSR + Ru106	p-value
Sex			
Female	37 (52.9)	42 (60.0)	0.394
Male	33 (47.1)	28 (40.0)	
Age in years			
<50	20 (28.6)	26 (37.1)	0.281
≥50	50 (71.4)	44 (62.9)	
Mean (SD)	57 (12)	50 (12)	
LBD			
< 16mm	34 (48.5)	37 (52.9)	0.612
≥ 16mm	36 (51.6)	33 (47.1)	
Mean (SD)	15.9 (2.6)	15.7 (2.6)	
TDO*			
< 10mm	67 (95.7)	57 (87.7)	0.089
≥ 10mm	3 (4.3)	8 (12.3)	
Mean (SD)	9.3 (4.5)	9.6 (3.9)	
TDF **			
< 10mm	38 (54.3)	26 (48.1)	0.498
≥ 10mm	32(45.7)	28 (51.9)	
Mean (SD)	9.1 (4.8)	9.7 (4.5)	
Histological type			
Spindle cell	33 (47.1)	33 (47.1)	
Epitheloid	37 (52.9)	37 (52.9)	
Mixed	0 (0)	0 (0)	
Retinal detachment			
No	56 (80.0)	49 (70.0)	0.172
Yes	14 (20.0)	21 (30.0)	
Extra scleral tumor extension			
No	70 (100)	70 (100)	
Yes	0 (0)	0 (0)	
Tumor thickness (mm)			
≤ 9.5	23 (32.9)	21 (30.0)	0.716
> 9.5	47 (67.1)	49 (70.0)	
Mean (SD)	10.4 (1.7)	10.3 (1.8)	
Ciliary body infiltration			
No	13 (19.0)	13 (19.0)	
Yes	57 (81.0)	57 (81.0)	

Missing observations in *, **6

based on intraoperative measurements of the tantalum clips to the tumor. With these results, the treatment plan was calculated with the EYEPLAN software [19].

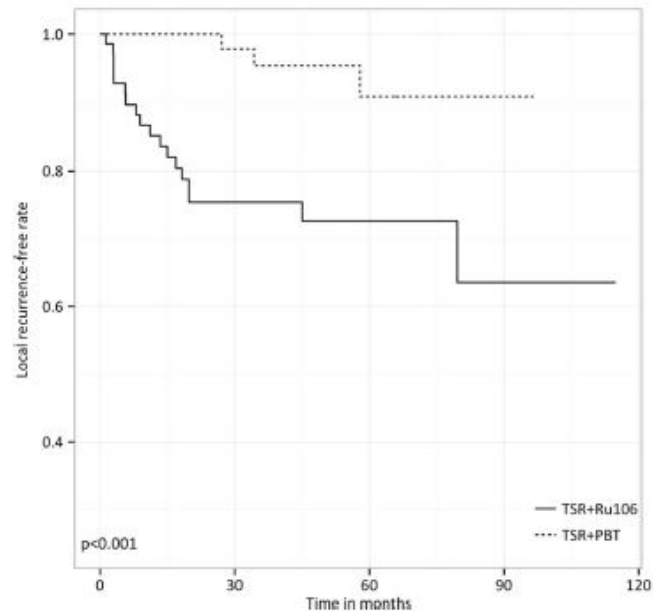
The dose was planned to reach 50% of the prescribed dose of 54.5 Gray in a distance of 2.5 mm around the defined outlines of the clinical target volume. This margin was chosen due to the degree of uncertainty in positioning the patient, the penetration depth of the proton beam, and laterally to compensate for the penumbra of the collimator adjusting the proton beam. The relative radiobiological effectiveness of 1 Gray translates into 1.1 Cobalt Gray Equivalent (CGE) [20]. The total dose of 54.5 Gray was divided into four sessions of 15 CGE each.

Postoperative assessment

The first follow-up examination was set to be 1 month after TSR, with a range from a few days to 6 months. In the first 2 years of follow up, examinations were performed every 3–12 months. In the period until 5 years after the initial treatment, patients were seen every 6–12 months. Thereafter, the intervals between examinations ranged from 6 to 24 months depending on the need to treat secondary changes.

Significant areas of pigmented tumor that did not resolve spontaneously in the first 3 months were considered to be residual tumor. Tumor recurrence was defined as any increasing pigmented intraocular lesion or progressive residual tumor

Fig. 1 Local recurrence-free rate with log-rank test; overall and stratified by larger basal tumor diameter



that was not treated in the first 3 months after operation. Residual tumors that did not resolve over time and recurrent tumors received additional treatment. This could either be treatment intended to retain the eye including photocoagulation, transpupillary thermotherapy (TTT), additional Ru-106 plaque brachytherapy (in the Ru-106 group), and external beam radiotherapy or enucleation and exenteration.

All patients were advised to undergo liver ultrasound every 3–6 months for detection of metastasis.

Postoperative complications such as vitreous or subretinal hemorrhages, extended retinal detachments, and radiotherapy-induced proliferative retinopathies were treated conventionally by vitreoretinal surgery (buckling procedures and/or pars plana vitrectomy) and photocoagulation. Secondary cataract was removed with phacoemulsification and an intraocular lens was implanted. For eyes which developed phthisis, enucleation was offered to the patient.

Statistical methods

Data was entered into a database and checked for data entry errors using frequency checks. Continuous variables were categorized according to predefined values (REF). Missing data was excluded from the analysis. To achieve comparable groups, we matched with a 10% error margin on LBD size and tumor height as well as absolutely tumor cell type.

The study windows were synchronized to a 10-year follow-up period starting the day of diagnosis. To model the

relationship between treatment arms and local tumor recurrence as well as treatment arm and metastatic rate, we used a Cox proportional hazard, after exploring the proportional hazard assumption. For the analysis of metastasis, tumor recurrence was modeled as a time-dependent variable.

The model building process started by exploring the relative distribution of possible confounders (except for the matching variables) between treatment arms using two by two tables and a chi square test. We then calculate the crude local tumor recurrence and metastasis rate and the respective rate ratios. The crude rate ratios were adjusted by each possible confounding variable using the Mantel-Haenszel methods. Variables that changed the crude rate ratio by approximately 10% were identified as confounders. The test for homogeneity of stratum-specific rate ratios was observed to identify effect modification.

All confounding variables, including the a priori confounders age and sex, were entered into a multivariable Cox regression model to calculate adjusted rate ratios and 95% confidence intervals. Variables were entered in a stepwise forward manner starting with the strongest confounders. Interaction terms were fitted for variables with a possible effect modification and tested using a Wald test. Stratum-specific rate ratios were presented where appropriate. Kaplan-Meier estimates with log-rank test were used to show survival curves.

Data on visual acuity was plotted using boxplots and analyzed using the Mann-Whitney *U* test or Wilcoxon signed

Table 2 Tumor recurrence in 140 matched patients treated at the Charité from 1993 until 2010

	n/N	10-year rate in % (95% CI)	Adjusted hazard ratio (95% CI)	p value
TSR + PBT	3/70	9.1 (2.8–27.3)	1	0.001
TSR + Ru-106	18/70	36.5 (20.7–59.1)	7.69 (2.22–26.06)	
Sex				
Female	8/79	13 (4.5–25.5)	1	0.171
Male	13/61	32.5 (17.8–54.4)	1.88 (0.75–4.66)	
Age				
<50	7/46	16.3 (8.1–23.3)	1	0.447
≥50	14/94	30.1 (14.8–56.8)	1.44 (0.51–3.33)	
LBD (mm)				
<16	7/71	15.2 (6.9–31.6)		
≥16	14/69	33.4 (16.4–60.3)		
TDF (mm)				
<10	9/64	16.7 (8.7–28.9)		
≥10	9/60	31.2 (14.2–61.9)		
TDO (mm)				
<10	19/124	20.6 (13.032.37)	1	0.173
≥10	1/11	9.1 (1.3–49.2)	0.24 (0.03–1.86)	
Histological type				
Spindle cell	9/66	19.3 (9.5–36.8)		
Epitheloid	12/74	34.8 (13.7–71.1)		
Retinal detachment				
No	16/105	18.8 (11.7–29.6)		
Yes	5/35	30.1 (11.3–67.7)		
Extra scleral tumor extension				
No	21/140	24.4 (14.0–40.0)		
Tumor thickness (mm)				
≤9.5	7/44	32.1 (13.9–63.1)		
>9.5	14/96	16.9 (10.1–27.2)		
Ciliary body infiltration				
No	3/26	15.9 (5.0–44.4)	1	0.392
Yes	18/114	25.1 (14.1–42.1)	1.73 (0.49–6.11)	

rank test, where appropriate. All statistical analyses were performed using STATA version 12.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA). The survival package in R software (R Core Team, Vienna, Austria) version 2.15.1 was used to generate Kaplan-Meier plots.

Results

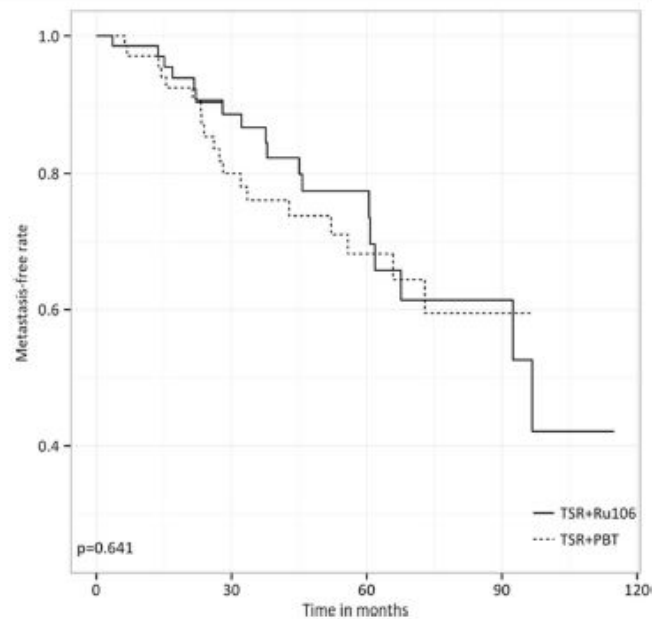
In total, 242 patients were recruited out of which 140 matched pairs were created. The remaining patients were dropped from the analysis. Baseline characteristics are shown in Table 1.

Local tumor control and tumor recurrence

The median follow-up time was 34.4 months (range 0.8–120). A total of 21 tumor recurrences were noted, giving an overall recurrence rate of 24.3% (95% CI 14.0–40.1%). The 3- and 5-year tumor recurrence rate was 14.8% (95% CI 9.5–22.6%) and 18.6% (9% CI 12.0–28.9%), respectively.

In the PBT group, 3- and 5-year recurrence rates were 4% (95% CI 1.2–17.8%) and 9.1% (95% CI 2.9–27.3%), respectively, and 24.6% (95% CI 15.8–37.1%) and 27.5% (95% CI 17.8–41.1%), respectively, in the Ru-106 group. The overall recurrence rate was almost 4 times higher in the Ru-106 group compared to the PBT group (Fig. 1, Table 2.)

Fig. 2 Metastasis-free rate with log-rank test



Besides the a priori confounder age, sex, and tumor cell type, TDO and ciliary body infiltration confounded the association between treatment arm and tumor recurrence. When adjusted for these confounders, the likelihood of tumor recurrence in the Ru-106 group was almost 8 times higher than in the PBT group (Table 2).

Systemic tumor control: tumor-specific survival and metastasis

The median follow-up time was 39.8 months (range 0.8–120). A total of 37 tumor metastasis were noted, giving an overall metastasis rate of 54.4% (95% CI 35.7–75.4%). The 3- and 5-year tumor recurrence rates were 18.5% (95% CI 12.6–26.9%) and 30.1% (9% CI 22.3–41.7%), respectively.

In the PBT group, 3- and 5-year metastasis rates were 23.2% (95% CI 5.6–37.1%) and 31.8% (95% CI 20.7–46.8%), respectively, and 13.2% (95% CI 6.8–24.9%) and 30.3% (95% CI 18.3–47.5%), respectively, in the Ru-106 group. There were no differences in the overall metastasis rate between PBT and Ru-106 groups (Fig. 2, Table 3.)

For the analysis of the adjusted metastasis rate, we identified the same variables as confounders as in the analysis of the recurrence rate. After adjusting for confounding, no differences in the metastasis rate were found between PBT and Ru-106 (Table 3).

Visual acuity

At baseline, visual acuity was similar in both treatment arms (median 0.4 [IQR 0.2–0.7] in PBT versus 0.3 [IQR 0.1–0.7] in Ru-106, $p=0.031$) (Fig. 3). One year post intervention, visual acuity dropped to 0.8 (IQR 0.5–1.3) in the PBT group ($p<0.001$) and to 1.5 (IQR 1–2) in the Ru-106 group ($p<0.001$). Two years post intervention, visual acuity in the PBT group had further worsened (1.2 [IQR 0.8–1.5], $p<0.001$) but improved in the Ru-106 group (0.8 [IQR 0.4–1.2], $p<0.001$). Throughout the rest of the study period, visual acuity was better in the Ru-106 group than in the PBT group although no significant difference was noted beyond 6 years of follow-up (Fig. 3).

Secondary complications

Over the course of the study period, a total 17 eyes were enucleated: 6 (8.5%) in the PBT group and 11 (15.7%) in the Ru-106 group ($p=0.196$). Rubeosis of the iris was seen in 1 (1.4%) and 0 of the patients in the PBT and Ru-106 group ($p=0.316$), respectively. Neovascular glaucoma occurred in 1 (1.4%) of the patients in the PBT group and Ru-106 group.

Table 3 Tumor metastasis in 140 matched patients treated at the Charié from 1993 until 2010

	<i>n/N</i>	10-year rate in % (95% CI)	Adjusted hazard ratio (95% CI)	<i>p</i> value
TSR + PBT	19/70	40.1 (26.6–58.6)	1	0.884
TSR + Ru-106	18/70	56.9 (34.9–80.8)	0.951 (0.48–1.86)	
Local tumor recurrence				
No	29/119	53.3 (29.3–81.3)	1	0.273
Yes	8/21	64.4 (33.7–92.5)	1.65 (0.67–4.04)	
Sex				
Female	21/79	41.5 (27.6–48.8)	1	0.353
Male	16/61	59.7 (33.9–86.4)	0.71 (0.35–1.44)	
Age				
< 50	10/46	34.5 (19.4–56.4)	1	0.124
≥ 50	27/94	67.1 (40.8–90.5)	1.81 (0.85–3.83)	
LBD (mm)				
< 16	20/71	59.8 (30.4–89.9)		
≥ 16	37/69	48.3 (28.5–72.6)		
TDF (mm)				
< 10	12/64	34.6 (19.2–57.2)		
≥ 10	20/60	55.6 (36.2–77.1)		
TDO (mm)				
< 10	33/124	20.6 (13.032.37)	1	0.234
≥ 10	1/11	9.1 (1.3–49.2)	0.41 (0.09–1.77)	
Histological type				
Spindle cell	17/66	56.9 (30.1–86.2)		
Epitheloid	20/74	54.2 (29.7–82.2)		
Retinal detachment				
No	27/105	43.3 (30.6–58.8)		
Yes	10/35	71.5 (32.2–98.3)		
Extra scleral tumor extension				
No	37/140	54.5 (35.7–75.5)		
Tumor thickness (mm)				
≤ 9.5	9/44	42.7 (20.1–74.8)		
> 9.5	28/96	58.3 (34.9–83.2)		
Ciliary body infiltration				
No	6/26	40.1 (18.0–75.3)	1	0.689
Yes	31/114	55.8 (35.7–77.9)	1.21 (0.48–2.96)	

Discussion

Our results show that additional treatment with either neoadjuvant proton beam therapy or adjuvant Ru-106 brachytherapy affects the incidence of local recurrence in patients with large uveal melanoma undergoing transscleral resection.

The results of this study should be interpreted with caution. Our baseline analysis shows considerable difference between the two treatment arms, possibly affecting recurrence and metastasis rates. We addressed the issue by identifying matched pairs for the most important confounders. This matching resulted in comparable groups although some differences remained. It is therefore possible some degree of residual

confounding affected our analysis. Also, it is important to notice that as a result of matching, we had to exclude a considerable number of patients and hence our results are only applicable to the remaining matched pairs.

Another source of bias could have arisen from the different study periods during which patients were recruited and treated. Beyond the new treatment with PBT instead of Ru-106, the treatment and care of large uveal melanomas remained the same over the years.

Considering local tumor recurrence, our data suggest that PBT treatment achieves greater tumor control than Ru-106. This effect increases with the basal tumor diameter. Reasons for the higher risk of local tumor recurrence in the adjuvant Ru-

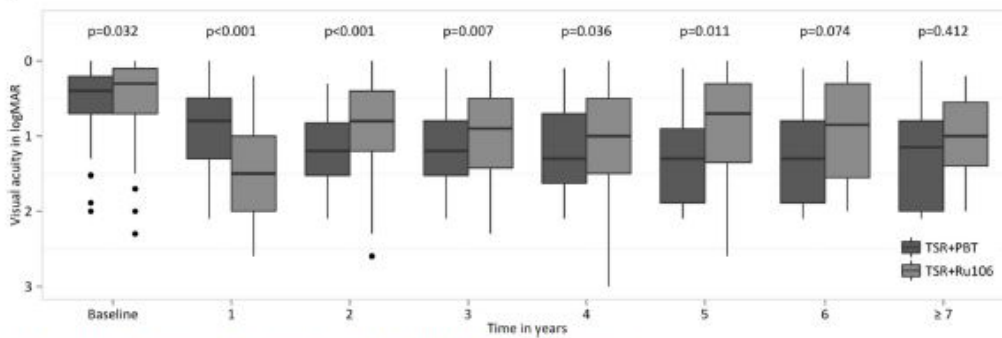


Fig. 3 Visual acuity comparing patients treated with PBT and Ru-106 during follow-up period

106 group could be that in some cases the tumor margins might not be entirely covered with an adequate safety margin by the ruthenium plaque. Damato already expressed a preference for a 25-mm ruthenium plaque to add a wider field of radiation [21] in tumors with a large basal diameter. We preferred to address this issue by switching to neoadjuvant proton beam irradiation before performing transscleral resection after 2004.

It is crucial to consider that failing to locally control the tumor may increase the risk of metastasis. A recent study in patients with uveal melanoma could show that local recurrence increases the risk of metastasis [9, 22]. This present study is in accordance with these findings.

Besides local and metastatic tumor control, secondary complications are important to consider in the treatment of uveal melanoma. PBT therapy is known for its complications such as “toxic tumor syndrome” [21, 23]. Our findings show no higher rate of secondary complications as rubeosis iridis and neovascular glaucoma. Toxic tumor syndrome is described to take place between 1 and 2.5 years after treatment [24]. In our study, the tumors on the PBT group were excised shortly after radiation and therefore prior to the toxic tumor mass being able to develop those secondary changes. There were also no differences with regard to eye retention between the adjuvant ruthenium and neoadjuvant proton beam treatment groups.

Nevertheless, the rate of secondary complications in patients with large uveal melanoma treated only by irradiation without resection of the tumor is significantly higher [11]. TSR is therefore an adequate means to overcome practical limitations of different radiotherapy options. By introducing neoadjuvant radiotherapy, it was possible to reduce significantly the incidence of local tumor recurrence without a higher rate of secondary complications.

In the course of the study, differences in visual acuity outcomes tended to diminish between patients treated with adjuvant ruthenium or neoadjuvant proton beam irradiation options. It is therefore reassuring that the advantage of reducing significantly the incidence of local tumor recurrence by

neoadjuvant proton beam irradiation has no dismal long-term consequences on visual function in these patients.

In conclusion, the majority of patients treated with PBT will achieve good tumor control and retain some useful visual function.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee (name of institute/committee) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Human and animal rights and informed consent For this type of study, formal consent is not required.

References

1. Collaborative Ocular Melanoma Study G (2006) The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report no. 28. *Arch Ophthalmol* 124:1684–1693. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.12.1684>
2. Lommatzsch PK (1986) Results after beta-irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanomas: 20 years experience. *Br J Ophthalmol* 70:844–851
3. Puusaari I, Heikkinen J, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T (2003) Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 110:2223–2234. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00661-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00661-4)
4. Conway R, Poothullil AM, Daftari IK, Weinberg V, Chung JE, O'Brien JM (2006) Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 124:838–843. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.6.838>
5. Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'Hermies F, Schlienger P, Mammari H, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Desblancs C, Mszal A, Asselain B (2001) Intraocular inflammation

- after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 85:1305–1308. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.11.1305>
6. Saornil MA, Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Walsh SM, Albert DM (1992) Histopathology of proton beam-irradiated vs enucleated uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 110:1112–1118. <https://doi.org/10.1001/archoph.1992.01080200092031>
 7. Muller HK, Lund OE, Söllner F, Seidel G (1966) The operative treatment of tumors of the chamber angle and ciliary body. *Doe Ophthalmol* 20:500–518
 8. Stallard HB (1966) Partial choroidectomy. *Br J Ophthalmol* 50:660–662
 9. Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, Krause L, Wachtlin J, Stroux A, Foerster MH (2010) Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol* 94:460–466. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.162487>
 10. Damato BE, Paul J, Foulds WS (1996) Risk factors for metastatic uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol* 80:109–116
 11. Kiveli T, Puusaari I, Damato B (2003) Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control study. *Ophthalmology* 110:2235–2244. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.02.001>
 12. Willerding GD, Cordini D, Moser L, Krause L, Foerster MH, Bechrakis NE (2015) Neoadjuvant proton beam irradiation followed by transscleral resection of uveal melanoma in 106 cases. *Br J Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307095>
 13. Foulds WS (1973) The local excision of choroidal melanomata. *Trans Ophthalmol Soc U K* 93:343–346
 14. Foulds WS (1995) Local resection and other conservative therapies for intraocular melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 6:62–69
 15. Damato B, Groenewald CP, McGalliard JN, Wong D (2002) Rhegmatogenous retinal detachment after transscleral local resection of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 109:2137–2143
 16. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zöllner I, Foerster MH (2002) Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 109:1855–1861. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01273-3](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01273-3)
 17. Barbara D, Rolf B (2002) Precise modelling of the eye for proton therapy of intra-ocular tumours. *Phys Med Biol* 47:593
 18. Marnitz S, Cordini D, Bendl R, Lemke A-J, Heufelder J, Simiantonakis I, Kluge H, Bechrakis NE, Foerster MH, Hinkelbein W (2006) Proton therapy of uveal melanomas. *Strahlenther Onkol* 182:395–399. <https://doi.org/10.1007/s00066-006-1512-1>
 19. Goitein M, Miller T (1983) Planning proton therapy of the eye. *Med Phys* 10:275–283. <https://doi.org/10.1118/1.595258>
 20. Heufelder J, Cordini D, Fuchs H, Heese J, Homeyer H, Kluge H, Morgenstern H, Hocht S, Nausner M, Bechrakis NE, Hinkelbein W, Foerster MH (2004) Five years of proton therapy of eye neoplasms at the Hahn-Meitner Institute, Berlin. *Z Med Phys* 14:64–71
 21. Damato BE (2012) Local resection of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 49:66–80. <https://doi.org/10.1159/000328261>
 22. Gallie BL, Simpson ER, Saakyan S, Amiryan A, Valskiy V, Finger PT, Chin KJ, Semenova E, Seregard S, Fili M, Wilson M, Haik B, Caminal JM, Català J, Gutierrez C, Pelayes DE, Folgar AM, Jager MJ, Dogrusöz M, Luyten GPM, Singh A, Schlaach AP, Suzuki S, Aihara Y (2016) Local recurrence significantly increases the risk of metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* 123:86–91. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.014>
 23. Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, Damato B (2014) Trans-scleral local resection of toxic choroidal melanoma after proton beam radiotherapy. *Br J Ophthalmol* 98:775–779. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304501>
 24. Daftari IK, Char DH, Verhey LJ, Castro JR, Petti PL, Meecham WJ, Kroll S, Blakely EA (1997) Anterior segment sparing to reduce charged particle radiotherapy complications in uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:997–1010

8. Lebenslauf

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

9. Publikationsliste

1. Boker A, Pilger D, Cordini D, Seibel I, Riechardt AI, Joussem AM, Bechrakis NE (2018) Neoadjuvant proton beam irradiation vs. adjuvant ruthenium brachytherapy in transscleral resection of uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* DOI 10.1007/s00417-018-4032-7
2. Boker A, Seibel I, Rubsam A, Joussem AM, Zeitz O (2018) [Peripheral Ischemia in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion: New Insights with Ultra-Wide-Angle Fundus Imaging and Wide-Angle Fluorescein Angiography]. *Klin Monbl Augenheilkd* 235: 974-979 DOI 10.1055/a-0667-0706
3. Davids AM, Pahlitzsch M, Boeker A, Winterhalter S, Maier-Wenzel AK, Klamann M (2019) Ab interno canaloplasty (ABiC)-12-month results of a new minimally invasive glaucoma surgery (MIGS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Sep;257(9):1947-1953. doi: 10.1007/s00417-019-04366-3. Epub 2019 Jun 8.
4. Davids AM, Pahlitzsch M, Boeker A, Torun N, Bertelmann E, Maier-Wenzel AK, Hager A, Gonnermann J, Klamann M (2018) iStent inject as a reasonable alternative procedure following failed trabeculectomy? *Eur J Ophthalmol*: 1120672117747010 DOI 10.1177/1120672117747010
5. Lindner M, Boker A, Mauschwitz MM, Gobel AP, Fimmers R, Brinkmann CK, Schmitz-Valckenberg S, Schmid M, Holz FG, Fleckenstein M, Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration Study G (2015) Directional Kinetics of Geographic Atrophy Progression in Age-Related Macular Degeneration with Foveal Sparing. *Ophthalmology* 122: 1356-1365 DOI 10.1016/j.ophtha.2015.03.027
6. Riechardt AI, Cordini D, Rehak M, Hager A, Seibel I, Boker A, Gundlach E, Heufelder J, Joussem AM (2016) Trabeculectomy in patients with uveal melanoma after proton beam therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254: 1379-1385 DOI 10.1007/s00417-016-3310-5
7. Seibel I, Cordini D, Hager A, Riechardt AI, Rehak M, Boker A, Bohmer D, Heufelder J, Joussem AM (2016) Cataract development in patients treated with proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254: 1625-1630 DOI 10.1007/s00417-016-3356-4
8. Seibel I, Cordini D, Rehak M, Hager A, Riechardt AI, Boker A, Heufelder J, Weber A, Gollrad J, Besserer A, Joussem AM (2015) Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome. *Am J Ophthalmol* 160: 628-636 DOI 10.1016/j.ajo.2015.06.017
9. Seibel I, Hager A, Riechardt AI, Davids AM, Boker A, Joussem AM (2016) Antiangiogenic or Corticosteroid Treatment in Patients With Radiation Maculopathy After Proton Beam Therapy for Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol* 168: 31-39 DOI 10.1016/j.ajo.2016.04.024
10. Seibel I, Riechardt AI, Erb-Eigner K, Boker A, Cordini D, Heufelder J, Joussem AM (2018) Proton Beam Irradiation: A Safe Procedure in Postequatorial Extraocular Extension From Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol* 191: 49-53 DOI 10.1016/j.ajo.2018.04.006
11. Zheng Y, Kaye AE, Boker A, Stewart RK, Tey A, Ahmad S, Willoughby CE, Bron AJ, Kaye SB (2013) Marginal corneal vascular arcades. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: 7470-7477 DOI 10.1167/iovs.13-12614

Danksagung

Ich möchte Frau Professor Jousen und Herrn Professor Bechrakis ganz herzlich für die geduldige Betreuung meines Promotionsvorhabens danken.

In besonderem Maße gilt mein Dank meiner Familie, Sarah Maria, Theodor Friedrich und Charlotte Luise, die auf gemeinsame Momente in dieser Zeit verzichtet haben.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die mich stets in all meinen Vorhaben und Wünschen unterstützt haben.