

Aus dem
CharitéCentrum für Audiologie / Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Antonia M. Jousen

Habilitationsschrift

Komplikationen nach Protonenbestrahlung beim uvealen Melanom

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Augenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Ira Seibel
geboren in Salzkotten

Eingereicht: März 2017
Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Professor Dr. med. Norbert Bornfeld, Essen
2. Gutachter: Professor Dr. med. Horst Helbig, Regensburg

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG.....	4
1.1. Mortalität und Metastasierungsrisiko.....	5
1.2. Prädisponierende Faktoren und Diagnostik.....	7
1.3. Therapieoptionen.....	8
1.4. Wissenschaftliche Fragestellungen.....	13
2. ORIGINALARBEITEN.....	14
2.1. Lokale Rezidive nach primärer Protonenbestrahlung beim uvealen Melanom: Risikofaktoren, Rezidivtherapien und Folgen.....	14
2.2. Protonentherapie als Rezidivtherapie beim uvealen Melanom.....	25
2.3. Endodrainage, Tumorlaserphotokoagulation und Silikonöltamponade bei primärer persistierender exsudativer Begleitablatio mit Makulabeteiligung beim chorioidalen Melanom nach Protonenbestrahlung.....	36
2.4. Die Kataraktentwicklung nach primärer Protonentherapie beim uvealen Melanom.....	48
2.5. Prädiktive Risikofaktoren der Strahlenretinopathie und Strahlenoptikopathie nach Protonentherapie beim uvealen Melanom.....	56
2.6. Anti-angiogene oder steroidale Therapien bei Strahlenmakulopathie nach Protonentherapie beim uvealen Melanom.....	64
3. DISKUSSION.....	75
3.1. Lokale Rezidive.....	75
3.2. Das „Toxic-Tumor-Syndrom“.....	77
3.3. Strahlenkatarakt, Strahlenretinopathie und Strahlenoptikopathie.....	79
3.4. Therapiemöglichkeiten der strahlenbedingten Komplikationen.....	80
4. ZUSAMMENFASSUNG.....	82
5. LITERATURVERZEICHNIS.....	83
6. DANKSAGUNG.....	94
7. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	96

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3p21.1	Genlocus: kurzer Arm des Chromosoms 3 Bande 21.1
6q	langer Arm des Chromosoms 6
8q	langer Arm des Chromosoms 8
BAP1	Breast cancer-associated Protein-1
Ca.	cirka
CGE	Cobalt Gray Equivalent
CT	Computertomographie
EDI- OCT	Enhanced depth imaging- optische Koheränztomographie
et al.	et alii
FAG	Fluoreszeinangiographie
ggf.	Gegebenenfalls
Gy	Gray
keV	Kiloelektronenvolt
mm	Millimeter
MeV	Megaelektronenvolt
MV	Megavolt
MRT	Magnetresonanztomographie
OCT	Optische Koheränztomographie
%	Prozent
RPE	Retinales Pigmentepithel
Ru	Ruthenium
sog.	sogenannt
TTT	Transpupillare Thermotherapie
UV	Ultraviolett
VEGF	vascular endothelial growth factor
z.B.	zum Beispiel

1. EINLEITUNG

Das Buch „Der König aller Krankheiten Krebs – Eine Biographie“ geschrieben von Siddhartha Mukherjee, einem US-amerikanischen Onkologen, wurde nicht umsonst als eines der herausragendsten Sachbücher der letzten Jahre angepriesen. Es behandelt das Gesamtverständnis der Erkrankung Krebs und den unermüdlichen Kampf, dem sich tagtäglich Patienten und Onkologen gegen den sich auf fast bewundernswerte Weise verändernden, mutierenden, den menschlichen Organismus nutzenden Krebs auf der ganzen Welt stellen. „Krebs ist ein Defekt unseres Wachstums, und dieser Defekt ist ein fester Bestandteil von uns. Folglich können wir den Krebs nur so weit loswerden, wie wir uns von unseren physiologischen Prozessen befreien können, die wachstumsabhängig sind – Altern, Regeneration, Heilung, Fortpflanzung“ [1]. In der Medizin gilt generell eine Therapie meist erst dann als erfolgreich, wenn sie zur Heilung führt. Bei Krebs sollte jedoch eine erfolgreiche Therapie schon dann ihren Namen verdienen, wenn sie zu einer Lebensverlängerung führt. In vielen onkologischen Disziplinen hat die Wissenschaft dieses Ziel bereits erreicht. Die Lebenszeit betroffener Patienten kann durch zielgerichtete Therapien verlängert werden. In der Ophthalmoonkologie trifft dies auf Grund mangelnder Therapien beim metastasierten chorioidalen Melanom bisher nicht zu.

1.1. Inzidenz, Mortalität und Metastasierungsrisiko

Das chorioidale Melanom zählt zur Gruppe der uvealen Melanome und nimmt mit 85-90 % als reines Aderhautmelanom, mit 5-10 % mit Ziliarkörperbeteiligung im Vergleich zu den 3 % Iris melanomen den Hauptanteil ein. Es ist der häufigste intraokulare Tumor im Erwachsenenalter mit einer Inzidenz von 5 Neuerkrankungen pro Jahr und einer Million Einwohner [2]. Ungeachtet jeglichen medizinischen und wissenschaftlichen Fortschritts liegen die Mortalitätsraten der am chorioidalen Melanom erkrankten Patienten immer noch bei ca. 30 % nach 5 Jahren, 40 % nach 10 Jahren und 45 % nach 15 Jahren [2-5]. Dies ist auf die hohe Metastasierungstendenz des Aderhautmelanoms zurückzuführen. Insgesamt leiden nach 10 Jahren ca. 50 % der Patienten an Metastasen [2, 3, 6-8]. Zwar haben Studien gezeigt, dass die mittlere Überlebenszeit mit Therapien bei Lebermetastasen besser ist als ohne, jedoch liegt sie im Durchschnitt bei einem metastasierten chorioidalen Melanom immer noch nur zwischen 5 und 19 Monaten [8-10]. Die Metastasierung erfolgt hämatogen und tritt in Form von Mikrometastasen meist vor Diagnosestellung auf, so dass selten schon bei Diagnosestellung Metastasen nachgewiesen werden können [11, 12]. Wenn Sie auftreten, dann befallen Metastasen des Aderhautmelanoms in ca. 90 % die Leber, in 29 % die Lunge und in 17 % die Knochen [8]. Sie können aber auch im Gehirn, Subkutangewebe, Peritoneum oder anderen Weichteilorganen auftreten [11, 13]. Für eine prognostische Abschätzung des Metastasierungsrisikos gibt es verschiedene tumorspezifische Kriterien: zytogenetische, klinisch-anatomische oder histopathologische. Ergibt die zytogenetische Untersuchung eine Monosomie 3, einen Gewinn des langen Arms von Chromosom 8 (8q) oder einen Verlust von 6q, resultiert dies in einem erhöhten Risiko für Metastasen. Ebenso zeigt ein Verlust von BAP1 (breast cancer-associated Protein-1), welches sich auch auf dem Chromosom 3 (3p21.1) befindet, eine ungünstige Prognose an. Eine Monosomie 3 ist der stärkste prognostische Faktor, der bei 21-56 % der Patienten auftritt und mit einem 42-54 % Mortalitätsrisiko in 2 bis 8 Jahren einhergeht [14-16]. Die Kombination einer Monosomie 3 mit einem zusätzlichen langen Arm des Chromosoms 8 lässt die Mortalitätsrate auf 66 % steigen [17]. Auch ein kompletter oder teilweiser Verlust von Chromosom 1p hat eine schlechte Prognose. Dieser tritt kombiniert zu einer Monosomie 3 in 40 % und zu einer Disomie 3 nur in 10 % der Fälle auf. Patienten, die sowohl eine Monosomie 3 als auch einen Verlust von 1p zeigen, haben ein fast 8-fach erhöhtes Risiko an Metastasen zu erkranken als solche, die entweder keine oder

Verluste von entweder 1p oder Chromosom 3 aufweisen [18]. Günstig prognostisch wirkt hingegen ein Gewinn des 6p, des kurzen Arms von Chromosom 6. Da dies nur in 4 % gemeinsam mit einer Monosomie 3 auftritt, wird es als eine Untergruppe mit diverser Karzinogenese gewertet [19-21]. Klinisch-anatomische Faktoren die eine ungünstige Prognose hinsichtlich der Metastasierungswahrscheinlichkeit mit sich bringen, sind eine Beteiligung des Ziliarkörpers, insbesondere dann, wenn ein ringförmiges Wachstum vorliegt. Letzteres tritt in weniger als 1 % der Ziliarkörpermelanome auf und es sind Metastasierungsraten von über 50 % nach 5 Jahren beschrieben [22]. Auch extraokuläres Wachstum geht mit deutlich erhöhten Metastasierungswahrscheinlichkeiten einher, je nach Ausmaß des extraokulären Wachstums mit einer bis zu 80 prozentigen Mortalität nach 5 Jahren [23]. Außerdem ist ein großer Tumor ein prognostisch ungünstiger Faktor. Daher wurden chorioidale Melanome nach Prominenz des Tumors, größtem Basaldurchmesser, Ziliarkörperbeteiligung und Vorliegen extraokulären Wachstums in der American Joint Committee on Cancer Classification 7th Edition in einheitlich gültige Tumorkategorien eingeteilt, die zur Prognostizierbarkeit dienen. Je höher der Grad umso schlechter die Prognose [24]. Auf Grundlage dieser Einteilung wurden für T1 Tumore 10 Jahres Metastasierungsraten von 15 %, für T2 Tumore von 25 %, für T3 Tumore von 49 % und für T4 Tumore von 63 % errechnet. Das Risiko an Metastasen zu erkranken oder zu sterben ist im Vergleich zu T1 Tumoren doppelt so hoch bei T2 Tumoren, 4-fach erhöht bei T3 Tumoren und 8-fach erhöht bei T4 Tumoren. Die 10 Jahres Überlebensraten bei T1 Tumoren liegen bei 89 %, bei T2 Tumoren bei 77 %, bei T3 Tumoren bei 58 % und bei T4 Tumoren bei 39 % [25, 26]. Zu den prognostisch ungünstigen histopathologischen Faktoren zählen der epitheloide Tumorzelltyp, ein großer Durchmesser der zehn größten Nucleoli, eine gesteigerte Mitoseaktivität, das Vorhandensein von Gefäßschleifen und ein enges Gefäßnetz des Tumors [27-30]. Auch die Anwesenheit vieler Makrophagen ist ein negativer prognostischer Marker, da diese eine Immun-Antwort gegen den Tumor verringern und durch eine Steigerung der Angiogenese förderlich auf das Tumorstadium wirken können [31]. Daraus wird ersichtlich, wie wichtig eine frühzeitige Diagnose für die weitere Überlebensprognose des Patienten ist. Je eher ein Melanom entdeckt und therapiert wird, desto höher ist die Überlebenswahrscheinlichkeit seines Trägers. Die früher eher engmaschige Beobachtung unklarer Befunde, wird heute in unklaren Fällen durch die Biopsie

abgelöst. Dennoch gibt es rein klinische Hinweise, die in den Händen von erfahrenen Ophthalmologen wegweisend sind.

1.2. Prädisponierende Faktoren und Diagnostik

Der stärkste prädisponierende Risikofaktor ist das Vorliegen einer okulo-(dermalen) Melanozytose. Durchschnittlich einer von 400 Kaukasiern mit einer Melanosis oculi entwickelt im Laufe seines Lebens ein uveales Melanom. Damit liegt das Risiko weit über dem Durchschnitt [32].

Weitere, für den klinischen Alltag eher ohne größere Bedeutung, sind eine helle Irisfarbe oder ein helles Hautkolorit mit einer geringen Bräunungstendenz, wohingegen vermehrte Sonnenexposition während der Freizeit keinen und berufsbedingte Sonnenexposition nur einen grenzwertigen Risikofaktor darstellen [33, 34]. Insgesamt entstehen ca. 20 % der Melanome aus Naevi [35]. Somit wird auch das Vorhandensein eines Naevus als weiterer Risikofaktor gewertet. Das generelle jährliche Transformationsrisiko eines Naevus wird auf 1 zu 8845 geschätzt. Mit dem Alter steigt dieses Risiko an. So liegt es in der Altersgruppe zwischen 15-19 Jahren bei 1 zu 269565 Naevi und bei den 80-84 jährigen bei 1 zu 3664 Naevi [36]. Das kumulative Transformationsrisiko auf ein Leben von 80 Jahren gerechnet bei Diagnose eines Naevus mit 15 Jahren liegt somit bei ca. 1 zu 500 oder 0,2 % [37]. Um einen Naevus zu erkennen, der das Risiko birgt zu transformieren, oder einen Naevus von einem kleinen Melanom zu unterscheiden, hat sich im klinischen Alltag ein Merkspruch etabliert, der die Transformationsrisikofaktoren zusammenfasst: „To find small ocular melanoma using helpful hints daily“. Die Anfangsbuchstaben stehen jeweils für Thickness (Prominenz des Tumors) >2mm (gemessen mit Sklera), Fluid (Flüssigkeit), Symptoms (Symptome der Patienten), Orange pigment (Lipofuszinablagerung), Margin <3 mm to disc (Abstand zur Papille < 3 mm), Ultrasound hollow (echoarme Struktur im Ultraschall), Halo absent (Abwesenheit eines Halos) und Drusen absent (Abwesenheit von Drusen). Ein Naevus mit einer Prominenz von mehr als 2 mm trägt ein Risiko von 19 % zu transformieren, mit Flüssigkeit von 27 %, mit Symptomen von 23 % und mit Orange pigment von 30 %. Liegt er unter 3 mm von der Papille entfernt oder ist er echoarm im Ultraschall hat er ein Transformationsrisiko von 13 %. Treten mehrere Risikofaktoren gleichzeitig auf, potenzieren sich diese [38].

Diese bei der Ophthalmoskopie sichtbaren Zeichen werden durch bildgebende Verfahren unterstützt. Die Sonographie, mit der die Prominenz und Basis gemessen werden, zeigt ein eher niedrigreflektives Binnenecho beim uvealen Melanom und im Falle eines Durchbruchs durch die Bruch'sche Membran das pathognomonisch pilzförmige Wachstumsbild. Auch die optische Kohärenztomographie (OCT), besonders die enhanced depth imaging (EDI)-OCT ist besonders bei kleinen flachen Prozessen eine sichere Messmethode und kann durch die Beurteilung der Oberflächenstruktur des retinalen Pigmentepithels hilfreich im Abgrenzen des Aderhautmelanoms zur Aderhautmetastase sein. Auch subretinale Flüssigkeit kann damit detektiert werden. Die Nahinfrarot-Aufnahme detektiert Melanin und ist dadurch eine sensitive Methode, um in der Funduskopie schlecht sichtbare Tumorausläufer für die Bestrahlung mit zu erfassen und die Ausdehnung der Ränder bei Kontrolluntersuchungen zu vergleichen. Aus demselben Grund werden für Vergleichszwecke bei Kontrolluntersuchungen von jeder Läsion Farbfotos angefertigt. Die Autofluoreszenz hat sich für die Detektion von Lipofuszin „Orange pigment“ bewährt [39]. In der Indocyaningrünangiographie zeigen sich oft tumoreigene Gefäße und in der Fluoreszeinangiographie grenzt das Füllungsmuster das chorioidale Melanom oft gut vom chorioidalen Hämangiom ab. Falls trotz aller Erfahrungen unter Zuhilfenahme der genannten Methoden klinisch keine sichere Diagnose gestellt werden kann, kann eine Tumorbiopsie durchgeführt werden. Diese dient sowohl der reinen Diagnostik als auch der Prognostizität durch genetische Analyse. Sie wird je nach Zentrum per Vitrektomie mit Cutter oder Biopsiepinzette, transskleral oder -retinal als Feinnadelaspirat durchgeführt. Die befürchteten Komplikationen wie eine extraokuläre Verbreitung von Tumorzellen entlang der Entnahmestelle sind bis auf Einzelfallbeschreibungen ausgeblieben, so dass die Prozedur mit einem hohen Sicherheitsprofil bewertet werden kann [16, 40, 41].

1.3. Therapieoptionen

Ist die Diagnose gestellt, stellt sich die Frage nach der richtigen Therapie, die weltweit bei gleichen Tumoren je nach Zentrum unterschiedlich aussehen kann. Die wichtigste Frage, ob die Therapieform Einfluss auf das Metastasierungsrisiko hat, wurde zuerst in den späten 80-er Jahren bei Cobalt-Applikatoren versus Enukleationen untersucht. Es zeigten sich bei augenerhaltender Bestrahlung versus Enukleation gleiche

Überlebensraten [42]. Daraufhin wurde die COMS (collaborative ocular melanoma study)-Studie gegründet, in welcher die Tumoren randomisiert mit Jod-Applikatoren oder Enukleation therapiert wurden. Auch sie zeigte, dass das Metastasierungsrisiko und Überleben therapieformunabhängig ist. Eine Enukleation ist somit gegenüber einer augenerhaltenden Bestrahlungstherapie hinsichtlich der Metastasierungs- und Überlebensrate nicht überlegen [7, 43]. Aus diesem Grund hat sich im späten 20. Jahrhundert ein Wandel vollzogen und gegenüber der Enukleation hat sich die augenerhaltende Therapie in Form von Bestrahlung durchgesetzt. Eine Form ist die Brachytherapie mit Jod-125- oder Ruthenium-106/Rhodium-106-Applikatoren bzw. kombinierten Applikatoren. Eine andere Form ist die perkutane Bestrahlung mit Photonen mit einem Linearbeschleuniger (LINAC) bzw. mit dem Gamma- bzw. Cyberknife. Darüber hinaus kann perkutan statt mit Photonen auch mit Protonen bestrahlt werden.

Die Brachytherapie wurde erstmalig in den 30-er Jahren als Therapie des uvealen Melanoms angewandt. Damals wurde noch Radon als Strahlenquelle benutzt [44,45]. Ungefähr dreißig Jahre später wurde ein aus Cobalt-60 bestehender Applikator beim Rhabdomyosarkom angewandt. Da sowohl Radon als auch Cobalt-60 hohe Strahlentoxizitäten mit einer schlechten Dosiswirkungsverteilung aufwiesen, etablierten sich in den darauffolgenden Jahren andere Isotope wie Palladium-103, Jod-125, Cäsium-131, Ruthenium-106 oder Strontium-90 [46]. Die zurzeit am häufigsten angewandten Applikatoren sind Jod-125 und Ruthenium-106 Applikatoren. Das vor allem in den USA genutzte Jod-125 ist ein Gamma-Strahler, der durch Elektroneneinfang zum angeregten Tellur-125 wird. Dieses wiederum gelangt in den Grundzustand durch Photonenabgabe. Die Halbwertszeit liegt bei 59,4 Tagen und die maximale Energie beträgt 35 keV. In Europa werden dagegen bevorzugt Ruthenium-106 Applikatoren angewandt. Sie zählen zu den Betastrahlern und zerfallen zu Rhodium-106, welches dann zu Palladium-106 zerfällt. Bei letzterem Schritt entsteht die meiste Energie. Die Halbwertszeit liegt bei 373,59 Tagen und die maximale Energie bei 3,54 MeV. Um die Strahlenbelastung außerhalb des Applikators möglichst gering zu halten, werden die radioaktiven Substanzen durch Gold oder Silber abgeschirmt. Bei dem durch Gold abgeschirmten Jod-125 Applikator werden die strahlenaktiven Jod-Seeds, welche aus Silberjodid in dünnen 0,05 mm Titanröhrchen bestehen, variabel in der konkaven Innenseite befestigt. Der Ruthenium-106 Applikator ist etwas anders aufgebaut. Hier liegt Ruthenium-106 zwischen zwei Silberschichten, von denen

die zum Augapfel reichende Seite nur aus einer 0,1 mm und daher fast nicht absorbierenden Silberschicht und die nach außen reichende aus 0,7 mm Silber besteht, welche mehr als 95 % der Gesamtstrahlung absorbiert. Dieser Applikator hat dadurch einen 0,7-0,8 mm strahleninaktiven Randbereich. Kombinierte Applikatoren sog. Binuklid-Applikatoren bestehen sowohl aus Jod-125 als auch aus Ruthenium-106. Alle Applikatoren sind außerdem mit strahleninaktiven Ösen versehen, um diese an der Sklera zu fixieren. Zudem gibt es sie mit Einkerbungen und in diversen Formen, um sie für bestmögliche Tumorkontrolle an die Anatomie des Auges anzupassen [46].

Die im Folgenden beschriebenen Modalitäten zählen zur Teletherapie. Die stereotaktische Bestrahlung ist eine jüngere Bestrahlungsmodalität, bei der mittels Photonen bestrahlt wird.

Zu unterscheiden ist die stereotaktische Radiochirurgie (Gamma-, Cyber-Knife), bei der klassisch eine Einzelbestrahlungsdosis angewandt wird, von der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (LINAC), bei der fraktioniert an mehreren Tagen bestrahlt wird. Heute ist unabhängig von der Namensgebung aber mit allen Systemen eine fraktionierte Bestrahlung möglich [47]. Für die Techniken ist eine komplette Akinesie des Auges und des Kopfes erforderlich. Die Bestrahlungsplanung und Erstellung des dreidimensionalen Tumormodellens erfolgt ohne vorherige chirurgische Markierung des Tumors und somit rein CT- und MRT-gestützt [47]. Die Bestrahlung kann aus vielen Richtungen erfolgen und teilweise auch das Gehirn miteinbeziehen. Das Cyber-Knife ist ein bildgeführtes System und ermöglicht durch einen auf einem beweglichen Roboterarm angebrachten 6 MV Linearbeschleuniger eine Bestrahlung aus mehr als 2000 Richtungen. Die Bestrahlungsdosen variieren zwischen einzeitiger Bestrahlung mit 18-22 Gy auf die 70 % Isodose dosiert und fraktionierter Bestrahlung verteilt auf 3 bis 5 Tage mit einer kumulativen Dosis zwischen 36-39 Gy und 50-70 Gy dosiert auf die 80-85 % Isodose [48,49,50,47]. Bisher unklar ist, inwieweit die Grenzen kleinerer und besonders flacher Tumore korrekt durch eine rein bildgebende Bestrahlungsplanung erfasst werden, weshalb diese Modalität bisher eher bei größeren Tumoren Anwendung findet [47]. Auch die Protonentherapie zählt zur Teletherapie. Diese Form der Bestrahlung wurde erstmalig 1975 am Harvard Zyklotron in Boston für die Therapie von Aderhautmelanomen angewandt. Danach folgten mehrere Zentren in Europa, angefangen 1983 mit der Schweiz [51,52]. Seit 1998 wird in Berlin an der Charité-Campus Benjamin Franklin Protonentherapie beim uvealen

Melanom durchgeführt. Das hierfür benötigte Zyklotron befindet sich im Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie (HZB), dem früheren Hahn-Meitner Institut. Für oberflächliche Tumore, wie es beim uvealen Melanom der Fall ist, wird eine Eindringtiefe von bis zu 35 mm benötigt. Die erforderliche kinetische Energie liegt hier bei ca. 68 MeV. Was die Protonentherapie interessant macht und von anderen Bestrahlungsarten abgrenzt, ist ihr Strahlenprofil. Der einzelne Protonenstrahl hat einen steilen Anstieg bis Erreichen seines Maximums dem Bragg-Peak und fällt beim Protonenstrahl des HZBs auf Grund der dortigen hohen Energieschärfe ($dE/E < 0,16\%$) dann innerhalb von 1,5 mm auf 0 ab. Bei Photonen beispielsweise ist dieser Abfall flacher. Um ein Zielvolumen (Tumor) über mehrere Millimeter zu bestrahlen, werden nun viele einzelne Strahlen so nebeneinandergelegt, dass sich ein Strahlenplateau bildet und damit das gesamte Zielvolumen erfasst wird. Strukturen hinter und seitlich des Tumors können durch den steilen Abfall geschützt werden. Als unterstützende Maßnahme können auf die Blenden, die für jeden Patienten individuell angefertigt werden und in das Strahlrohr eingesetzt werden, noch Keile aufgeschraubt werden, die zusätzlich die sensiblen Strukturen vor unnötiger Bestrahlung schützen können. Die Bestrahlung erfolgt transskleral oder transcorneal. Die beschleunigten Teilchen gelangen direkt aus dem Strahlrohr in das Auge. Da es für die exakte Bestrahlungsplanung besonders bei den kleinen, flachen Tumoren extrem wichtig ist, das Zielvolumen genau zu erfassen, wird der Tumor vor der Bestrahlung durch 4 kleine 2,5 mm große Tantal-Clips markiert, die auf die Sklera aufgenäht werden. Dann wird in unserem Zentrum noch eine intensive Ultraschalluntersuchung durchgeführt, um die Abstände zwischen Papille und Clips und zwischen den einzelnen Clips zu bestimmen. Außerdem wird eine CT-Untersuchung und bei großen Tumoren über 6 mm Prominenz zusätzlich noch eine hochauflösende MRT durchgeführt. Auch bei papillennahen Melanomen erfolgt diese MRT, um bei Wachstum entlang des Sehnervens auch dieses Volumen bei der Bestrahlung zu erfassen. Aus diesen Informationen entsteht ein dreidimensionales Modell mit einem klinischen Zielvolumen. Bis 2006 wurden die Dosiskalkulation und das Erstellen des Behandlungsplans mit dem Planungssystem EYEPLAN Versionen 1.2b und 2.1c sowie ab 2006 mit OCTOPUS Versionen 4.4.6 und 4.4.9 (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg und Hahn-Meitner Institut Berlin) durchgeführt. Das klinische Zielvolumen umgibt generell ein Saum von 2,5 mm. Dieser entsteht aus einem 1,0 mm breiten Sicherheitssaum, der dann mit dem klinischen Zielvolumen das Planungszielvolumen ergibt, um geometrische

Unsicherheiten und minimale Patientenbewegungen auszugleichen. Ein zusätzlicher 1,5 mm Sicherheitssaum, der in Richtung des Protonenstrahls proximal und distal um das Planungszielvolumens gelegt wird, deckt Unsicherheiten in Bezug auf die Dichte des Auges ab. Auch seitlich um das Planungszielvolumen wird ein 1,5 mm Saum zur Kompensation des lateralen Dosisabfalls gelegt. Somit ergibt sich ein zirkulärer Sicherheitssaum von 2,5 mm um das klinische Zielvolumen. Die Position des zu bestrahlenden Auges wird direkt vor Beginn der Bestrahlung radiologisch mit dem erarbeiteten Strahlenmodell verglichen und anhand der Clips korrekt positioniert. Um Bewegungen während der Bestrahlung zu verhindern, werden eine individuell angefertigte Maske und ein Beißblock genutzt. Der Patient fixiert dabei ein Lämpchen in der für ihn berechneten Position. Sollte er in seiner Blickposition abweichen, können über Monitore Bewegungen im Submillimeterbereich erfasst werden, die ein sofortiges Beenden der Bestrahlung erzwingen [53]. Diese Planung resultiert in einem sehr hohen Sicherheitsprofil bei der Protonentherapie, so dass sie wie auch die Brachytherapie eine lokale Tumorkontrollrate von 95 % nach 10 Jahren erreicht. Daher haben sie sich, wie schon erwähnt, im klinischen Alltag etabliert und werden nach Möglichkeit der Enukleation vorgezogen. Allerdings gibt es Limitationen. In einigen Fällen bleibt die Enukleation auf Grund der Tumorgröße oder im Falle von ausgedehntem extraokulärem Wachstum die einzige Therapieoption. Auch bei reduziertem Allgemeinzustand des Patienten, einem funktionslosen oder schon schmerzhaften Auge kann eine Enukleation indiziert sein, da diese den Patienten von häufigen Nachkontrollen und auch gegebenenfalls notwendigen weiteren Operationen entbindet.

1.4. Wissenschaftliche Fragestellungen

Die in dieser Habilitationsschrift aufgeführten Arbeiten sollen zum einen die Faktoren klassifizieren, die das Überleben des Auges nach Bestrahlung minimieren oder das Auftreten von kurz-, oder langfristigen Komplikationen begünstigen und zum anderen mit therapeutischen Optionen die klinische Routine optimieren.

1. Welche Risikofaktoren führen zu verminderter lokaler Tumorkontrolle und wie lässt sich die Bestrahlungsplanung sicherer gestalten?
2. Welche Therapieoptionen stehen im Falle von lokalen Rezidiven zur Verfügung und haben diese Auswirkung auf das Überleben?
3. Welche Therapieoption gibt es für die eher kurzfristigen, aus dem bestrahlten Tumorgewebe entstehenden exsudativen Komplikationen („Toxic-Tumor-Syndrom“)?
4. Welche Faktoren begünstigen das Auftreten von langfristigen strahlenbedingten Komplikationen?
5. Welche Therapieoptionen gibt es zur Behandlung von Strahlenbedingten Komplikationen?

2. ORIGINALARBEITEN

2.1. Lokale Rezidive nach primärer Protonenbestrahlung beim uvealen Melanom: Risikofaktoren, Rezidivtherapien und Folgen

Oberste Priorität bei jeder malignen Tumorerkrankung ist die Sicherung oder Verlängerung des Überlebens. Abgesehen von einer möglichst frühen Diagnose sind dem Ophthalmoonkologen noch immer viele Grenzen gesetzt. Die Enukleation hat verglichen mit der Bestrahlung keinen Einfluss auf das Metastasierungsrisiko. Dennoch gibt es in der Literatur Hinweise, dass wenn der Tumor lokal nicht kontrolliert ist, dies mit einer erhöhten Metastasierungsrate korreliert. Daher haben wir untersucht, ob diese Korrelation auch auf unsere Kohorte zutrifft, welche Faktoren mit einem erhöhten Risiko für lokale Rezidive einhergehen, um diese, wenn wir sie kennen, zu vermeiden. Weiterhin wurden die angewandten therapeutischen Optionen im Falle von Rezidiven nach Protonen miteinander verglichen.

Untersucht wurden alle Patienten, die zwischen Mai 1998 und Dezember 2008 in der Klinik für Augenheilkunde an der Charité-Campus Benjamin Franklin und dem Helmholtz-Zentrum Berlin mit primärer Protonentherapie beim Aderhaut- oder Aderhautziliarkörpermelanom bestrahlt wurden. Primärer Endpunkt war das Entwickeln eines lokalen Rezidivs. In unserem Tumorzentrum werden sämtliche zentral lokalisierten Tumore, die nah an Papille oder Makula liegen und/oder die 6 mm Prominenz außerhalb der Gefäßarkaden überschreiten mit Protonentherapie bestrahlt. Die Übrigen werden mit einem Ruthenium 106-Applikator behandelt.

Die kumulative Bestrahlungsdosis lag bei 60 Cobalt Gray Equivalent (CGE), wobei ein CGE 1,1 Gy entspricht. Diese wurde an 4 aufeinanderfolgenden Tagen mit jeweils 15 CGE fraktioniert durchgeführt. Die Planung und Durchführung der Protonentherapie erfolgte wie schon zuvor erörtert (siehe 1.3. Therapieoptionen).

Die Daten wurden aus elektronischen Befunden, Bestrahlungsplanungen, Operations-, Entlassungsberichten und Fundusaufnahmen, die vor der Protonentherapie und bei jeder Kontrolluntersuchung durchgeführt wurden, akquiriert. Daten von insgesamt 982 Patienten wurden erhoben, von denen 35 Patienten (3,6 %) nach durchschnittlich 17,5 Monaten (1,3-88,7 Monaten) ein lokales Rezidiv entwickelten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 60,7 Monaten (6,0-170,4 Monaten). Die Kaplan-Meier-Schätzung für lokale Rezidive lag bei 2 % (± 1 %) nach 1

Jahr, 3 % (± 1 %) nach 3 Jahren, 4 % (± 1 %) nach 5 Jahren und 6 % (± 1 %) nach 10 Jahren. Die Gesamtaugenerhaltrate lag bei 95 %, wobei die der Patienten ohne Rezidiv bei 96,8 % lag. Im Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Rezidiv fiel ein Zusammenhang zwischen einem Rezidiv und einem damit verbundenen erhöhten Metastasierungsrisiko und kürzerer Überlebenszeit auf. In der multivariaten Analyse war der Tumordurchmesser der einzige unabhängige, statistisch hoch signifikante ($p < 0,00001$) Risikofaktor. Ein beeinflussbarer in der Univariatenanalyse statistisch signifikanter Risikofaktor ($p < 0,05$) war die Reduktion des Sicherheitssaums, von der wir daher absehen. Die Therapien in der Rezidivgruppe bestanden aus Enukleation bei 19 (54 %) Patienten und augenerhaltenden Salvage-Therapien in Form von Protonen bei 1 (3 %) Patienten, Brachytherapie bei 8 (23 %) Patienten und transpupillarer Thermotherapie bei 7 (20 %) Patienten. Alle Salvage-Therapien resultierten in guter lokaler Tumorkontrolle. Zudem gab es zwischen den augenerhaltenden Therapien keine Unterschiede hinsichtlich Metastasenfreiheit oder Überleben. Patienten, die mit einer Enukleation behandelt wurden, hatten häufiger Metastasen, was daran liegen mag, dass eher fortgeschrittene Rezidive mit schlechter Prognose enukleiert wurden. Randrezidive waren mit 42,9 % der häufigste Rezidivtyp und sie alle kamen durch fälschlich zu gering eingeschätztes klinisches Zielvolumen zustande. Das späteste Rezidiv trat in unserer Kohorte nach 88,7 Monaten auf.

Daher lässt sich festhalten, dass im Falle eines Rezidivs das Metastasierungsrisiko erhöht ist. Dies zeigt, dass im klinischen Alltag das Erreichen einer lokalen Tumorkontrolle oberste Priorität hat. Somit sind Sicherheitssaumreduktionen bei der Bestrahlungsplanung als sehr kritisch zu beurteilen. Wenn lokale Rezidive frühzeitig entdeckt werden, kann das Auge dank individueller Salvage-Therapien dennoch erhalten werden. Aus diesem Grund empfehlen wir stetige und dauerhafte Nachkontrollen.

Da sich in dieser Kohorte die Salvage-Therapien aus Brachytherapie und transpupillarer Thermotherapie zusammensetzten und nur ein Patient einer Salvage-Protonentherapie zugeführt wurde, bleibt offen, ob auch die Protonentherapie selbst als Salvage-Behandlung geeignet ist.

Seibel I, Cordini D, Rehak M, Hager A, Riechardt AI, Böker A, Heufelder J, Weber A, Gollrad J, Besserer A, Jousseaume AM. Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome Am J Ophthalmol. 2015;160(4):628-36

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.06.017>

2.2. Protonentherapie als Rezidivtherapie beim uvealen Melanom

Im Folgenden wird nun die Fragestellung behandelt, ob die Protonentherapie eine geeignete Salvage-Therapie im Falle von lokalen Reziven darstellt. Die letzte Arbeit untersuchte Patienten mit lokalen Rezidiven nach Protonen. Primäres Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Patienten, welche bei lokalen Rezidiven eine Protonentherapie erhielten. Eingeschlossen wurden hier alle Patienten, die zwischen Juli 2000 und Dezember 2010 bei einem lokalen Rezidiv eine sekundäre Protonentherapie als Salvage-Therapie erhalten haben. Die primären Therapien bestanden aus Brachytherapie, Cyber-Knife-Teletherapie, photodynamischer Therapie, Protonentherapie und transpupillarer Thermotherapie. Insgesamt wurden 48 Patienten mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 81 Monaten (13-228 Monaten) eingeschlossen. Die lokalen Rezidive traten bei 19 Patienten (39,6 %) nach transpupillarer Thermotherapie, bei 17 Patienten (35,4 %) nach Brachytherapie, bei 4 Patienten (8,3 %) nach kombinierter Brachy- und transpupillarer Thermotherapie, bei 4 Patienten (8,3 %) nach primärer Protonentherapie, bei 2 Patienten (4,2 %) nach Laserphotokoagulation und jeweils einem Patienten (2,1 %) nach Cyber-Knife Bestrahlung und photodynamischer Therapie auf. Die durchschnittliche Zeit zwischen primärer Therapie und sekundärer Rezidivtherapie lag bei 17,6 Monaten (4-133 Monaten). Die lokale Tumorkontrollrate lag bei 92,1 % nach 10 Jahren, insgesamt 3 Patienten entwickelten ein Re-Rezidiv, von denen eine Enukleation bei 2 Patienten indiziert wurde. Die primären Therapien der 3 Patienten mit Re-Rezidiven umfassten jeweils einen Patienten mit vorausgegangener Cyber-Knife-, Protonen- und transpupillarer Thermotherapie. Der Kaplan-Meier-Schätzer ergab eine Augenerhaltrate von 97,7 %, eine Gesamtüberlebensrate von 77,4 % und eine Metastasenfreiheitsrate von 70,1 % nach 10 Jahren.

Somit kann die Protonentherapie als sekundäre Rezidiv-Therapie eine gute lokale Tumorkontroll- und Augenerhaltrate bewirken.

Die Therapie bei einem lokalen Rezidiv bleibt somit weiterhin eine individuell auf den Patienten angepasste Einzelfallentscheidung. Und wie auch die erste Arbeit zeigte, ist besonders bei ausgeprägten Rezidiven eine Enukleation unumgänglich. Der häufigste Grund für eine sekundäre Enukleation, ist allerdings nicht das Rezidiv, sondern ein Neovaskularisationsglaukom. Dieses zählt mit Entzündung und Exsudation zu dem

unter dem Begriff „Toxic-Tumor-Syndrom“ zusammengefassten Krankheitsbildes, welches im Folgenden behandelt wird.

Riechardt AI, Cordini D, Dobner B, Seibel I, Gundlach E, Rehak M, Hager A, Stark R, Moser L, Jousseaume AM. Salvage proton beam therapy in local recurrent uveal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2014 Nov;158(5):948-56

Link zur Publikation: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2014.07.013>

2.3. Endodrainage, Tumorlaserphotokoagulation und Silikonöltamponade bei primärer persistierender exsudativer Begleitablatio mit Makulabeteiligung beim chorioidalen Melanom nach Protonenbestrahlung

Das „Toxic-Tumor-Syndrom“ tritt besonders bei großen Tumoren auf. Es beschreibt einen Symptomenkomplex aus Entzündung und Exsudation, der zu einem rubeotischen Sekundärglaukom führen kann. Als ursächlich wird die bestrahlte, unkontrolliert VEGF ausschüttende Tumornarbe angesehen. Daher wird davon ausgegangen, dass durch die chirurgische Entfernung der Tumornarbe ein „Toxic-Tumor-Syndrom“ minimiert oder sogar verhindert werden [54-56]. Eine beschriebene Möglichkeit ist die Endoresektion, bei welcher die Tumornarbe mittels einer Vitrektomie von innen heraus entfernt wird. Dennoch kann ein solch resezierender Eingriff nur durchgeführt werden, wenn gewisse Kriterien wie Tumorage und Allgemeinerkrankungen des Patienten einen solchen auch zulassen. Im Folgenden untersuchen wir eine chirurgische Intervention, die aufgrund des Belassens des Tumors ein geringeres Risikoprofil hat. Dieses Vorgehen kann bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen eine Endoresektion eine zu große Komplikationsgefahr birgt. Die Idee hinter dieser Operation ist, durch eine Wiederanlage der abgelösten Netzhaut die VEGF-Ausschüttung zu minimieren und ggf. sogar eine Visusverbesserung zu erreichen. Untersucht wurde daher, inwieweit es gelingt die Netzhaut wiederanzulegen ohne den Tumor zu entfernen und wie das Komplikationsprofil dieser OP ausfällt.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die nach Protonentherapie beim uvealen Melanom eine persistierende exsudative Makula-off Ablatio aufwiesen und im Zeitraum von 2003 bis 2011 eine sog. Endodrainage-Vitrektomie erhielten. Diese besteht aus einer Pars-plana-Vitrektomie mit Drainage-Foramen, Tumorlaserphotokoagulation und Silikonöltamponade. Bei allen Patienten lagen Kriterien vor, die eine Endoresektion ausschlossen. Es handelte sich bei diesen zum einen um eine zu hohe Blutungsgefahr bei internistischen Problemen wie einem schwer einstellbaren arteriellen Hypertonus oder nicht absetzbarer Antikoagulation. Andererseits waren auch anatomisch tumorale Faktoren wie ein Basaldurchmesser von >18 mm und/oder eine zentrale Lage mit Einbeziehung der sensiblen Strukturen Ausschlussfaktoren. Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung wurden separat in einer Subgruppenanalyse untersucht. Die Mindestnachbeobachtungszeit lag bei 12

Monaten. Eine Ölentfernung wurde dann durchgeführt, wenn die Exsudation nicht persistierte, der bestkorrigierte Visus über Fingerzählen lag oder Komplikationen wie Ölemulsifikationen vorlagen. Insgesamt wurden 20 Patienten eingeschlossen. Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 21,5 Monaten (12,0-122,0 Monaten). Die Netzhaut konnte primär in allen Fällen angelegt werden. Bei 13 Patienten wurde nach durchschnittlich 11,3 Monaten (3-30 Monaten) das Öl entfernt. Es kam bei einem Patienten (5 %) 1,5 Monate nach Ölentfernung zu einer exsudativen Re-Ablatio. Diese wurde dann erfolgreich mit Cerclage und Gastamponade versorgt. Perioperative Komplikationen traten nicht auf. Strahlenbedingte Komplikationen entwickelten sich bei 8 Patienten (40 %) in Form einer Strahlenretinopathie, bei 7 Patienten (35 %) in Form einer Strahlenoptikopathie und in 5 Patienten (20 %) in Form eines Neovaskularisationsglaukoms. Die Visuswerte verbesserten sich bei den Patienten, die innerhalb der ersten Woche nach Protonentherapie eine operative Netzhautwiederanlage erhalten haben, so dass eine zeitnah nach Protonenbestrahlung stattfindende Intervention empfehlenswert ist.

Diese Auswertung zeigt, dass die Endodrainage-Vitrektomie eine geeignete Maßnahme ist, die nach Protonentherapie vermehrt auftretende exsudative Ablatio zu sanieren. Sie ist daher für Patienten eine geeignete Alternative, wenn keine Endoresektion durchgeführt werden kann.

Neben den exsudativen Komplikationen, die schon kurzfristig nach der Bestrahlung auftreten können, entwickeln sich die strahlenbedingten Komplikationen eher im Verlauf. Diese sind der Schwerpunkt der folgenden Auswertungen.

Seibel I, Cordini D, Willerding G, Riechardt AI, Jousen AM. Endodrainage, tumor photocoagulation, and silicone oil tamponade for primary exudative retinal detachment due to choroidal melanoma persisting after proton beam therapy. *Ocul Oncol Pathol.* 2014;1(1):24-33

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1159/000365333>

2.4. Die Kataraktentwicklung nach primärer Protonentherapie beim uvealen Melanom

Im Folgenden werden zunächst die anterioren dann die posterioren Strahlenkomplikationen untersucht. Mittelpunkt dieser Auswertung ist die strahlenbedingte Katarakt. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem Aderhaut- oder Aderhautziliarkörpermelanom, die zwischen 1998 und 2008 eine primäre Protonentherapie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin und dem Helmholtz-Zentrum Berlin erhielten. Weitere Voraussetzungen waren eine klare Linse zum Zeitpunkt der Bestrahlung und eine Mindestnachbeobachtungszeit von 12 Monaten. Patienten mit adjuvanten Therapien, welche eine Kataraktentwicklung hätten induzieren oder verstärken können (wie z.B. jegliche chirurgische Interventionen), wurden ausgeschlossen. Auch wurden Patienten, bei denen sich während der Kontrollvisiten eine Pseudophakie zeigte und der Grund für die Operation aus unseren Daten nicht sicher zu eruieren war, ausgeschlossen. Ebenfalls war eine extern durchgeführte Katarakt-Operation ein Ausschlusskriterium. Gründe für die Indikation einer Katarakt-Operation war eine dichte Linsentrübung, die den Funduseinblick und somit die Tumorkontrolle verhinderte. Es wurden 258 Patienten eingeschlossen, von denen 71 Patienten (66,3 %) nach durchschnittlich 31,3 Monaten (0,7-142,4 Monaten) eine Katarakt zeigten, von denen wiederum 35 Patienten (20,4 %) nach durchschnittlich 24,2 Monaten (0,7-111,1 Monaten) eine Katarakt-Operation benötigten. Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 72,6 Monaten (12-167,4 Monaten). Es ergab sich somit eine Katarakt-Entwicklungsrate von 74,3 % nach 5 und 97,7 % nach 10 Jahren. Die zum Vergleich durchgeführte Subgruppenanalyse mit *in domo* gelegten Ruthenium-Applikatoren ergab Raten von 59,1 % nach 5 und von 92,4 % nach 10 Jahren. In der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich das Alter als einziger unabhängiger Risikofaktor. Die Wahrscheinlichkeit einer Katarakt-Entwicklung nach Protonentherapie stieg signifikant mit einer Linsenbestrahlungsdosis von 15-20 CGE oder >20 CGE verglichen zu 5 CGE an. Es entwickelten sich jedoch auch schon Katarakte bei einer Dosis von < 0,5 CGE. Auch wenn zum Zeitpunkt der Kataraktentwicklung die Visuswerte in der Kataraktgruppe signifikant schlechter waren als bei den Patienten ohne Katarakt, wurde der Langzeitvisus nicht durch die Kataraktentwicklung beeinflusst (1,2 logMAR ohne Katarakt versus 1,4 logMAR mit

Katarakt). Der Langzeitvisus korrelierte jedoch statistisch hoch signifikant mit posterioren Strahlenkomplikationen wie der Strahlenretinopathie und der Strahlenoptikopathie. Dieser Punkt sollte mit den Patienten vor einer Katarakt-Operation diskutiert werden. Des Weiteren wurde das Risiko für Metastasen oder lokale Rezidive nicht durch eine Katarakt-Operation gesteigert.

Diese Studie zeigt, dass die aktuellen Strahlendosis-Schwellenwerte der Kataraktentwicklung in Frage gestellt und ggf. nach unten korrigiert werden müssen. Des Weiteren stellt eine Katarakt-Operation keinen Risikofaktor in Hinblick auf lokale Rezidive oder Metastasierung dar, weshalb diese im Falle von Einschränkungen im Funduseinblick oder vorbereitend für anschließend notwendige Vitrektomien (Endodrainage oder Endoresektion) sicher durchgeführt werden kann.

Da der Langzeitvisus nicht von der Katarakt-Entstehung, sondern von der Entwicklung posteriorer Strahlenkomplikationen abhängt, sind die Strahlenretinopathie und die Strahlenoptikopathie Schwerpunkt der nachfolgenden Arbeit.

Seibel I, Cordini D, Hager A, Riechardt AI, Rehak M, Böker A, Böhmer D, Heufelder J, Jousen AM. Cataract development in patients treated with proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(8):1625-30

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3356-4>

2.5. Prädiktive Risikofaktoren der Strahlenretinopathie und Strahlenoptikopathie nach Protonentherapie beim uvealen Melanom

Um die posterioren Strahlenkomplikationen wie Strahlenretinopathie und Strahlenoptikopathie und ihre Risikofaktoren zu erfassen, wurden alle Patienten untersucht, die in der Charité-Universitätsmedizin Berlin und dem Helmholtz-Zentrum Berlin zwischen Mai 1998 und Juni 2014 mit primärer Protonentherapie beim Aderhaut- oder Aderhautziliarkörpermelanom behandelt und für mindestens 12 Monate nachbeobachtet wurden. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die erneut bestrahlt wurden oder eine Vitrektomie in Form einer Endodrainage oder Endoresektion erhalten haben. Insgesamt konnten 1127 Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 53,4 Monaten (12-170,4 Monaten) eingeschlossen werden. Von diesen entwickelten 768 (68,1 %) Patienten nach 18,9 Monaten (2,0-99,8 Monaten) eine Strahlenretinopathie und 463 (41,0 %) nach 19,8 Monaten (0,2-170,4 Monaten) eine Strahlenoptikopathie. Bei den Patienten, die keine posteriore Strahlenkomplikation entwickelten, verschlechterte sich der Visus von initial 0,3 logMAR auf 0,4 logMAR bei der letzterhobenen Kontrolle, während Patienten mit einer Strahlenretinopathie mit Visuswerten von 1,0 logMAR und mit einer Strahlenoptikopathie mit Visuswerten von 1,5 logMAR endeten. Die in der multiplen Regressionsanalyse detektierten unabhängigen Risikofaktoren für die Strahlenoptikopathie waren eine kurze Distanz zur Papille und deren Bestrahlung mit höherer Dosis. Ähnlich auch die Risikofaktoren der Strahlenmakulopathie (Makulaödem im Rahmen der Strahlenretinopathie), welche nahes Wachstum zur Fovea und eine höhere Foveadosis umfassten.

Eine Strahlenretinopathie entwickelte sich am ehesten bei Tumoren mit zentraler Lage (<2,5 mm von den sensiblen Strukturen wie Makula und/oder Papille) und im Falle von mittelperipheren und peripheren Tumoren, wenn diese eine größere Tumorprominenz aufwiesen.

Somit ist das Risiko einer Strahlenretinopathie zum einen bei Patienten mit einem zentralen Tumor und zum anderen bei Patienten mit einem prominenten Tumor am Höchsten. Dies unterstreicht den Vorteil von chirurgischen Resektionen, da eigene Ergebnisse Hinweise geben, dass die Resektion nicht nur das eher zeitnah auftretende „Toxic-Tumor-Syndrom“ sondern auch die spätere Entwicklung einer Strahlenretinopathie verhindern kann.

Da das Auftreten einer posterioren strahlenbedingten Komplikation mit einem Visusverlust einhergeht, sind potentiell visusverbessernde Maßnahmen der Fokus der nächsten Auswertung.

Seibel I, Cordini D, Hager A, Tillner J, Riechardt AI, Heufelder J, Davids AM, Rehak M, Jousen AM. Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(9):1787-92

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3429-4>

2.6. Anti-angiogene oder steroidale Therapien bei Strahlenmakulopathie nach Protonentherapie beim uvealen Melanom

Erfolgsversprechende therapeutische Optionen bei posterioren Strahlenkomplikationen existieren besonders für das strahleninduzierte Makulaödem. Bisher gibt es viele Studien, die entweder intravitreale Anti-VEGF- oder Corticosteroidinjektionen – jeweils mit guten Ergebnissen – anwandten, so dass es bisher jedoch keinen Konsens über die beste Therapieoption gibt. Aus diesem Grund wurden alle Patienten, mit einer OCT gesicherten Strahlenmakulopathie nach primärer 60 CGE Protonentherapie beim uvealen Melanom eingeschlossen. Weiteres Einschlusskriterium war der Erhalt einer intravitrealen Therapie, mit nur einem Medikament, zwischen Januar 2011 und Juli 2014. Patienten mit Rezidiv, erneuter Bestrahlung, Vitrektomien mit oder ohne Endoresektion, visuslimitierendem Tumorwachstum unter die Makula, vorbestehender Vergrößerung der avaskulären Zone auf mehr als 180° oder wenn die intravitreale Therapie in Kombination mit anderen Eingriffen stattfand, wurden ausgeschlossen. Auch wenn die intravitreale Injektion aus möglichen anderen Gründen wie z. B. einer Strahlenoptikopathie durchgeführt wurde oder wenn das Makulaödem nicht sicher strahlenbedingt war, wurden diese Patienten ausgeschlossen. Es konnten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, von denen 38 Patienten (48,7 %) eine Therapie mit Bevacizumab, 35 Patienten (44,9 %) eine Therapie mit Triamcinolon und 5 Patienten (6,4 %) ein Dexamethason Implantat erhalten haben. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 49 Monaten (18,1-120,0 Monaten), die Zeit zwischen Protonentherapie und Entstehen der Makulopathie lag bei 16,6 Monaten (4,6-69,3 Monaten), während die Zeit von Diagnosestellung der Makulopathie bis zur ersten Injektion durchschnittlich 4,5 Wochen (0,5-10 Wochen) betrug. Die durchschnittliche Injektionsanzahl lag bei 2 Injektionen in der Bevacizumabgruppe (1-11 Injektionen) und bei jeweils einer in der Triamcinolon- (1-3 Injektionen) oder Dexamethasongruppe (1-2 Injektionen). Insgesamt zeigten 11 Patienten (28,9 %) nach Bevacizumabinjektion um 0,25 logMAR verbesserte Visuswerte und 24 Patienten (63,2 %) stabile Visuswerte 4 Wochen nach intravitrealer Injektion. Bei Patienten nach Triamcinoloninjektion zeigten 10 Patienten (28,6 %) eine um 0,25 logMAR Visusverbesserung und 20 Patienten (57,1 %) einen stabilen Visus. Von den 5 Patienten mit Dexamethason Implantat blieb der Visus bei 4 Patienten 4 Wochen nach Implantation stabil. Es zeigten sich hinsichtlich der primären Endpunkte, Visusentwicklung und OCT-

Dickenänderung, keine Unterschiede zwischen den Therapieoptionen. Alle drei Medikamente führten zu einer Reduktion der zentralen Foveadicke und besonders bei Patienten mit kurzem Symptom-Injektions-Intervall zu einem Visusgewinn. In der Subgruppenanalyse wurden 6 Patienten separat untersucht, die verschiedene intravitreale Medikamente erhalten haben. Hier zeigte sich, dass ein Therapiewechsel von Steroid zu Anti-VEGF oder vice versa bei fehlendem Ansprechen erfolgversprechend sein kann.

Diese Studie zeigt somit, dass sowohl Steroide als auch Anti-VEGFs gute und gleichstarke Therapieoptionen sind, die individuell im Rahmen einer Strahlenmakulopathie empfohlen werden können.

Seibel I, Hager A, Riechardt AI, Davids AM, Böker A, Jousen AM. Antiangiogenic or corticosteroid treatment in patients with radiation maculopathy after proton beam therapy for uveal melanoma: Anti-VEGFs versus corticosteroids for radiation maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:31-9

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.04.024>

3. DISKUSSION

Die drei übergeordneten Ziele bei der Behandlung von uvealen Melanomen sind in absteigender Priorität geordnet erstens die Sicherung des Überlebens, zweitens der Erhalt des Auges und drittens der Erhalt des Sehens. Die in dieser kumulativen Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten sollen Optimierungen dieser drei Punkte bei mit Protonentherapie behandelten Aderhaut- und Aderhautziliarkörpermelanomen erläutern.

3.1. Lokale Rezidive

Die Möglichkeiten der Überlebenssicherung sind abgesehen von einer frühzeitigen Diagnose und Therapieinitiierung limitiert. Wir konnten zeigen, dass im Falle eines lokalen Rezidivs, Bestrahlungsformen – gleich welcher Art – als Sekundärtherapie angewandt, im Vergleich zur sekundären Enukleation keinen negativen Einfluss auf das Überleben haben. Daher können lokale Rezidive bei der Chance eines Augenerhalts mit erneuten Bestrahlungen therapiert werden [57, 58]. Dennoch zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einem Lokalrezidiv und dem Entstehen von Metastasen und damit verbundenem verkürzten Überleben. Dieser Aspekt wurde Anfang dieses Jahres in einer 10 Tumorzentren umfassenden Multicenterstudie bestätigt [59]. Die nicht erhöhte Metastasenrate in unserer Auswertung „Protonentherapie als Sekundärtherapie bei einem lokalen Rezidiv“, ist auf durchschnittlich kleinere und somit als niedriger maligne einzustufende Tumoren zurückzuführen. Vierzig Prozent der Patienten wurden primär mit transpupillarer Thermotherapie behandelt, einer Option die früher generell für eher flachere Melanome oder in Transformation befindlichen Naevi angewandt wurde und mittlerweile bei vergleichsweise hohen Rezidivraten nicht mehr als Primärtherapie zu empfehlen ist [60-62].

Unklar bleibt, ob es sich bei den rezidivierenden Melanomen um generell aggressivere Formen handelt, da die Genetik nicht mituntersucht wurde. Ausgeschlossen werden kann aber nicht, dass der nicht suffizient bestrahlte Tumor durch verlängerte Zeit eher die Möglichkeit hat, um hämatogen Zellen zu verteilen. Somit muss deutlich unterstrichen werden, dass eine initial effektive etablierte Therapie oberstes Behandlungsziel bleibt. Aus diesem Grund hat die Sicherheit bei der Bestrahlungsplanung oberste Priorität, so dass eine Reduktion des Sicherheitssaumes

sehr kritisch geprüft werden muss. Diese kann durch Aussparen von sensiblen Strukturen natürlich zu einer besseren Visusprognose führen, dennoch ist die lokale Tumorkontrolle aus den schon angeführten Gründen zu priorisieren. Auch andere Protonenzentren sehen die Möglichkeit einer Sicherheitssaumreduktion kritisch. Egger et al. zeigten einen direkten Zusammenhang zwischen der Reduktion des Sicherheitssaumes und dem Auftreten von Rezidiven, wobei Caujolle et al. erst eine Reduktion auf unter 1 mm als Risikofaktor einstufen [63, 64]. Da in unserer Studie am häufigsten Randrezidive gefunden wurden, die fälschlicherweise klinisch als zu klein eingestuft worden sind, sehen wir generell von einer Sicherheitssaumreduzierung ab.

Um diese falsch zu geringen Grenzen zu vermeiden, werden abgesehen von einem darauf sensibilisierten Operateur bei der Clip-Legung unterstützend unterschiedliche Kamerasysteme, Nahinfrarot-Aufnahmen und Autofluoreszenzaufnahmen zur korrekten Bestimmung des Zielvolumens herangezogen. Problematisch bei Farbaufnahmen ist, dass die meisten Kamerasysteme mit einer transpupillaren Belichtung arbeiten, die auf Grund von Reflexionen des RPEs oder der inneren Aderhaut flache Tumorränder teilweise nicht sichtbar macht. Kamerasysteme, die mit einer transskleralen Belichtung arbeiten, sind auf Grund des höheren Kontrastes hier vorteilhaft [65].

Die Protonentherapie gibt es wie einleitend beschrieben schon sehr lange und somit kann auf einen großen Erfahrungsschatz zurückgegriffen werden, da über die Jahre beispielsweise Varianten in der Dosisreduktion, Modifizieren des Sicherheitssaumes oder der Bestrahlungsplanungssoftware getestet wurden. Der große Vorteil bei der Protonentherapie ist, dass diese weltweit sehr einheitlich durchgeführt wird. Es gibt in jedem Protonenzentrum nur minimale Abweichungen bezogen auf die Technik in der operativen Markierung des Tumors und der darauf basierenden Planung. Ein Vorteil der prozessualen Gestaltung der Protonentherapie ist die enge und in sich greifende interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Medizinphysikern, Strahlentherapeuten und Ophthalmoonkologen und die damit verbundene Reduktion individueller Fehler. Dies resultierte in unserem Zentrum in einer lokalen Tumorkontrolle von 96 % und einer Augenerhaltrate von 95 % nach 5 Jahren [58]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Protonenzentren erreicht [56, 66-69]. Auch ophthalmoonkologische Zentren, die lange bestehende Erfahrung in der Behandlung von uvealen Melanomen

mit Brachytherapie haben, erreichen diese Raten [70, 71]. Der Erfolg der Brachytherapie hängt aber deutlich mehr von der individuellen Präzision und Erfahrung des Operateurs ab als bei der Protonentherapie. Auch die stereotaktischen Bestrahlungsmethoden zeigen zufriedenstellende Ergebnisse, jedoch sind die genutzten Strahlendosen (noch) inhomogen, die Nachbeobachtungszeiträume teilweise kurz und die Studien somit untereinander schwer vergleichbar. Daher sind im Folgenden soweit möglich die größeren Studien zusammengefasst.

Mit dem Gamma-Knife zeigten sich Ergebnisse mit 90 %-95 % lokaler Tumorkontrolle und ca. 85 %-90 % Augenerhaltrate bei durchschnittlichen Nachbeobachtungszeiten von 20-40 Monaten [72-75]. Dunavoelgyi et al. berichteten von einer lokaler Tumorkontrolle von 95,9 % nach 5 Jahren und 92,6 % nach 10 Jahren sowie einer Augenerhaltrate von 78,6 % nach 5 Jahren und 72,6 % nach 10 Jahren [76]. Eine kürzlich von Eibl-Lindner et al. publizierte Studie mit Ergebnissen nach Cyber-Knife Radiochirurgie bei mittleren und großen uvealen Melanomen, bestrahlte mit einer mittleren Bestrahlungsdosis von 18-22 Gy bei 70 % Isodose. Die lokalen Tumorkontrollraten lagen nach 3 Jahren bei 87,4 % und 5 Jahren bei 70,8 %, ähnlich zu den Augenerhaltraten mit 86,7 % nach 3 Jahren und 73 % nach 5 Jahren. Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 26,4 Monaten [77]. Biewald et al. berichteten über die Ergebnisse nach mindestens 25 Gy Gamma-Knifebestrahlung und adjuvanter Endoresektion bei großen Melanomen. Die lokale Tumorkontrollrate lag bei 95 % und der Augenerhalt bei 89 % nach durchschnittlich 32,3 Monaten Nachbeobachtungszeit [78]. Unabhängig von der Bestrahlungsart bleibt das bestrahlte Tumorgewebe ein möglicher Komplikationsherd.

3.2. Das „Toxic-Tumor-Syndrom“

Der häufigste Grund für sekundäre Eukleationen nach Bestrahlung ist ein rubeotisches Sekundärglaukom, welches mit Exsudation und Entzündung zum Symptomenkomplex des „Toxic-Tumor-Syndroms“ zählt [56, 79-81]. Es wird angenommen, dass eine Zytokin getriggerte Entzündungsreaktion mit Exsudation und Ischämie des Vorderabschnitts durch unkontrollierte VEGF-Ausschüttung aus dem bestrahlten Tumorgewebe ursächlich ist. Aus diesem Grund gelten Tumorresektionen als der vielversprechendste Weg, um ein „Toxic-Tumor-Syndrom“ zu vermeiden und den Augenerhalt zu wahren [55, 68, 82]. Erstmals wurde ein Weg, den Tumor *ab*

interno – also durch eine Endoresektion – zu entfernen von Damato et al. beschrieben [83].

Die von uns beschriebene Endodrainage-Vitrektomie stellt eine Alternativoperation für die Patienten dar, welche auf Grund der Allgemeinerkrankungen oder Tumormerkmale nicht für eine Endoresektion geeignet sind. Die anatomischen Ergebnisse waren äußerst zufriedenstellend, auch die Neovaskularisationsglaukomrate lag in dem beschriebenen Zeitraum mit 20 % nicht über den publizierten Werten (4,9-30 %) nach Protonentherapie beim uvealen Melanom [69, 84]. Da allerdings der Tumor bei der Endodrainage-Vitrektomie belassen wird, bleibt die Gefahr der VEGF-Ausschüttung. Die Annahme ist zwar, dass es allein durch die Netzhautwiederanlage und Durchführung der Laserphotokoagulation zu einer minimierten VEGF-Expression kommt, allerdings war die Kohorte für einen Vergleich zu den Endoresektionen zu klein und die Nachbeobachtung zu kurz [56, 81, 84, 85].

Eine kürzlich durchgeführte Auswertung vergleicht die Eukleations- und Neovaskularisationsglaukomrate nach Endoresektionen mit der Rate nach Endodrainage-Vitrektomie und der Rate einer Gruppe von Patienten mit großen Tumoren ab 7 mm Prominenz ohne adjuvante chirurgische Therapie nach primärer Protonentherapie. Das Ergebnis lässt annehmen, dass die sekundäre Eukleationsrate durch adjuvante chirurgische Interventionen wie Endoresektionen und Endodrainage-Vitrektomien gleichwertig gesenkt werden kann. Patienten mit großen Tumoren, die keiner adjuvanten chirurgischen Therapie zugeführt wurden, zeigten höhere sekundäre Eukleationsraten. Die Entstehung eines Neovaskularisationsglaukoms war nach Endoresektion geringer als nach Endodrainage-Vitrektomie und nach letzterer wiederum geringer als in der Vergleichsgruppe. Des Weiteren zeigte diese Auswertung auch, dass das Risiko eines Neovaskularisationsglaukoms deutlich höher bei „Toxic-Tumor“ als nach Strahlenretinopathie ist (angenommen im American Journal of Ophthalmology am 22.3.2017).

Auch wenn die Endodrainage-Vitrektomie weniger invasiv als die Endoresektion ist, so wird sie dennoch meistens in Vollnarkose durchgeführt. Daher bedarf es einer noch minimal invasiveren Therapie, die sogar für die Patienten geeignet ist, bei denen auch keine Endodrainage-Vitrektomie durchgeführt werden kann. Nach sehr vielversprechenden, von Desjardins et al. berichteten, Ergebnissen einer reduzierten

exsudativen Ablatio- und sekundären Eukleationsrate nach adjuvanter transpupillärer Thermotherapie nach Protonentherapie, initiierten wir im Januar 2015 eine prospektiv randomisierte Studie. Diese vergleicht die transpupilläre Thermotherapie mit einer Kombination aus transpupillärer Thermotherapie und Triamcinoloninjektion [86]. Die Langzeitdaten bezogen auf die Neovaskularisationsglaukom- und Augenerhaltraten liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor.

3.3. Strahlenkatarakt, Strahlenretinopathie und Strahlenoptikopathie

Wir konnten zeigen, dass die Tumordicke nicht nur in Hinblick auf das „Toxic-Tumor-Syndrom“ einen Risikofaktor darstellt, sondern bei mittelperipheren und peripheren Tumoren zudem der Risikofaktor für eine Strahlenretinopathie ist, die den Langzeitvisus deutlich limitiert [87]. Patel et al. zeigten sehr vergleichbare Ergebnisse. Eine Tumordicke über 5 mm war neben einem großen Tumordurchmesser und einem initialen Visus unter 20/40 (0,3 logMAR) beim fovealen uvealen Melanomen der Risikofaktor für reduzierte Visusergebnisse nach Protonentherapie [88]. Interessanterweise korrelierte in dieser Studie ein schlechter Visus mit Rubeosis und Strahlenoptikopathie, jedoch nicht mit dem Auftreten einer Strahlenmakulopathie [88]. Auch in unserer Studie wurde der Visus weniger durch die Makulopathie als durch die Strahlenoptikopathie beeinflusst. (1,0 logMAR versus 1,5 logMAR) [87]. Patel et al. beschrieben Risikofaktoren für die Strahlenoptikopathie wie einen Basaldurchmesser von mehr als 15 mm. Da es sich bei den eingeschlossenen Tumoren um zentrale foveale Melanome handelte, liegen diese, wenn sie ausgedehnter sind, auch näher an der Papille. Da eine Nähe zur Papille der von uns detektierte Risikofaktor war, stimmen die Ergebnisse gut überein [88].

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Strahlenoptikopathie gefolgt von der Strahlenretinopathie den Visus langfristig limitieren. Die strahlenbedingte Katarakt spielt für die langfristige Visusprognose eine untergeordnete Rolle [87, 89]. Dies ist für die Bestrahlungsplanung bei zentralen Tumoren entscheidend. Diese werden in unserem Zentrum im Geradeausblick bestrahlt, weshalb die Linse zwar eine maximale Dosis erhält, allerdings in bestimmten Fällen durch Keile der Nervus opticus, die Papille oder die Makula geschont werden können. Dies geschieht nur unter Wahrung der sicheren Bestrahlung des Zielvolumens, kann aber auf die Visusprognose des Patienten entscheidenden Einfluss nehmen. Der weitere wichtige Punkt ist, dass die

Linse strahlensensitiver ist, als bisher angenommen. Wir konnten zeigen, dass zwar das Risiko für eine Strahlenkatarakt mit steigender Strahlendosis zunimmt, jedoch entwickelten auch Patienten bei einer Dosis $< 0,5$ CGE eine strahleninduzierte Katarakt. Dies ist in Einklang zu diversen Studien [90-94]. Somit sind die Schwellendosen von 2 Gy als Einzelbestrahlung und 4 Gy bei fraktionierter Bestrahlung, die von der Internationalen Strahlenschutzkommission angegeben werden, ggf. zu hoch angesetzt.

3.4. Therapiemöglichkeiten der strahlenbedingten Komplikationen

Nach unseren Ergebnissen ist die Durchführung einer Katarakt-Operation nach Protonentherapie keine Gefahr für die lokale Tumorkontrolle oder Zellzerstreuung [89]. Zur Therapie des visuslimitierendsten Faktors der Strahlenoptikopathie gibt es keine kongruenten Ergebnisse. Versuche mit Triamcinolon, direkt nach Diagnosestellung der Optikopathie intravitreal injiziert, zeigten zwar eine kurzfristige Ödemreduktion und Visusstabilisierung. Allerdings fehlen sowohl Langzeitergebnisse als auch Sicherheiten, ob die Verbesserung in einer Kausalkorrelation zur Therapie steht [95]. Therapeutische Möglichkeiten bieten sich bei der Strahlenmakulopathie [96-98]. Wir konnten zeigen, dass intravitreale Steroidinjektionen und anti-VEGF-Injektionen als gleichwertig einzustufen sind [96]. Eine zeitnahe Therapie ist entscheidend für die Visusprognose. Der initiale Visus vor Protonentherapie lag bei 0,1 logMAR, der Visus bei Diagnosestellung der Strahlenretinopathie und Indikationsstellung der intravitrealen Therapie bei 0,5 logMAR. Der am Tag der Injektion gemessene Visus lag bei 0,8 logMAR. Zeitliche Verzögerungen führen zu einem aus medizinischer Sicht unnötigen Visusverlust von 0,5 logMAR auf 0,8 logMAR. Es hat sich gezeigt, dass ein länger bestehendes Makulaödem in Verbindung mit einem schlechteren Ausgangsvisus, prognostisch ungünstig für eine funktionale Verbesserung ist [96]. Da die intravitreale Injektionstherapie bei Strahlenmakulopathie nicht im Katalog der Krankenkassen gelistet ist, beginnt im klinischen Alltag nach Indikationsstellung der Therapie der Kampf um die Kostenübernahme, der sich oft zeitlich hinzieht. Die Standardtherapie und somit die von der Krankenkasse geforderte Alternativtherapie besteht in einer fokalen zentralen Laserphotokoagulation, für welche die in der Literatur vorliegenden Ergebnisse allerdings enttäuschend sind. Problematisch ist eine auf Grund geringer Daten, inkonsistenter Laserparameter und

Nachbeobachtungszeiten wenig aussagekräftige Studienlage [97, 99, 100]. Daher wurde eine prospektive IIT, die RadiRet-Studie, eine bizenrische Studie zwischen dem Universitätsklinikum Essen und der Charité-Universitätsmedizin Berlin initiiert, bei der intravitreale Ranibizumabinjektionen mit einer zentralen fokalen Laserphotokoagulation verglichen werden. Die Studie wurde beendet und die Ergebnisse werden Ende dieses Jahres vorliegen. Bei sehr wenigen Patienten wurde eine neu aufgetretene oder vergrößerte makuläre Ischämie nach Bevacizumabinjektionen detektiert, die in keiner Korrelation zur Bestrahlungsdosis der Fovea stand. Dass es keinen Kausalzusammenhang gibt, lässt sich nicht sicher sagen. Generell ist die Datenlage zu durchgeführten FAGs reduziert. Mashayekhi et al. räumten ebenfalls ein, dass Patienten, die keinen Visusgewinn zeigten, eine makuläre Ischämie aufweisen könnten. Die Frage, warum Anti-VEGF-Injektionen im Rahmen der ebenfalls vaso-okklusiven und pathogenetisch ähnlichen diabetischen Retinopathie keine negativen Auswirkungen auf die Makulaischämie haben, lässt sich nicht beantworten. Es könnte jedoch sein, dass die strahlensensitiveren Endothelzellen, die bei der Strahlenmakulopathie vorrangig betroffen sind, vermehrt auf Anti-VEGF-Gabe reagieren als die Perizyten, die bei der diabetischen Retinopathie im Vordergrund stehen. Ob aber überhaupt ein Zusammenhang zwischen Anti-VEGF-Injektionen und einer Makulaischämie bei der Strahlenmakulopathie besteht, wird sicherlich auch die prospektiv angelegte RadiRet-Studie näher entschlüsseln.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Die Protonentherapie stellt eine sichere, mit einer nach 5 Jahren 96 prozentigen lokalen Tumorkontrollrate und 95 prozentigen Augenerhaltrate versehene Bestrahlungsmodalität dar [58]. Sollte es trotz optimaler Bestrahlungsplanung zu einem lokalen Rezidiv kommen, können im Fall eines begrenzten Rezidivs erneute Bestrahlungen dennoch den Augenerhalt sichern [58, 60]. Für die Komplikationen, die aus dem sterilisierten Tumormaterial selbst resultieren, gibt es individuell auf Patienten angepasste, den Augenerhalt verbessernde, adjuvante Therapieoptionen. Für die großen Melanome, die ein hohes Risiko für ein „Toxic-Tumor-Syndrom“ haben, bleiben tumorresezierende Eingriffe die erste Wahl. Falls diese aus internistischen oder tumoranatomischen Gründen nicht durchgeführt werden können, stellt die Endodrainage-Vitrektomie eine gute und sichere Option dar, welche die Bulbuserhaltprognose verbessert [84]. Eine nahe Tumorkontrolle zur Papille und eine Bestrahlung der Papille sind die Risikofaktoren der Strahlenoptikopathie. Da diese der visuslimitierendste Faktor ist, gilt es die Papille, wann immer ohne Gefährdung der Tumorkontrolle möglich, zu schützen [87]. Bei der Bestrahlung von zentralen Melanomen, können manchmal – je nach Lage des Tumors – optimierte Bestrahlungsplanungen eine Dosisreduktion der Papille oder Makula erreichen, ohne die sichere Bestrahlung des Zielvolumens zu gefährden. In einem solchen Fall, sollte eine Dosisreduktion der Papille einer Dosisreduktion der Makula vorgezogen werden. Dass zentrale Melanome dadurch zu Lasten der Linsendosis und Kataraktentwicklung im Geradeausblick bestrahlt werden, kann ohne Bedenken in Kauf genommen werden. Die Katarakt-Operation zeigte keinen Nachteil in der Tumorkontrolle oder Metastasierungswahrscheinlichkeit [89]. Kommt es nach der Protonenbestrahlung zu einem strahleninduzierten Makulaödem, können sowohl Steroid- als auch antiangiogene intravitreale Injektionen gleichwertig eingesetzt werden. Auch kann bei Therapieversagen ein Medikamentenwechsel gewinnbringend sein [96]. Ob und inwieweit die panretinale Laserphotokoagulation oder prophylaktisch applizierte intravitreale Injektionen langfristig den Visus günstig beeinflussen und auch welches Medikament sich für den langfristigen Gebrauch in Hinblick auf die Induktion oder Verstärkung einer Makulaischämie besser eignet, werden schon begonnene Studien zukünftig zeigen.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Z6-10, S568 Siddhartha Mukherjee in der König aller Krankheiten Krebs-eine Biographie, DuMont Buchverlag, Köln, dritte Auflage 2012, ISBN 978-3-8321-9644-8
- 2 Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: Trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118:1881–5
- 3 Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4651–9
- 4 Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:245–50
- 5 Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal Melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38(5):549-53
- 6 Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1413–8
- 7 Collaborative Ocular Melanoma Study Group. 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*. 2006;124(12):1684-93
- 8 Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No 26. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1639–43
- 9 Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH and Chapman PB, Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(31):8076-80
- 10 Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: Review of literature and future perspectives. *Cancer Med*. 2013;2(5):674-86

- 11 Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Sato T. Transhepatic therapies for metastatic uveal melanoma. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30:39–48
- 12 Damato B, Eleuteri A, Taktak AF and Coupland SE, Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res*, 2011. 30(5): 285-95
- 13 Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Semin Oncol.* 2010;37(2):127-38
- 14 Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, et al. Cytogenetics of uveal melanoma: A 7-year clinical experience. *Ophthalmology.* 2007;114:1925–31
- 15 Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet.* 1996;347:1222–5
- 16 Shields CL, Ganguly A, Bianciotto CG, Turaka K, Tavallali A, Shields JA. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Ophthalmology.* 2011;118:396–401
- 17 Sisley K, Rennie IG, Parsons MA, Jacques R, Hammond DW, Bell SM, et al. Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997;19:22–8
- 18 Kilic E, Naus NC, van Gils W, Klaver CC, van Til ME, Verbiest MM, et al. Concurrent loss of chromosome arm 1p and chromosome 3 predicts a decreased disease-free survival in uveal melanoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2253–7
- 19 Damato BE, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res.* 2010;16(24):6083-92
- 20 Parrella P, Sidransky D, Merbs SL. Allelotype of posterior uveal melanoma: Implications for a bifurcated tumor progression pathway. *Cancer Res.* 1999;59:3032–7

- 21 Ehlers JP, Worley L, Onken MD, Harbour JW. Integrative genomic analysis of aneuploidy in uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14:115–22
- 22 Demirci H, Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Eagle RC., Jr Ring melanoma of the ciliary body: Report on twenty-three patients. *Retina.* 2002;22:698–706
- 23 Pach JM, Robertson DM, Taney BS, Martin JA, Campbell RJ, O'Brien PC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas with extrascleral extension. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:325–31
- 24 Edge SB, Fritz AG, Byrd DR, Greene FL, Trotti A III, Compton CC, editors. 7th ed. New York: Springer; 2010. *AJCC Cancer Staging Manual*;547–59
- 25 Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2066-71
- 26 Kujala E, Damato B, Coupland SE, Desjardins L, Bechrakis NE, Grange JD, Kivelä T. Staging of ciliary body and choroidal melanoma based on anatomic extent. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2825-31
- 27 McLean IW, Zimmerman LE, Evans RM. Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol.* 1978;86(4):557-64
- 28 Al Jamal RT, Mäkitie T, Kivelä T. Nucleolar diameter and microvascular factors as independent predictors of mortality from malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(6):2381-9
- 29 Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J, Gruman LM. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1993;100(9):1389-98
- 30 Mäkitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Microvascular loops and networks as prognostic indicators in choroidal and ciliary body melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(4):359-67

- 31 Jager MJ, Ly LV, El Filali M, Madigan MC. Macrophages in uveal melanoma and in experimental ocular tumor models: friends or foes? *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2):129-46
- 32 Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology.* 1998;105(1):195-8
- 33 Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association of host susceptibility factors and uveal melanoma. A meta-analysis. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(1):54-60
- 34 Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma. A meta-analysis. *Ophthalmology.* 2005;112:1599-1607
- 35 Kivelä T. Diagnosis of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol.* 2012;49:1-15
- 36 Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology.* 2005;112(10):1784-9
- 37 Kivelä T, Eskelin S: Transformation of nevus to melanoma. *Ophthalmology.* 2006;113(5):887-8
- 38 Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, Mashayekhi A, Shields JA. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(8):981-7
- 39 Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond).* 2012;26(9):1157-72
- 40 Onken MD, Worley LA, Tuscan MD, Harbour JW. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn.* 2010;12(4):461-468
- 41 Scheffler AC, Gologorsky D, Marr BP, Shields CL, Zeolite I, Abramson DH. Extraocular extension of uveal melanoma after fine-needle aspiration, vitrectomy, and open biopsy. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(9):1220-4
- 42 Adams KS, Abramson DH, Ellsworth RM, Haik BG, Bedford M, Packer S, Seddon J, Albert D, Polivogianis L. Cobalt plaque versus enucleation for

- uveal melanoma: comparison of survival rates. *Br J Ophthalmol.* 1988;72(7):494-7
- 43 Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, Schachat AP, Straatsma BR; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18 *Arch Ophthalmol.* 2001;119(7):969-82
- 44 Moore RF Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol.* 1930; 14(4):145-52
- 45 Seregard S, Damato B, Fleming P: Uveal malignant melanoma: management options - brachytherapy; in Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry JD (eds): *Clinical Ophthalmic Oncology*, ed 1. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007, pp 241-247
- 46 Marwaha G1, Macklis R, Singh AD, Wilkinson A. Brachytherapy. *Dev Ophthalmol.* 2013;52:29-35
- 47 Zehetmayer M. Stereotactic photon beam irradiation of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol.* 2012;49:58-65
- 48 Muacevic A, Nentwich M, Wowra B, Staerk S, Kampik A, Schaller U. Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2008;7(5):369-74
- 49 Zorlu F, Selek U, Kiratli H. Initial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma. *J Neurooncol.* 2009;94(1):111-7
- 50 Choi SY, Kim MS, Yoo SY, Cho CK, Lhee CH, Lee DH, Kang JK, Shin YJ. Feasibility of image-guided robotic radiotherapy using three fractions for uveal melanoma. *Tumori.* 2009;95(6):720-5
- 51 Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology.* 1980;87(6):571-81

- 52 Zografos L, Bercher L, Egger E, Chamot L, Gailloud C, Uffer S, Perret C, Markovits C. Treatment of eye tumors by accelerated proton beams. 7 years experience. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1992;200(5):431-5
- 53 Seibel I, Riechardt AI, Rehak M, Heufelder J, Gollrad J, Hager A, Joussem AM. Aderhautmelanom-Update und Protonentherapie, *ZPA – Zeitschrift für praktische Augenheilkunde & Augenärztliche Fortbildung*, November 2015,479-492
- 54 Ly LV, Bronkhorst IH, van Beelen E, Vrolijk J, Taylor AW, Versluis M, Luyten GP, Jager MJ. Inflammatory cytokines in eyes with uveal melanoma and relation with macrophage infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5445-51
- 55 Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO, Zijlmans HJ, Lau C, Eilers PH, Keunen JE, Jager MJ. Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma, *Arch Ophthalmol*. 2006;124(10):1428-34
- 56 Damato B, Kacpersek A, Errington D, Heimann H. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27(3):151-7
- 57 Marucci L., Ancukiewicz M., Lane A.M., Collier J.M., Gragoudas E.S., Munzenrider J.E. Uveal melanoma recurrence after fractionated proton beam therapy: comparison of survival in patients treated with reirradiation or with enucleation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):842–46
- 58 Seibel I, Cordini D, Rehak M, Hager A, Riechardt AI, Böker A, Heufelder J, Weber A, Gollrad J, Besserer A, Joussem AM. Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):628-36
- 59 Ophthalmic Oncology Task Force. Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2016;123(1):86-91
- 60 Riechardt AI, Cordini D, Dobner B, Seibel I, Gundlach E, Rehak M, Hager A, Stark R, Moser L, Joussem AM. Salvage proton beam therapy in local recurrent uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2014 Nov;158(5):948-56
- 61 Shields CL, Shields JA, Perez N, Singh AD, Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 2002;109(2):225-34

- 62 Mashayekhi A, Shields CL, Rishi P, Atalay HT, Pellegrini M, McLaughlin JP, Patrick KA, Morton SJ, Remmer MH, Parendo A, Schlitt MA, Shields JA. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology*. 2015;122(3):600-9
- 63 Caujolle JP, Paoli V, Chamorey E, Maschi C, Baillif S, Herault J, Gastaud P, Hannoun-Levi JM. Local recurrence after uveal melanoma proton beam therapy: recurrence types and prognostic consequences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(5):1218–1224
- 64 Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(1):138–147
- 65 Schalenbourg A, Zografos L. Pitfalls in colour photography of choroidal tumours. *Eye* 2013;27(2):224–229
- 66 Damato B., Kacperek A., Chopra M., Campbell I.R., Errington R.D. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(5):1405–11
- 67 Gragoudas E.S. Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(11):4666–73
- 68 Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Cassoux N, Dendale R, Mazal A, Delacroix S, Sastre X, Plancher C, Asselain B. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:41-57
- 69 Verma V, Mehta MP. Clinical Outcomes of Proton Radiotherapy for Uveal Melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28(8):e17-27
- 70 Wagner A, Chen A, Cook T, Faber D, Winward K, Sause W. Outcomes and control rates for I-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma: a community-based institutional experience. *ISRN Ophthalmol*. 2014 Mar 9;2014:950975. doi: 10.1155/2014/950975. eCollection 2014
- 71 Badiyan SN, Rao RC, Apicelli AJ, Acharya S, Verma V, Garsa AA, DeWees T, Speirs CK, Garcia-Ramirez J, Esthappan J, Grigsby PW, Harbour JW. Outcomes of iodine-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma with

- intraoperative ultrasonography and supplemental transpupillary thermotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):801-5
- 72 Sarici AM, Pazarli H. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for medium- and large-sized posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(1):285-94
- 73 Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M, Bogner J, Georgopoulos M, Pötter R. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol.* 2003;67(2):199-206
- 74 Langmann G, Pendl G, Klaus-Müllner, Papaefthymiou G, Guss H. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg.* 2000;93 Suppl 3:184-8
- 75 Modorati G, Miserocchi E, Galli L, Picozzi P, Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(1):40-4
- 76 Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, Sacu S, Kircher K, Georgopoulos M, Georg D, Zehetmayer M, Poetter R. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):199-205
- 77 Eibl-Lindner K, Fürweger C, Nentwich M, Foerster P, Wowra B, Schaller U, Muacevic A. Robotic radiosurgery for the treatment of medium and large uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2016;26(1):51-7
- 78 Biewald E, Lautner H, Gök M, Horstmann GA, Sauerwein W, Flühs D, Bornfeld N. Endoresection of large uveal melanomas: clinical results in a consecutive series of 200 cases. *Br J Ophthalmol.* 2016 Apr 27. pii: bjophthalmol-2015-307076. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307076. [Epub ahead of print]
- 79 Coleman K, Baak JP, Van Diest P, Mullaney J, Farrell M, Fenton M: Prognostic factors following enucleation of 111 uveal melanomas. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(11):688-92
- 80 Foss AE, Whelehan I, Hungerford JL, Anderson DF, Errington RD, Kasperek A, Restori M, Kongerud J, Sheen M: Predictive factors for the development of

- rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(9):748-54
- 81 Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye (Lond).* 2013;27(2):163-71
- 82 Boyd SR, Tan D, Bunce C, Gittos A, Neale MH, Hungerford JL, Charnock-Jones S, Cree IA. Vascular endothelial growth factor is elevated in ocular fluids of eyes harbouring uveal melanoma: identification of a potential therapeutic window. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):448-52
- 83 Damato B, Groenewald C, McGalliard J, Wong D. Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(3):213-8
- 84 Seibel I, Cordini D, Willerding G, Riechardt AI, Jousseaume AM. Endodrainage, tumor photocoagulation, and silicone oil tamponade for primary exudative retinal detachment due to choroidal melanoma persisting after proton beam therapy. *Ocul Oncol Pathol.* 2014;1(1):24-33
- 85 Tran B-K, Schalenbourg A, Bovey E, Zografos L, Wolfensberger TJ. Role of vitreoretinal surgery in maximizing treatment outcome following complications after proton therapy for uveal melanoma. *Retina.* 2013;33(9):1777-83
- 86 Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Dendale R, Delacroix S, Nauraye C, Estève M, Plancher C, Asselain B. Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients. *Ophthalmic Res.* 2006;38(5):255-60
- 87 Seibel I, Cordini D, Hager A, Tillner J, Riechardt AI, Heufelder J, Davids AM, Rehak M, Jousseaume AM. Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(9):1787-92
- 88 Patel AV, Lane AM, Morrison MA, Trofimov AV, Shih HA, Gragoudas ES, Kim IK. Visual Outcomes after Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanomas Involving the Fovea. *Ophthalmology.* 2016;123(2):369-77
- 89 Seibel I, Cordini D, Hager A, Riechardt AI, Rehak M, Böker A, Böhmer D, Heufelder J, Jousseaume AM. Cataract development in patients treated with proton

- beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(8):1625-30
- 90 Ainsbury EA, Bouffler SD, Dörr W, Graw J, Muirhead CR, Edwards AA, Cooper J. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat Res.* 2009;172(1):1–9
- 91 ICRP (1990) Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Publication 60, Annals of the ICRP, Vol. 21. Elsevier, Amsterdam
- 92 ICRP (2007) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Publication 103, Annals of the ICRP, Vol. 37. Elsevier, Amsterdam
- 93 Chumak VV, Worgul BV, Kundiyev YI, Sergiyenko NM, Vitte PM, Medvedovsky C, Bakhanova EV, Junk AK, Kyrychenko OY, Musijachenko NV, Sholom SV, Shylo SA, Vitte OP, Xu S, Xue X, Shore RE. Dosimetry for a study of low-dose radiation cataracts among Chernobyl clean-up workers. *Radiat Res.*2007; 167(5):606–14
- 94 Worgul BV, Kundiyev YI, Sergiyenko NM, Chumak VV, Vitte PM, Medvedovsky C, Bakhanova EV, Junk AK, Kyrychenko OY, Musijachenko NV, Shylo SA, Vitte OP, Xu S, Xue X, Shore RE. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiat Res.*2007;167(2):233–43
- 95 Kim IK, Lane AM, Egan KM, Munzenrider J, Gragoudas ES. Natural history of radiation papillopathy after proton beam irradiation of parapapillary melanoma. *Ophthalmology.* 2010;117(8):1617-22
- 96 Seibel I, Hager A, Riechardt AI, Davids AM, Böker A, Jousen AM. Antiangiogenic or corticosteroid treatment in patients with radiation maculopathy after proton beam therapy for uveal melanoma: Anti-VEGFs versus corticosteroids for radiation maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:31-9
- 97 Reichstein D: *Curr Opin Ophthalmol.* Current treatments and preventive strategies for radiation retinopathy. 2015;26(3):157-66

98. Mashayekhi A, Rojanaporn D, Al-Dahmash S, Shields CL, Shields JA. Monthly intravitreal bevacizumab for macular edema after iodine-125 plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol* 2014;24(2):228–234
- 99 Kinyoun JL. Long-term visual acuity results of treated and untreated radiation retinopathy (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:325-35
- 100 Hykin PG, Shields CL, Shields JA, Arevalo JF. The efficacy of focal laser therapy in radiation-induced macular edema. *Ophthalmology.* 1998;105(8):1425-9

6. DANKSAGUNG

Mein großer Dank gilt Frau Univ.- Prof. Dr. med. Antonia M. Joussem, die mich sowohl wissenschaftlich bei der Durchführung dieser Arbeit stets unterstützt, motiviert und begeistert hat als auch mit ihrer gewissenhaften und präzisen Art meinen klinischen und operativen Werdegang in großem Ausmaß gefördert und geprägt hat. Sie hat mir profunde Kenntnisse in der retinalen Chirurgie vermittelt und stets ihre weitreichende Expertise geteilt, welche die Grundlage zur Beurteilung der chirurgischen Aspekte dieser Habilitationsschrift bilden. Ihr Engagement und die Fähigkeit ihre Begeisterung und Leidenschaft an der Retinologie und okulären Onkologie weiterzugeben, waren maßgeblich für das Gelingen dieser Habilitation und meinen beruflichen Werdegang. Ich danke ihr darüber hinaus für die ehrlichen und anregenden Diskussionen und ihre Ratschläge, die mir in meinen beruflichen Entscheidungen sehr geholfen haben.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. rer. nat. Heufelder und Herrn Dr. rer. medic. Cordini stellvertretend für alle, die seit Beginn des Tumorzentrums in der Protonentherapie am Helmholtzzentrum und in der Augenklinik des Campus Benjamin Franklin tätig waren. Ohne die seit 1998 bestehende, erfahrene Behandlung von Tumoren und die akribische Dokumentation der Patienten wäre diese Habilitation nicht möglich gewesen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Bertelmann, Herrn PD Dr. med. Klamann, Herrn Prof. Dr. med. Rehak, Frau PD Dr. med. Hager, Frau Dr. med. Gordes, Frau Prof. Dr. med. Stübiger und Frau Dr. med. Doblhofer für ihre geduldige und freundliche Begleitung meiner wissenschaftlichen, klinischen und ganz besonders operativen Tätigkeit danken. Sie waren mir stets kompetente Ansprechpartner und Vorbilder.

Für die kollegiale Unterstützung, Inspiration und Motivation, die ich durch meine Kollegen und Co-Autoren erfahren habe, möchte ich ganz besonders danken. Sie haben durch ihre Kreativität und Freude an der Arbeit ein Klima geschaffen, in dem diese Arbeit erst entstehen konnte. Besonders hervorheben möchte ich an dieser

Stelle Frau Dr. med. Riechartd, Frau Dr. med. Zeisberg und Frau Dr. med. Schönfeld, die mir stets mit ihrer konstruktiven und menschlichen Art begegnet sind. Herrn Nordine danke ich für sein Engagement und die motivierende interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Meinen Eltern, Romy und Bernd Seibel und meinem geliebten Bruder Adrian Seibel, danke ich für die sorgenlose Kindheit, die sie mir beschert haben und die Vermittlung ihrer Werte, die mich zum Großteil geprägt und erst die Voraussetzung für diesen Beruf geschaffen haben. Des Weiteren möchte ich ihnen für ihren unerschütterlichen Glauben an mich danken. Meiner Tante Sybille und meinem Onkel Franz-Clemens Seibel danke ich für ihren Beistand und Unterstützung, die maßgeblich für die Fertigstellung dieser Arbeit waren.

Meinem Mann, Toni Höhna, möchte ich für seine unerschöpfliche Liebe und innige Geborgenheit, seine Geduld und Unterstützung meiner beruflichen Ziele danken. Ich danke ihm dafür, dass er nicht nur mein Fels in der Brandung sondern zugleich mein Spiegel ist, der mir eine andere Perspektive eröffnet und mich ausgleicht.

Für die tiefe und ehrliche Freundschaft, die ich durch meine engsten Freundinnen, Kolleginnen und Vertraute Katrin Abel, Luisa Gonzales, Christina Nordine und ganz besonders Christina Kothe während der gesamten Zeit erfahren habe, bin ich unendlich dankbar. Ich danke ihnen für die ehrliche Kritik, das Verständnis, die Unterstützung, die Kraft, die Freude, die Hoffnung, und die unerschütterliche Freundschaft und Liebe, die sie mir entgegenbringen.

7. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Berlin, Datum

.....
Dr. med. Ira Seibel