

Aus dem
CharitéCentrum für Tumormedizin
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Zips

Habilitationsschrift

Aspekte gesundheitsbezogener Lebensqualität in der okulären Protonentherapie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radioonkologie und Strahlentherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Johannes Gollrad
geboren in Ludwigsburg

Eingereicht: Mai 2023
Dekan: Prof. Dr. Joachim Spanger

Für
Friedrich und Elisabeth

„Some risks are always worth taking“
Bob Moran

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1. Synopsis	4
1.2. Inzidenz, Risikofaktoren und Mechanismen der malignen Transformation	6
1.2.1. INZIDENZ, VULNERABLE POPULATIONEN UND EXTERNE RISIKOFAKTOREN	6
1.2.2. MECHANISMEN DER MALIGNEN TRANSFORMATION.	7
1.3. Klinisches Erscheinungsbild, Metastasierungsmuster und Krankheitsprognose	8
1.3.1. KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD UND DIAGNOSE	8
1.3.2. METASTASIERUNGSMUSTER UND KRANKHEITSPROGNOSE	8
1.4. Besondere Eigenschaften des Irismelanoms	11
1.5. Okuläre Protonentherapie	12
1.5.1. INDIKATION UND STELLENWERT IN DER PRIMÄRTHERAPIE DES ADERHAUTMELANOMS	12
1.5.2. TECHNIK UND THERAPIEABLAUF	13
1.6. Lebensqualität in der okulären Protonentherapie	16
1.6.1. LEBENSQUALITÄT UND PROMS	16
1.6.2. BELASTUNGSFAKTOREN FÜR PATIENTEN IM KONTEXT DER PROTONENTHERAPIE	17
1.6.3. RADIOGENE AKUT- UND SPÄTTOXIZITÄT DER OKULÄREN PROTONENTHERAPIE	20
1.6.4. STUDIEN ZUR THERAPIEASSOZIERTEN LEBENSQUALITÄT BEIM ADERHAUTMELANOM	23
1.7. Zielstellungen	27
2. Originalarbeiten	29
2.1 PUBLIKATION 1	29
2.2 PUBLIKATION 2	42
2.3 PUBLIKATION 3	53
2.4 PUBLIKATION 4	66
2.5 PUBLIKATION 5	78
3. Diskussion	89
3.1. EINFLÜSSE AUF DIE ENTSCHEIDUNGSFINDUNG BEZÜGLICH DER ZYTOGENETISCHEN TESTUNG	89
3.2. THERAPIEBEDINGTE BELASTUNGEN	93
3.3. EINFLUSS ADJUVANTER THERAPIEN AUF DIE LEBENSQUALITÄT	96
4. Zusammenfassung	100
5. Literaturverzeichnis	101
6. Danksagung	110
7. Eidesstattliche Erklärung	111

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BAP-1	Breast Cancer-Associated Protein-1
BRCA 1/2	Breast Cancer 1/2 - Gen
CGE	Cobalt Gray Equivalent
CHEK2	Checkpoint Kinase 2 Gen
CI	Confidence Interval - Konfidenzintervall
cMET	Rezeptortyrosinkinase, die den Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) bindet
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
CTV	Clinical Target Volume - klinisches Zielvolumen
CXCL12	Adhäsionsprotein für den G-Protein gekoppelten Rezeptor CXCR4
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
EIF1AX	Eukaryotic translation initiation factor 1A
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
-QLQ-C30	Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire C30
-QLQ-OP30	Ophthalmologisches Modul des Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire
EYEPLAN	Bestrahlungsplanungsprogramm für die okuläre Protonentherapie
EZH2	Histon-Lysin-N-Methyltransferase - Gen
FLCN5	Folliculin 5 - Gen
FUM	Familiar Uveal Melanoma – familiäres Aderhautmelanom
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder – 7 Questionnaire
GNA11	Guanine nucleotide-binding protein G(q) – Untereinheit alpha-11
GNAQ	Guanine nucleotide-binding protein G(q) – Untereinheit alpha-Q
Gαq	Guanine nucleotide-binding protein
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HZB	Helmholtz-Zentrum für Materialien und Energie in Berlin
MeV	Megaelektronenvolt
MLH1	DNA mismatch repair Protein MutL-Homolog 1 - Gen
MSH6	DNA mismatch repair Protein MutS Homolog 6 - Gen
MRT	Magnetresonanztomographie
NVG	Neovaskuläres Glaukom
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCTOPUS	Bestrahlungsplanungsprogramm für die MRT-gestützte okuläre Protonentherapie
PALB2	Partner and localizer of BRCA2 Protein – Gen
PBRM1	Protein polybromo-1 - Gen
PHQ-9	Patient Health Questionnaire – 9 Questionnaire
PTV	Planning Target Volume - Planungszielvolumen
PROMs	Patient-Reported Outcome Measures
RION	Radiation-induced optic neuropathy
SF3B1	Splicing Factor 3 – Untereinheit 1
SMARCE1	SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily E member 1 - Gen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

1. Einleitung

1.1. Synopsis

Das Aderhautmelanom nimmt unter den malignen Tumoren in vieler Hinsicht eine Sonderstellung ein. Oft ist die Entdeckung ein Zufallsbefund oder das Ergebnis unspezifischer visueller Symptome. Die meisten Patienten weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Metastasen auf und sind einer kurativen Therapie zugänglich. Jedoch versterben, auch Jahre nach erfolgreicher Lokaltherapie, bis zu 50% dieser Patienten infolge einer metachronen Metastasierung – schnell und meist ohne Aussicht auf eine wirksame, lebensverlängernde Therapie. Andererseits weisen viele der kurativ behandelten Patienten keine eingeschränkte Lebenserwartung auf. Die Möglichkeit mittels zytogenetischer Untersuchungen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das molekulare Risikoprofil und damit das wahrscheinliche Metastasierungsrisiko bestimmen zu können, stellt Patienten und Behandler vor große psychosoziale Herausforderungen. Auf der anderen Seite bieten immer tiefergehende Kenntnisse über die Entstehung des Aderhautmelanoms und potenzielle Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien jedoch auch Aussicht auf hoffnungsvolle Entwicklungen. Von den ungeheuren Fortschritten in der Therapie des metastasierten kutanen Melanoms konnten Patienten mit Aderhautmelanom bislang allerdings nicht profitieren, was auf die großen Unterschiede in der Genese dieser beiden Tumoren zurückzuführen ist.

In der Primärtherapie des nicht-metastasierten Aderhautmelanoms haben in den letzten Jahrzehnten unterschiedliche strahlentherapeutische Therapietechniken die Enukleation als vormals einzige kurative Therapie weitgehend abgelöst. Durch sie wurde der oftmals auch aus psychischen Gründen wichtigen Augen- und Restvisuserhalt möglich, ohne das metastasenfrem Überleben gegenüber der Enukleation zu verschlechtern. Die Einführung der okulären Protonentherapie erlaubte erstmals die homogene Bestrahlung sehr großer Tumoren und versprach auch bei papillennahen Läsionen eine sichere Erfassung des Tumors bei gleichzeitig geringstmöglicher Strahlenbelastung sehr nahegelegener Risikostrukturen.

Viele Patienten, die sich einer Augentumorthherapie mit Protonen unterziehen, sehen sich beginnend mit der Diagnosestellung und Kenntnis der Krankheitsprognose, über die mit der Therapie verbundenen Belastungen bis hin zu den längerfristigen therapieassoziierten Nebenwirkungen mit einer Reihe großer Herausforderungen konfrontiert: Ängste vor der Therapie, vor einem möglichen Verlust des Auges, vor einer Metastasierung und dem Tod

mischen sich in die Ergebnislosigkeit gegenüber einem hochtechnisierten Behandlungsprozess und die sorgenvolle Erwartung therapiebedingter Einschränkungen. Die für die okuläre Protonentherapie charakteristischen Belastungen und Beeinträchtigungen der Lebensqualität wurden bislang nur wenig untersucht und der Beitrag einzelner Therapieschritte und adjuvanter Interventionen nicht adressiert. Die in dieser Schrift zusammengefassten Arbeiten widmen sich offenen Fragen zur selbstberichteten Lebensqualität im Rahmen der okulären Protonentherapie und könnten dazu beitragen, durch ein umfassenderes Verständnis der therapiespezifischen Besonderheiten eine individualisierte Patientenentscheidung zu fördern.

1.2. Inzidenz, Risikofaktoren und Mechanismen der malignen Transformation

1.2.1. INZIDENZ, VULNERABLE POPULATIONEN UND EXTERNE RISIKOFAKTOREN

Inzidenz. Das Aderhautmelanom ist mit einer Inzidenz zwischen <1 bis >9 pro eine Million Einwohner jährlich eine sehr seltene Erkrankung [1]. Sie tritt gehäuft bei Kaukasiern auf und zeigt in Europa ein deutliches Nord-Süd-Gefälle, wobei die skandinavischen Länder mit >8 Fällen pro eine Million Einwohner die höchste Inzidenz aufweisen [1]. In anderen Erdteilen, insbesondere in Afrika und im asiatischen Raum, ist die Erkrankung mit 0.3-0.6 Fällen pro 1 Millionen Einwohner sehr viel seltener[2]. Die Diagnosestellung eines Aderhautmelanoms erfolgt bei den meisten Patienten im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, das Auftreten vor dem Erwachsenenalter ist selten[3]. Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen [4].

Vulnerable Populationen. Zu den körperlichen Merkmalen, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Aderhautmelanoms einhergehen, zählen eine blaue oder graue Irisfarbe, ein heller Hauttyp mit einer erhöhten Neigung zu Sonnenbrand, dysplastischen Nävi sowie kutanen Melanome [5, 6]. Weitere Risikofaktoren sind das Vorliegen einer angeborenen okulären Melanozytose, eines Melanozytoms oder eines BAP1-Tumorprädispositions-Syndroms [6, 7].

Humangenetische Aspekte. Ein familiäres Aderhautmelanom (FUM) liegt vor, wenn bei mindestens zwei weiteren, direkt Blutsverwandten ein Aderhautmelanom diagnostiziert wurde [8, 9]. Es repräsentiert mit einem Anteil von 0.6% nur einen Bruchteil aller Aderhautmelanome und tritt meist einseitig auf. Im Rahmen des Cancer Genome Atlas Projekts wurden mehrere Keimbahnmutationen identifiziert, die in Verbindung mit einer erblichen Prädisposition für das Aderhautmelanom gebracht werden konnten [10]. Besonders deutlich zeigte sich der Zusammenhang mit einer Keimbahnmutation in BAP1 [10-12]. Das BAP1-Tumorprädispositions-Syndrom finden sich bei bis zu 22% aller Patienten mit FUM viel häufiger als in der Grundgesamtheit aller Aderhautmelanom-Patienten (1-2%) [8, 13, 14]. Abgesehen von BAP1 wurden bei etwa 9% der FUM-Patienten auch Keimbahnmutationen in anderen bekannten Onkogenen wie z.B. MLH1, PALB2 und SMARCE1 identifiziert [15-19]. Etwa 12% aller Aderhautmelanom-Patienten haben eine ausgeprägte familiäre Vorbelastung hinsichtlich einer Vielzahl unterschiedlicher Krebserkrankungen[9, 20].

Externe Risikofaktoren. Zu den umweltbedingten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Aderhautmelanoms zählt das regelmäßige, meist berufsmäßige Schweißen [21]. Im Unterschied

zum kutanen Melanom (und auch Irismelanom) spielt hierbei die UV-Exposition keine entscheidende Rolle. Beim Aderhautmelanom fehlt die für kutane Melanome typische UV-Mutationssignatur; insgesamt weisen Aderhautmelanome eine sehr viel geringere Mutationslast als kutane Melanome auf [22-24]. Außerdem wird ein sehr großer Anteil der UV-Strahlung bereits im vorderen Augenabschnitt absorbiert [25]. Im Unterschied zu UV-Strahlung scheint die vermehrte Einwirkung sichtbarer und infraroter elektromagnetischer Spektren eine Rolle bei der Entstehung von Aderhautmelanomen zu spielen [21]. Dies könnte erklären, warum überproportional viele Tumore perimakulär lokalisiert sind, also in dem Bereich der Netzhaut, wo das einfallende Licht am stärksten gebündelt auftrifft [26]. Weiterhin wurden einige chemische Verbindungen als Risikofaktoren für die Entstehung von Aderhautmelanomen identifiziert. Insbesondere eine Exposition mit Asbest, Frostschutzmitteln, Formaldehyd und Pestiziden steht unter Verdacht, die Entstehung von Aderhautmelanomen zu begünstigen [27-29].

1.2.2. MECHANISMEN DER MALIGNEN TRANSFORMATION.

An der malignen Transformation von Melanozyten zum Aderhautmelanom sind mindestens zwei aufeinanderfolgende onkogene Ereignisse beteiligt: Zum einen eine Veränderung im Gαq-Signalweg und zum anderen eine BAP1-, SF3B1- oder EIF1AX-Mutation [30]. Bei fast allen Aderhautmelanomen findet sich eine Hotspot-Mutation, die den Gαq-Signalweg aktiviert [31, 32]. Diese Mutationen betreffen meist die Gene GNAQ und GNA11, welche für die α-Untereinheiten von heterotrimeren G-Proteinen kodieren. Diese Mutationen finden sich bei den meisten Aderhautnävi und bei über 80% der Aderhautmelanome [31]. Der genaue Mechanismus der malignen Transformation vom gutartigen Naevus zum Aderhautmelanom ist unbekannt [31, 32]. Die Tatsache, dass sich aus einer Gesamtzahl von über 8000 gutartigen Aderhautnävi im Jahresverlauf lediglich ein einziges Aderhautmelanom entwickelt, deutet jedoch auf eine weitere onkogenetische Mutation hin [33]. Diese besteht am häufigsten in einer biallelischen Inaktivierung von BAP1, einer heterozygoten Mutation des Spleiß-Gens SF3B1 oder einer N-terminalen Schwanzmutation in EIF1AX [33]. Eine biallelische Inaktivierung von BAP1 tritt bei etwa 50% aller Aderhautmelanome auf und erfolgt in zwei aufeinanderfolgenden Schritten: Einem Verlust der Heterozygotie (Monosomie 3) und einer anschließenden inaktivierenden Mutation des zweiten BAP1-Allels.

1.3. Klinisches Erscheinungsbild, Metastasierungsmuster und Krankheitsprognose

1.3.1. KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD UND DIAGNOSE

Initiale Präsentation. Oft sind die Symptome, die zur Erstdiagnose eines Aderhautmelanoms führen, sehr unspezifisch. Häufig berichten die Patienten über ein verschwommenes oder verzerrtes Sehen, Gesichtsfeldausfälle oder Photopsien; etwa ein Drittel der Patienten ist bei der Diagnosestellung asymptomatisch und die Tumore werden bei Routineuntersuchungen entdeckt [34]. Aufgrund der Seltenheit der Tumorerkrankung findet kein Bevölkerungsscreening statt.

Klinische Diagnosestellung. Zur Sicherung der Diagnose werden neben der Spaltlampenuntersuchung und Funduskopie eine Reihe weiterer diagnostischer Verfahren eingesetzt. Die optische Kohärenztomographie, Autofluoreszenz- und Nahinfrarotaufnahmen, sowie die Indocyaningrün- und Fluoreszenzangiographie sind hier wichtige differentialdiagnostische Instrumente [35, 36]. Insbesondere zur Abgrenzung von gutartigen Nävi und zur Beurteilung des Risikos einer malignen Transformation wurden von Shields et al. verschiedene Malignitätskriterien identifiziert: Tumorprominenz >2mm, Vorhandensein subretinaler Flüssigkeit, Symptomatik, Nachweis von „Orange pigment“, Abstand zur Papille <3 mm, Nachweis von echoarmen Strukturen im Ultraschall sowie Abwesenheit von Drusen und eines Halos. Eine histologische Sicherung kann in unklaren Fällen zu einer Abgrenzung von Differentialdiagnosen beitragen und mittels ergänzender zytogenetischer Untersuchungen auch zur Abschätzung des Metastasierungsrisikos und der Prognose dienen[37]. Aufgrund des erhöhten technischen Aufwands bei der Probenentnahme und des Risikos aufgrund einer zu geringen Probenmenge kein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, wird die Tumorbiopsie jedoch nicht regelhaft zur Diagnosesicherung des Aderhautmelanoms eingesetzt.

1.3.2. METASTASIERUNGSMUSTER UND KRANKHEITSPROGNOSE

Metastasierungsmuster und Prognose. Trotz der Behandlung des Primärtumors entwickeln etwa 50% der Patienten mit einem Aderhautmelanom Fernmetastasen [35, 38, 39]. Bei über 90% der metastasierten Patienten ist die Leber beteiligt, von diesen entwickeln etwa 50% auch extrahepatische Manifestationen, meist pulmonal (29%) oder ossär (17%) [40]. Die 10-Jahres-Raten für die Entwicklung von Fernmetastasen liegen bei 33% für Ziliarkörpermelanome, 25% für das Aderhautmelanom und 7% für das Iris-Melanom [41]. Liegt eine hepatische

Metastasierung vor, ist die Prognose sehr schlecht und die 1-Jahres Überlebensrate beträgt nur etwa 10-15% [40].

Hepatische Affinität von Aderhautmelanometastasen. Warum Aderhautmetastasen eine so starke Affinität für das Lebergewebe haben, ist nur unvollständig verstanden. Eine wichtige Rolle scheint die Expression von c-MET durch Aderhautmelanomzellen zu spielen, die an den von hepatischen Stellata-Zellen produzierten Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) binden [42, 43]. Daneben könnte auch die vermehrte Expression von CXCR4 eine wichtige Rolle spielen, ein Rezeptorprotein, das unter anderem über den CXCL12-Rezeptor an sinusoidale Endothel- und Stellata-Zellen der Leber bindet [44, 45]. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass eine Blockade der CXCR4-CXCL12- und der c-MET-HGF-Achse die Entwicklung von Metastasen wirksam verhindern kann [46].

Klinische und histopathologische Risikofaktoren. Zu den relevanten klinischen und histopathologischen Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung zählen eine zentrale Tumorumlage, eine große Tumorausdehnung, eine Ziliarkörper- oder Sehnervinfiltration, ein epitheloider Zelltyp, eine hohe mitotische Aktivität der Tumorzellen sowie das Vorliegen einer extraskleralen Tumormanifestation [47]. Ein weiteres prognostisch ungünstiges Zeichen ist die Fähigkeit des Tumors gefäßähnliche Strukturen im Sinne einer vaskulogenen Mimikry auszubilden [48]. Das TNM-Staging nach AJCC Kriterien basiert ausschließlich auf nicht-invasiver Diagnostik und berücksichtigt den basalen Tumordurchmesser, die Tumordicke sowie die extrasklerale Ausdehnung und Ziliarkörperinfiltration [49]. In einer Studie mit 8.033 Patienten konnte zum Beispiel für jeden zusätzlichen Millimeter an Tumordicke ein jeweils höheres Metastasierungsrisiko nachgewiesen werden [41]. Die AJCC-Tumorstadien fassen jeweils mehrere TNM-Klassen zu prognostisch relevanten Subgruppen zusammen: Während Patienten im Stadium I eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von über 90% aufweisen, liegt diese bei Patienten mit Stadium-III-Tumoren unter 60% [49].

Molekulare Risikoklassen. In Ergänzung zu den bekannten histopathologischen Prognosefaktoren hat die molekulare Klassifizierung der Aderhautmelanome in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht und eine deutlich präzisere Abschätzung des individuellen Metastasierungsrisikos und Überlebens ermöglicht. Als wichtige Parameter für die Bildung der Prognosegruppen haben sich Unterschiede in genetischen Aberrationen, Methylierungs- und Genexpressionsmustern sowie unterschiedliche metabolische und immunologische Eigenschaften der Tumoren herauskristallisiert [10, 50]. Die vorherrschende molekulare Klassifizierung sieht eine Einteilung von Aderhautmelanomen in vier unterschiedliche

Risikoklassen vor [10]. Die prognostisch eher günstigen Risikoklassen (Typ A und Typ B) weisen vorwiegend eine Disomie 3, ein mRNA-Genexpressionsprofil der Klasse 1 sowie mindestens zwei Chromosom-8q-Kopien auf. Die ungünstigen molekularen Klassen vom Typ C und D sind demgegenüber durch eine Monosomie 3, eine zusätzliche Inaktivierung von BAP1, ein Genexpressionsprofil der Klasse 2 und mehrere Kopien des Chromosoms 8q charakterisiert [50-52]. Beim Untertyp D kann zusätzlich eine exzessive Immuninfiltration nachwiesen werden. Bereits die Unterteilung der Tumore nach dem Genexpressionsmuster ermöglicht eine beeindruckend deutliche Unterscheidung hinsichtlich des Metastasierungsrisikos: Während Patienten mit Aderhautmelanomen der Risikoklassen A und B in 4 Jahren nur ein 3-prozentiges Risiko für eine Fernmetastasierung tragen, liegt dieses Risiko bei Tumoren der Klasse C und D bei 80%.

Treibermutationen für eine Metastasierung. Bei Patienten, die eine Metastasierung entwickeln, werden zusätzlich zu den Mutationen des Gαq-Signalweges im Primärtumor sehr häufig Mutationen in SF3B1 oder BAP1 nachgewiesen; bei Vorliegen einer BAP1-Mutation ist das Metastasierungsrisiko gegenüber einer SF3B1-Mutation deutlich erhöht und viele dieser Patienten versterben in der Regel innerhalb von 1-3 Jahren nach der Primärbehandlung [53]. Das kombinierte Vorliegen einer Monosomie 3 bei einem gleichzeitigen Funktionsverlust von BAP1 auf dem verbliebenen Chromosom 3 weist auf ein besonders hohes Metastasierungsrisiko hin und ist in der Regel mit einem mRNA-Klasse-2-Genexpressionsmuster verbunden [50, 51]. Interessanterweise konnten in Aderhautmelanom-Metastasen im Vergleich zum Primärtumor keine eindeutigen, zusätzlichen Treibermutationen identifiziert werden. Insgesamt zeigen Metastasen des Aderhautmelanoms eine erstaunlich geringe Mutationslast. So hat etwa auch die inaktivierende Mutation von BAP1 keinen direkten Einfluss auf die Metastasierung von BAP1-Wildtyp-Aderhautmelanomen. Demgegenüber scheinen numerische Chromosomenaberrationen wie z.B. Verluste von 1p, 6q und 8p sowie Gewinne von 1q, 6p und 8q eine Rolle bei der Metastasierung zu spielen [50, 51]. Darüber hinaus wird für Mutationen in PBRM1 und EZH2 eine Beteiligung an der späten Tumorprogression diskutiert [54].

1.4. Besondere Eigenschaften des Irismelanoms

Das Irismelanom unterscheidet sich in vielerlei Hinsicht erheblich von Aderhaut- oder Ziliarkörpermelanomen. Es tritt mit einer jährlichen Inzidenz von <6.5 Fällen pro 10 Millionen Einwohner noch sehr viel seltener auf, betrifft auch häufiger jüngere Bevölkerungsanteile und wird aufgrund seiner besseren Sichtbarkeit meist in einem früheren Stadium diagnostiziert [55-57]. Auch ist im Vergleich zum Aderhautmelanom die Metastasierungsrate mit 7% sehr viel geringer [58], was nicht nur in Verbindung mit ihrer frühen Entdeckung zu stehen scheint, sondern auch auf ein unterschiedliches genetisches Profil zurückzuführen ist [59, 60]. Dabei ähneln Irismelanome aus genetischer Sicht eher dem kutanen Melanom [61] und treten im Unterschied zum Aderhautmelanom auch gehäuft im Zusammenhang mit einer erhöhten UV-Exposition auf, insbesondere in den exponierten inferioren Quadranten der Iris [28].

Die Diagnose des Irismelanoms wird in der Regel klinisch anhand einer Irisfotographie, der Gonioskopie und einer hochauflösenden Ultraschalluntersuchung des vorderen Augenabschnitts anhand mehrerer Kriterien gestellt. Zu den typischen Erkennungsmerkmalen des Irismelanoms gehört ein eindeutiges Wachstum der Läsion, die typische Lage im inferioren Quadranten, ein diffuses Ausbreitungsmuster, eine Tumoraussaat, der Nachweis von Tumorknoten oder einer Vaskularität und das Vorhandensein eines Sekundärglaukoms [62].

Bei Vorliegen einer Ziliarkörperinfiltration ist das Lokalrezidiv- und Metastasierungsrisiko erhöht [63]. An therapeutischen Möglichkeiten steht insbesondere für kleinere, klar abgrenzbare Läsionen die lokale Resektion, für ausgedehntere Läsionen auch die Brachytherapie mittels Iod-125, Palladium-103 und Ruthenium-106 Applikatoren oder die Protonentherapie zur Verfügung [64, 65]. Nach erfolgreicher Therapie von umschriebenen Läsionen ist die Visusprognose und Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten exzellent. Im Falle einer diffusen Tumoraussaat mit Nachweis von pigmentierten Zellen in der Vorderkammer ist eine lokale Resektion des Tumors nicht möglich und das Risiko für die Notwendigkeit einer sekundären Enukleation nach einer Strahlentherapie beträchtlich [66].

1.5. Okuläre Protonentherapie

1.5.1. INDIKATION UND STELLENWERT IN DER PRIMÄRTHERAPIE DES ADERHAUTMELANOMS

Ziel der Primärbehandlung des nicht-metastasierten Aderhautmelanoms ist es, bei optimaler lokaler Tumorkontrolle das Auge mit einem bestmöglichen Sehvermögen zu erhalten. Im Vordergrund stehen dabei in erster Linie strahlentherapeutische Verfahren wie die Brachytherapie, Protonentherapie oder stereotaktische bzw. radiochirurgische Verfahren unter Anwendung von Photonen [67]. Die bis zum Nachweis der onkologischen Isoeffektivität noch verbreitete primäre Enukleation ist heute fortgeschrittenen Tumorstadien vorbehalten [68, 69]: Die Collaborative Ocular Melanoma - Studie (COMS) bestätigte die vergleichbaren 5- und 12-Jahresmortalitätsraten nach Brachytherapie und Enukleation bei 1.317 Patienten mit mittelgroßen Aderhautmelanomen [70]. Die Platzierung des Applikators bei juxtapapillärer Tumurlage stellt allerdings auch für erfahrene Ophthalmochirurgen eine Herausforderung dar und geht häufig mit erhöhten Lokalrezidivraten einher [40, 71, 72]. Auch ist in vielen dieser Fälle, insbesondere bei der Verwendung von Iod-Applikatoren, aufgrund physikalischer Limitationen keine vollständige Schonung der Papille möglich und das Optikopathierisiko erhöht [73]. Zudem ist das Erreichen einer tumoriziden Dosis an der Tumorapex bei Verwendung von Ruthenium-Applikatoren ab einer Tumorphöhe von >6 mm (Iod-Applikatoren: >10 mm) nur unter Inkaufnahme einer intolerablen Sklerakontaktdosis zu erzielen [74]. Im Gegensatz zur Brachytherapie ermöglicht eine teletherapeutische Bestrahlung mit Protonen, unabhängig von der Tumurlage und Tumorprominenz die sichere Erfassung des Tumors [72]. Darüber hinaus ist mit der Protonentherapie bereits ab einem Mindestabstand des Tumorrandes von der Papille von 2 mm dosimetrisch eine vollständige Aussparung der Risikostruktur erreichbar [75]. Eine prospektiv-randomisierte Studie konnte für die Partikeltherapie mit Helium eine Überlegenheit gegenüber der Brachytherapie hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und des Augenerhalts nachweisen, allerdings keine Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens feststellen [76-78]. Obwohl die Vorteile der Protonentherapie insbesondere bei hochprominenten Aderhautmelanomen und einer Tumurlage am hinteren Pol als gesichert gelten und sie Eingang in internationale Therapieleitlinien gefunden haben, bleibt ihre Anwendung aufgrund der weltweit begrenzten Verfügbarkeit spezialisierter Zentren und der vergleichsweise hohen Therapiekosten limitiert [72, 79].

1.5.2. TECHNIK UND THERAPIEABLAUF

Clip-Operation. Nach der Diagnosesicherung und Indikationsstellung zur Protonentherapie sind eine Reihe vorbereitender Schritte notwendig, um eine präzise Bestrahlungsplanung und -applikation zu ermöglichen. Ein bis zwei Wochen vor der Protonentherapie werden vier röntgendichte Tantal-Clips mit einem Durchmesser von 2,5 mm und einer Dicke von 0,3 mm in einem operativen Eingriff episkleral fixiert. Diese Clips dienen bei der späteren Bestrahlung einer exakten Verifikation der Tumorage und werden daher vornehmlich in der Nähe des Tumorrandes platziert. Einer der vier Tantal-Clips wird in größtmöglicher Distanz zum Tumor angebracht, um auch geringere Rotationsabweichungen des Auges zuverlässig zu detektieren. Die Clips verwachsen mit der Zeit mit dem Bindegewebe der Sklera, werden durch die Patienten nicht als störend empfunden und daher nach der Behandlung nicht wieder entfernt. Tantal-Clips sind MRT-gängig und stellen somit kein Hindernis für spätere bildgebende Verlaufskontrollen dar [80].

Virtuelles Augenmodell. Nach der Clip-Operation wird ein Planungs-CT des Auges angefertigt, auf dessen Grundlage mit Hilfe der Bestrahlungsplanungssoftware OCTOPUS ein dreidimensionales, virtuelles Modell des zu behandelnden Auges erstellt wird [81]. In diesem Modell wird nicht nur die exakte Position der Markierungs-Clips verzeichnet, sondern auch die Lage des Tumors relativ zu den Positionierclips bestimmt. Die Software OCTOPUS, die seit 2006 am Helmholtz-Zentrum Berlin (HZB) die weitverbreitete Planungssoftware EYEPLAN ersetzte, ermöglichte erstmals die direkte Integration funduskopischer Bilder und eine Fusion mit hochauflösenden MRTs, um die Tumorage und -ausdehnung möglichst exakt in das virtuelle Augenmodell einzufügen [81, 82]. Ergänzend werden Informationen zur Tumorausdehnung aus Ultraschalluntersuchungen und der optischen Kohärenztomographie eingesetzt sowie die Plausibilität des Augenmodells anhand der Verifikation von Tumor-Clip- und Tumor-Limbus-Abständen überprüft. Durch eine Zusammenführung von redundanten Informationen zur Tumorausdehnung und -lage im Sinne eines Worst-Case-Szenarios, wird eine möglichst sichere Tumorerfassung gewährleistet und eine optimale lokale Tumorkontrolle angestrebt.

Zielvolumendefinition. Als Zielvolumen der Bestrahlung (Clinical Target Volume, CTV) werden alle makroskopischen Tumoranteile aus den verfügbaren Bildmodalitäten zusammengefasst. In einzelnen Fällen wird bei unsicherer Tumorausdehnung oder vermuteten flachen Tumorausläufern das CTV über die makroskopischen Tumorausdehnung in der Schnittbildgebung hinaus erweitert, vor allem bei fehlender Einsehbarkeit von Netzhautanteilen hinter hochprominenten Tumoren. Ein allgemeiner Sicherheitsaum für das

Planning-Target-Volume (PTV) von 1 mm in alle Richtungen dient zum Ausgleich von Ungenauigkeiten bei der Patientenpositionierung und geringfügigen Blickwinkelabweichungen. Ein zusätzlicher distaler und proximaler Sicherheitssaum von 1,5 mm wird eingesetzt, um Reichweitenunsicherheiten bezüglich des Bragg-Peaks entlang der Ausbreitungsrichtung der Protonen zu adressieren.

Behandlungsablauf. Die Patienten werden in sitzender Position bestrahlt und mittels einer thermoplastischen Maske mit Beißblock fixiert. Die im HZB für die Protonentherapie eingesetzte Maske verfügt über eine außergewöhnliche Rigidität, die eine Reproduktionsgenauigkeit der Patientenposition von <1 mm noch vor jeder bildgeführten Korrektur ermöglicht. Die Positionierung des Auges erfolgt in einem iterativen Prozess durch Röntgenverifikationen der episkleral fixierten Tantal-Clips in antero-posteriorer und lateraler Richtung sowie mit einer anschließenden Korrektur der Augenposition in die durch das Bestrahlungsplanungsprogramm vorgegebene Sollposition. Die translationalen Korrekturen entlang der drei Raumachsen werden durch eine Positionsänderung des Behandlungsstuhls in 0,1 mm Schritten realisiert. Rotationskorrekturen des Auges (d.h. Blickrichtungsänderungen) werden durch Verfahren eines perimetrieähnlichen Fixierlichts mit einer Genauigkeit von 1-2° umgesetzt. Der gesamte Positionierungsvorgang dauert etwa 10-30 Minuten, wobei das stetige Halten und Ändern der Blickrichtung eine aktive Mitarbeit und gute Compliance des Patienten erfordert. Die Praxis hat gezeigt, dass hierzu bis auf wenige Ausnahmen alle Patienten in einer Altersspanne zwischen 5 und 90 Jahren in der Lage sind. Für die Dauer der eigentlichen Bestrahlung von etwa 40 bis 60 Sekunden wird die Stabilität der korrekten Augenposition über ein Infrarot-Kamerasystem aus dem Kontrollraum heraus überwacht. Die Bestrahlung kann bei jeglicher Blickdeviation jederzeit unterbrochen werden. Detaillierte Angaben zur Technik und zum Ablauf der Protonentherapie am HZB finden sich in früheren Publikationen[75, 83].

Strahlqualität am HZB. Zu den Vorteilen der Protonentherapie zählt der besonders steile Dosisgradient, der durch eine fast vollständige Energieabgabe der Partikel auf einer sehr kurzen Gewebestrecke ermöglicht wird (Bragg-Peak)[84]. Die Eindringtiefe steht dabei in direkter Abhängigkeit der eingesetzten Protonenenergie. Die für die Augentumorthherapie am HZB eingesetzte Energie beträgt 68 MeV und ermöglicht eine maximale Eindringtiefe der Partikel von etwa 35 mm[83]. Diese für die Behandlung von Augentumoren sehr vorteilhafte Ausgangsenergie gepaart mit der hohen Energieschärfe des Protonenstrahls am HZB (0,15%) resultiert in einem sehr steilen Dosisgradienten mit einem fast vollständigen Dosisabfall im Gewebe auf einer Strecke von < 1,0 mm (90% zu 10% Isodose). Für die Applikation der weltweit

am häufigsten eingesetzten Einzeldosis von 15 Cobalt Gray Equivalet (CGE) wird am HZB eine Strahlzeit von 40-60 Sekunden benötigt. Bei aktiver Blickfixation durch den Patienten ist diese kurze Bestrahlungsdauer eine wichtige Voraussetzung für eine sichere Durchführung der Behandlung. Hochenergie-Protonentherapieanlagen mit Energien > 200 MeV, die vor allem zur Behandlung von tieferliegenden Tumoren eingesetzt werden, können den durch die Degradation der maximalen Reichweitenenergie erfolgenden Verlust an Strahlstrom nur durch einen gleichzeitigen Kompromiss bei der akzeptierten Energiebreite in der Energieselektion der Strahlführung ausgleichen, was sich wiederum negativ auf die Schärfe des distalen Dosisgradienten auswirkt. Je geringer die Bandbreite der Energieselektion, desto steiler der distale Dosisgradient. Je schmaler das Energiespektrum, umso geringer ist aber auch der zur Verfügung stehende Strahlstrom und umso länger ist die Behandlungszeit. Dezierte Protonentherapieanlagen zur Behandlung von Augentumoren verfügen daher über eine niedrige maximale Ausgangsenergie oder verwenden eine spezifisch für diesen Nutzbereich optimierte Strahlaufbereitung (Nozzle) [79]. Die Bedeutung eines möglichst scharfen distalen Dosisgradienten liegt in dem verbesserten Potential zur Schonung distaler Risikostrukturen wie der Papille oder der Makula[85].

Paradigmen der Bestrahlungsplanung. Im Unterschied zu den in der Protonentherapie für tieferliegende Tumoren üblichen Planungsverfahren wird bei der Augentumorthherapie mit Protonen der distale Dosisgradient maximal genutzt, um eine vollständige Schonung von eng an den Tumor angrenzenden Risikostrukturen zu erreichen, ohne die vollständige Bestrahlung des Tumors selbst zu kompromittieren. Dies ermöglicht eine vollständige Schonung von Risikostrukturen ab einer Entfernung von 2 mm zum Tumorrund. Die dabei zum Einsatz kommende anteriore Stehfeld-Technik stellt jedoch einen Kompromiss hinsichtlich der Konformität der Planung dar und geht auch bei polnahen Tumoren mit einer erhöhten Belastung des vorderen Augenabschnitts einher. Vorteile dieser Plantechnik sind die hohe Robustheit der Pläne im Hinblick auf Reichweitenunsicherheiten und die außergewöhnlich niedrige Integraldosis. Die Ausrichtung des distalen Dosisgradienten zwischen Tumor und Risikostruktur ist jedoch nicht ohne Risiko für eine Unterdosierung im Tumorbereich oder eine ungewollte Überdosierung der Risikostrukturen. Gewebebedingte Reichweitenunsicherheiten und mögliche, auch minimale Positionsänderungen des Auges unter der Bestrahlung müssen durch entsprechende Sicherheitssäume akribisch berücksichtigt werden.

1.6. Lebensqualität in der okulären Protonentherapie

1.6.1. LEBENSQUALITÄT UND PROMS

In der Onkologie gehört die stetige Abwägung zwischen erwünschter Tumorremission, symptomorientierter Therapie, Patientenautonomie und globaler Lebensqualität zum Selbstverständnis der Disziplin. In Loslösung von einer Betrachtung rein onkologischer Verlaufsparemeter wird daher ein Großteil der prospektiven onkologischen Studien von Protokollen zur Erfassung der Lebensqualität begleitet. Die durch die Patienten selbst berichtete Lebensqualität spielt dabei auch eine zunehmend wichtige Rolle für der Bewertung und Weiterentwicklung therapeutischer Verfahren.

Zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat sich überwiegend die Erhebung des wahrgenommenen eigenen Gesundheitszustandes mittels selbstberichtender, standardisierter und validierter Patientenfragebögen (engl. Patient-Reported Outcome Measures, Abk. PROMs) durchgesetzt. Charakteristisch für die Erhebung von Patient-Reported Outcomes (PROs) ist, dass keine weitere Person, übertragend oder interpretierend, in den Erhebungsprozess eingreift [86].

Während sich objektiv messbare Toxizitäten sehr gut für ärztlich-professionelle Erhebungen eignen, sind Patienten für die Wahrnehmung und Mitteilung ihrer eigenen Symptome häufig die besten Experten[87]. So wurde gezeigt, dass Ärzte und Pflegekräfte dazu neigen, nicht lebensbedrohliche Symptome von Patienten als weniger schwer einzuschätzen oder auch ganz zu übersehen[88, 89]. Wichtige Ursachen für Diskrepanzen in der Patientenwahrnehmung und der Einschätzung der Behandler sind der Zeitdruck im Klinikalltag, eine fehlende Systematik in der Fragestellung und ein Erwartungsbias auf Seiten des ärztlichen Personals[87, 90, 91]. Auf der anderen Seite werden teilweise Symptome von Patienten während einer Befragung nicht erinnert oder aufgrund von Schamgefühlen, falschverstandener Tapferkeit oder der Sorge vor einem Therapieabbruch verschwiegen[90, 92]. Eine unzureichende Erfassung von Symptomen kann weitreichende Folgen haben, zu vermeidbaren Therapieverzögerungen und -abbrüchen führen sowie schwerwiegende therapeutische Fehlentscheidungen auslösen. Demgegenüber kann ein frühzeitiges und möglichst vollständiges Erfassen der Symptomenlast einen rechtzeitigen Wechsel der Therapiestrategie anstoßen, das Risiko für schwerwiegende Therapiekomplicationen senken und über zeitnahe Supportivangebote die Compliance der Patienten erhöhen [90, 92]. Zukünftige Patienten können zudem bereits bei der

Diagnosestellung von diesen Erfahrungen profitieren, indem sie Therapieentscheidungen auf einer breiteren und verständlichen Wissensgrundlage treffen und sich besser auf die sie erwartenden Herausforderungen einstellen können[93].

Die selbstberichtete Lebensqualität mittels PROMs berücksichtigt die subjektive Perspektive des Patienten, bietet verbesserte Möglichkeiten zur Erfassung nicht nur somatischer, sondern auch multidimensionaler psychischer und sozialer Belastungen und ermöglicht anhand evidenzbasierter und validierter Messinstrumente eine verbesserte Vergleichbarkeit von Studienergebnissen[87]. Dadurch können unterschiedliche Nebenwirkungsspektren nicht nur anhand objektiver Kriterien abstrakt einander gegenübergestellt, sondern in einem gemeinsamen, subjektiv bedeutsamen Referenzrahmen eingebunden werden. Allerdings sind die Möglichkeiten für konkrete und therapierelevante Rückschlüsse aus PROMs teilweise limitiert, weil eine eindeutige Zuordnung zu einzelnen objektiven und beeinflussbaren ursächlichen Faktoren nicht immer möglich ist.

1.6.2. BELASTUNGSFAKTOREN FÜR PATIENTEN IM KONTEXT DER PROTONENTHERAPIE

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die Rahmenbedingungen der Diagnosestellung und die typischen Belastungen der einzelnen Therapieschritte im Kontext der okulären Protonentherapie. In die Beschreibung fließen sowohl häufig wiederkehrende qualitative Berichte von Patienten als auch subjektive Eindrücke der Behandler ein.

Diagnosestellung und Aufklärungsgespräch. Oftmals erfolgt die Verdachtsdiagnose überraschend als Zufallsbefund im Rahmen von Routineuntersuchungen in der peripheren augenärztlichen Praxis. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der zahlreichen möglichen Differenzialdiagnosen wird der Patient häufig -zunächst ohne Nennung einer konkreten Diagnose- an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen. Hier erlangt der Patient, meist nach einer unterschiedlich langen Phase Verunsicherung, Gewissheit hinsichtlich der Tumordiagnose. Im Rahmen des ersten Aufklärungsgesprächs kann bereits die Diagnosemitteilung für Patienten mit Aderhautmelanom eine sehr einschneidende Erfahrung sein. Erste Informationen zur Diagnose sowie frühzeitige selbständige Internetrecherchen eröffnen für einen Teil der Patienten bedrohliche Zukunftsszenarien: Erhebliche visuelle Funktionseinschränkungen, ein Verlust der körperlichen Integrität durch eine drohende Enukleation, sowie eine möglicherweise bereits manifeste oder bevorstehende Metastasierung mit einer schlechten Prognose.

Zytopogenetische Testung. Viele Patienten werden bereits im Rahmen des Erstgesprächs über die Möglichkeit einer individuellen Prognoseabschätzung mittels einer zytopogenetischer Untersuchung informiert. Dies bedeutet, dass die Patienten zu einem sehr frühen Zeitpunkt und sehr konkret mit ihrem Metastasierungsrisiko konfrontiert werden. Für den Entscheidungsprozess bezüglich der zytopogenetischen Testung kann der hierfür zur Verfügung stehende Zeitraum relevant sein[94]. Bei einer geplanten primären Enukleation wird die Entscheidung zu einer zytopogenetischen Untersuchung häufig kurzfristig und unmittelbar präoperativ erwartet und von manchen Patienten in diesem Kontext fälschlicherweise als notwendiger Bestandteil der Primärtherapie verstanden. Bei einer primären Protonentherapie besteht die Möglichkeit noch Monate nach der Behandlung, zum Beispiel im Rahmen einer geplanten adjuvanten Tumorsektion, eine Gewebeprobe zu entnehmen. Unser Eindruck ist, dass die erstaunliche Präzision des zytopogenetischen Testergebnisses hinsichtlich der Metastasierungs Wahrscheinlichkeit und die weit über die kurative Initialtherapie reichende Tragweite des Ergebnisses von nur wenigen Patienten zum Zeitpunkt des Erstgesprächs voll erfasst wird. Intuitiv wird von vielen Patienten eine unverbrüchliche Verbindung zwischen einer erfolgreichen Primärtherapie des Auges und dem endgültigen Sieg über den Krebs angenommen. Bereits frühere Studien haben gezeigt, dass trotz gegenteiliger Aufklärung der rein informativen Charakter des Testergebnisses und seine fehlende medizinische Relevanz für die Therapie und Nachsorge häufig missinterpretiert wird [94, 95].

Clip-Operation. Das operative Aufnähen der röntgendichten Positionierungsclips auf die tumornahen Sklerabereiche findet während eines kurzen stationären Aufenthaltes etwa 1-2 Wochen vor der Plansimulation statt und ist am HZB ein obligater Bestandteil der Protonentherapie bei Patienten mit Aderhautmelanom. Nach unserer Beobachtung wird die Clip-Operation, abgesehen von eher allgemeinen „Interventionsängsten“ einzelner Patienten ganz überwiegend als ein „Routine-Eingriff“ wahrgenommen. Häufig genannte Probleme nach der Operation sind ein gerötetes Auge, Fremdkörpergefühle und geringfügige Beeinträchtigungen des Visus. Die Beschwerden werden aus Sicht des Patienten meist als geringfügig eingestuft, sind in der Regel selbstlimitierend und zeigen sich zu Beginn der Bestrahlung bereits deutlich gebessert.

Plansimulation und Bestrahlung - Lidhalter. Bei der Plansimulation ein bis zwei Wochen vor dem eigentlichen Therapiestart wird der vorab erstellte Bestrahlungsplan unter realen Bedingungen am Patienten simuliert. Zur Schonung des Lids werden am HZB die Augenlider mittels speziell angefertigter Lidhalter vollständig aus dem Bestrahlungsfeld herausgezogen.

Anschließend wird die Orientierung des Auges mittels eines Fixierlichtes unter aktiver Mitarbeit des Patienten und unter ständiger Röntgenverifikation der Clips entsprechend den Planvorgaben eingestellt. Je nach Größe des Bestrahlungsfeldes muss während dieses bis zu einer Stunde dauernden Vorgangs teilweise ein erheblicher Zug auf die Lidhalter ausgeübt werden, sodass bei manchen Patienten Analgetika eingesetzt werden. Der durch die Lidhalter verursachte Schmerzreiz löst, zusammen mit der oft hohen emotionalen Anspannung der Patienten, während der ersten Minuten auf dem Behandlungsstuhl gelegentlich eine vasovagale Synkope aus. Meist bleibt dies ein einmaliges Ereignis und führt in keinem Fall zu einem endgültigen Abbruch der Therapie. Zwar wird das Einsetzen der Lidhalter von der überwiegenden Mehrheit der Patienten als der unangenehmste Teil der Behandlung empfunden. Er wird jedoch unter prophylaktischer Gabe von Analgetika auch bei Patienten mit sehr großen Bestrahlungsfeldern erstaunlich gut toleriert, wenn der Sinn der Maßnahme, vor allem der Wimpernerhalt, gut kommuniziert wurde.

Plansimulation und Bestrahlung - Patientenpositionierung. Während der Plansimulation wird der Patient wiederholt angewiesen die Blickrichtung entsprechend des Perimetrie-Lichtes zu ändern, um die Ausrichtung des Auges entsprechend den Planvorgaben zu gewährleisten. Aufgrund bereits vorbestehender Visusminderungen auf dem betroffenen Auge, extremer Auslenkungswinkel und Mobilitätseinschränkungen des Auges durch die eingesetzten Lidhalter kann dieser Vorgang bis zu 60 Minuten in Anspruch nehmen. Lässt sich der initiale Planentwurf am Patienten nicht realisieren, besteht die Möglichkeit den Bestrahlungsplan während des Simulationsvorgangs anzupassen, um z.B. den Blickwinkel des Auges zu reduzieren. Sobald das Tumoraugum exakt entsprechend den Planvorgaben justiert werden konnte, werden alle patientenspezifischen Positionierungs- und Bestrahlungsparameter für die nachfolgenden Bestrahlungen gespeichert und können vor jeder Bestrahlungssitzung aufgerufen werden. Dadurch beschleunigt sich die Einstellzeit vor der Bestrahlung erheblich und dauert in der Regel nicht länger als 5-10 Minuten. Während der Plansimulation und bei den Einstellungen vor jeder Bestrahlungssitzung nimmt der Patient eine aktive Rolle ein und ist eine gute Kooperation mit dem Behandlungsteam unerlässlich. Nach unserer Erfahrung sind die Motivation und die Kooperationsfähigkeit der Patienten unabhängig vom Alter und der körperlichen Konstitution regelhaft sehr hoch. Der unbedingte Wunsch „nichts falsch“ zu machen, um den Erfolg der Behandlung nicht zu gefährden, ist sehr ausgeprägt. Dies führt allerdings nicht selten zu einer hohen Anspannung des Patienten, was eine korrekte Positionierung aufgrund unwillkürlicher Muskelbewegungen und verkrampfter „Übersteuerung“ oft erschwert. Unmittelbar nach

Abschluss der Plansimulation weicht die psychische Anspannung einer großen Erleichterung und die meisten Patienten sehen den nachfolgenden Therapiesitzungen zuversichtlich entgegen.

Plansimulation und Bestrahlung – Patientenfixierung und Kommunikation. Da der Kopf der Patienten mit einer enganliegenden thermoplastischen Maske fixiert ist und die obere Zahnreihe fest in einem Beißblock verankert ist, können sich die Patienten während der Plansimulation und der Bestrahlung nicht verbal äußern und müssen sich über vorher vereinbarte Handzeichen verständigen. Die Patienten werden angewiesen völlig regungslos zu sitzen und keine Lautäußerungen zu tätigen: Auch minimale Muskelkontraktionen wie z.B. durch Kau- und versuchte Sprechbewegungen können bereits eine Repositionierung im Submillimeterbereich notwendig machen. Ein häufiger Blickkontakt zum Patienten und eine sorgfältige Beobachtung der Körperreaktionen des Patienten ist notwendig, um in kritischen Situationen wie z.B. bei einer Synkope oder einem Krampfanfall, rasch eingreifen zu können. Nach unseren Beobachtungen versetzt das völlig regungslose Sitzen, die straffe Fixierung des Kopfes und die Unmöglichkeit zu sprechen den Patienten in Anspannung und in ein Gefühl des Ausgeliefertseins. Eine möglichst engmaschige Rückmeldung an den Patienten über jeden einzelnen Therapieschritt, präzise Handlungsanweisungen und eine ununterbrochene Ansprache des Patienten sind gerade während der Plansimulation sehr wichtig, um unkontrollierbare Angstreaktionen und Unterbrechungen der Sitzung zu vermeiden. Der Gewöhnungseffekt ist allerdings deutlich, schon bei der ersten Therapiesitzung können sich die Patienten meist sehr gut auf die Situation einstellen.

1.6.3. RADIOGENE AKUT- UND SPÄTTOXIZITÄT DER OKULÄREN PROTONENTHERAPIE

Das folgende Kapitel skizziert das Spektrum möglicher radiogener Akut- und Spätreaktionen sowie allgemeiner therapieassoziiierter Beeinträchtigungen im Rahmen der okulären Protonentherapie. Radiogene Spättoxizitäten treten häufig erst viele Monate und bis zu 3 Jahre nach der Behandlung auf, entwickeln sich oft graduell und sind mit meist irreversiblen degenerativen Prozessen im bestrahlten Gewebe verbunden.

Therapiebedingte Beeinträchtigungen. Zu den unmittelbar therapiebedingten Beeinträchtigungen zählt ein Fremdkörpergefühl am Auge, sowie Schwellungen und Rötungen von Bindehaut und Lidern. Diese Reaktionen sind zum Teil Nachwirkungen der Clip-Operation, zum Teil aber auch Folge der mechanischen Manipulationen durch die Lidretraktion während der Bestrahlung, die zur Schonung der Adnexe eingesetzt wird. Die Symptome sind meist mild

und von vorübergehender Natur und können durch prophylaktische Gabe von Kortison- und antibiotikahaltigen Augentropfen günstig beeinflusst werden.

Strahlentherapeutische Akuttoxizität. Strahlentherapeutische Akutreaktionen sind insgesamt selten und treten überwiegend im Bereich der Adnexe auf, wenn diese bei der Behandlung nicht vollständig aus dem Bestrahlungsfeld gezogen werden können[96]. Wird das Lid bestrahlt, kommt es in diesem Bereich innerhalb von 1-2 Wochen zu einer lokalen Strahlendermatitis mit der Ausbildung von feuchten Epitheliolysen, die innerhalb weniger Wochen folgenlos abheilen. Regelmäßig treten solche Hautreaktionen des Lids in Protonenzentren auf, in denen die sogenannte „Lid-down“-Strategie eingesetzt wird. Bei dieser Technik können, durch ein möglichst weites Herunterziehen des Oberlids, zumindest die Lidränder geschont werden können. Eine Bestrahlung der Lidränder sollte unbedingt vermieden werden, um einen dauerhaften Verlust der Wimpern sowie Lidrandvernarbungen zu verhindern und so langfristige Probleme beim Lidschluss zu vermeiden. Wenn möglich sollten bei der Bestrahlung die Tränenkanäle ausgespart werden, um eine fibrotische Obliteration der Tränenwege zu verhindern. Im Bereich der Hornhaut ist das Auftreten einer strahlenbedingten Keratitis oder einer limbalen Stammzellinsuffizienz nicht selten, in manchen Fällen kann hier eine topische Therapie oder eine Transplantation erforderlich werden[96].

Katarakt. Die Ausbildung eines hinteren subkapsulären (PSCC) oder seltener auch nukleären Katarakts zählt zu den häufigen Spätnebenwirkungen nach einer Protonentherapie und tritt im Mittel etwa 36 Monate nach der Behandlung auf[97]. Dabei gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der radiogenen Kataraktbildung und dem Volumen der bestrahlten Linse sowie der mittleren Strahlendosis an der Linse, woraus sich zumindest für einige Patienten Ansätze für eine gezielte Schonung der Linse ergeben[98]. Aufgrund der guten chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten wird die Ausbildung eines radiogenen Katarakts im Kontext der Tumorerkrankung eher als geringfügige Komplikation betrachtet. Die Kataraktoperation hat ihren Stellenwert auch bei Patienten, bei denen es als Folge der Erkrankung zu einer Erblindung gekommen ist, um weiterhin eine funduskopische Verlaufskontrolle des Tumors zu ermöglichen[96].

Strahlenretinopathie. Bei der Strahlenretinopathie handelt es sich um eine langsam fortschreitende, okklusive Vaskulopathie der retinalen Gefäße. Die daraus resultierende lokale Hypoxie führt zu ischämischen Bereichen in der Netzhaut und weist eine Neigung zu Netzhautblutungen und Ödembildung auf[99]. Im Endstadium ist die Strahlenretinopathie häufig durch eine ischämiebedingte Neovaskularisation gekennzeichnet[100]. Die

Veränderungen in der Netzhaut treten in der Regel 18 bis 24 Monate nach der Bestrahlung auf und führen zu einer deutlichen Visusminderung vor allem wenn eine Beteiligung der Makula vorliegt[101]. Regelmäßige Gaben eines anti-VEGF-Präparates oder eines Kortikosteroids können der Ödembildung im Bereich der Makula entgegenwirken und zu einer Verbesserung des Visus beitragen[102, 103]. In Bereichen außerhalb der Makula können ischämische Anteile der Retina mittels Laser-Photokoagulation behandelt werden. Dies führt mitunter zu einer verminderten Ausschüttung von VEGF und kann so Neovaskularisationsprozessen vorbeugen bzw. diese unterbinden[104]. Insbesondere bei sehr ausgedehnten und zentral gelegenen Tumoren sowie der Applikation hoher Einzeldosen ist das Risiko für die Ausbildung einer Retinopathie erhöht[105, 106].

Neovaskuläres Sekundärglaukom (NVG). Das NVG entsteht als Folge von Neovaskularisationsprozessen mit Ausbildung von fibrovaskulären Membranen im Kammerwinkelbereich und führt zu einem Anstieg des Augeninnendrucks[107, 108]. Ursächlich ist in der Regel eine retinale Hypoxie mit einer vermehrten Ausschüttung von VEGF aus größeren ischämischen Netzhautbereichen[109, 110]. Aus diesen Gründen ist das Risiko für die Ausbildung eines NVG bei sehr großen, sehr zentral gelegenen und papillennahen Tumoren nach einer Protonentherapie besonders hoch[111]. Das NVG tritt typischerweise 18 bis 24 Monate nach der Protonenbestrahlung auf. Trotz eines frühzeitigen Einsatzes von topischer Medikation und drucksenkenden chirurgischen Eingriffen ist das NVG häufig nur schwer zu kontrollieren und daher der häufigste Grund für eine sekundäre Enukleation[108]. Die Behandlung ischämischer Retinaabschnitte mittels Laser-Photokoagulation können das Risiko für die Entwicklung eines NVG senken[112]. Ein primär tumorbedingtes Glaukom ist beim Aderhautmelanom eher selten (3%), wird aber bei der Erstdiagnose des Irismelanom in bis zu 40% der Fälle beobachtet und ist dann auf eine direkte Infiltration des Tumors in den Kammerwinkel zurückzuführen.

„Toxic tumor syndrome“. Die Bestrahlung sehr großer Tumore kann eine massive Entzündungsreaktion mit ausgeprägter Exsudation und Netzhautablösung auslösen, die auch als „Toxic tumor syndrome“ bezeichnet wird[113]. Die Entzündungsreaktion wird dabei durch die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen und VEGF unterhalten, die durch das nekrotisierende Tumorgewebe freigesetzt werden[110, 114]. Eine retinale Ischämie infolge der Netzhautablösung verstärkt häufig die angiogenetischen Prozesse, die zu einer Rubeosis iridis und einem NVG führen können. Es wurde gezeigt, dass wiederholte intravitreale Injektionen von Kortikosteroiden und anti-VEGF die entzündlichen und angiogenetischen Prozesse

reduzieren und dadurch einer exsudative Netzhablösung und einem Makulaödem vorbeugen können[115, 116]. Auch die Entfernung des bestrahlten Tumorgewebes mittels einer Endoresektion oder transskleralen Resektion kann vor allem bei sehr großen Tumoren diese Entzündungsreaktion post radiationem deutlich abmildern und zur Vermeidung einer Enukleation beitragen[117, 118].

Strahleninduzierte Optikusneuropathie (RION). Bei Auftreten einer RION kommt es bei den betroffenen Patienten zu fortschreitenden partiellen Gesichtsfeldausfällen oder einem vollständigen Visusverlust. Als pathophysiologische Ursache wird eine Kombination aus einer Degeneration von neuroglialen Zellen des Sehnerven und einer radiogenen Vaskulopathie angenommen [119]. Während die Vaskulopathie durch eine Endarteriitis und einen Verlust an Endothelzellen charakterisiert ist, gehen die neurodegenerativen Prozesse im OCT mit einer Verdickung der Sehnervpapille und einer Abflachung der Papillenexkavation einher[120]. Frühe morphologische Anzeichen für eine RION sind eine Schwellung der Papille, sowie das Vorliegen peripapillärer Blutungen, harter Exsudate und „Cotton wool“-Herde. Die klinische Symptomatik beginnt im Mittel erst 18 Monate nach der Strahlentherapie, kann aber auch noch bis zu 3 Jahre nach der Therapie auftreten[121]. Fünf Jahre nach der Diagnose einer RION wurde nur bei 23% der Patienten ein Restvisus über 0.1 beschrieben[122]. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer RION ist eine enge Lagebeziehung des Tumors zur Papille: Je höher die resultierende Strahlendosis an der Papille und je größer die Menge der beteiligten Sehnervfasern um so ausgeprägter sind die Visusbeeinträchtigungen der Patienten[106, 123]. Auch wenn einzelne Berichte auf die Effektivität eines frühzeitigen Einsatzes von lokalen Kortikosteroiden und anti-VGEF hinweisen, bleibt die Visusprognose für die meisten Patienten mit einer RION sehr schlecht[124-126]. Der wahrscheinlich wichtigste Ansatz zur Prävention einer RION ist die bestmögliche Vermeidung einer Dosisbelastung der Papille durch eine bevorzugte Berücksichtigung ihrer Schonung bei der Bestrahlungsplanung und den Einsatz geeigneter Techniken, wie z.B. der Protonentherapie[127].

1.6.4. STUDIEN ZUR THERAPIEASSOZIERTEN LEBENSQUALITÄT BEIM ADERHAUTMELANOM

Vor allem die Tatsache, dass sich in der *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) hinsichtlich der 5-Jahres-Gesamtmortalität kein Unterschied zwischen einer primären Enukleation und einer Brachytherapie fand, rückte die subjektiv wahrgenommenen Lebensqualität in den Vordergrund und machte sie zu einem Schlüsselfaktor für die Wahl der Behandlungsstrategie. In der Folge wurden, angefangen mit den Begleitstudien zur

Lebensqualität der COMS (COMS-QOLS), eine Reihe von Arbeiten zur Lebensqualität von Patienten mit Aderhautmelanom veröffentlicht[128-135].

Lebensqualität nach einer Enukleation, Brachytherapie oder Stereotaxie. Die COMS-QOLS verglich erstmals den Einfluss der primären Enukleation und der Brachytherapie auf die Lebensqualität von 209 Patienten mit mittelgroßen Aderhautmelanomen. Bis zu zwei Jahre nach der Behandlung berichteten Patienten nach einer Brachytherapie über eine signifikant bessere Sehfunktion in Bezug auf das Autofahren und das periphere Sehen im Vergleich zu Patienten, die primär enukleiert wurden[136]. Nach 5 Jahren waren allerdings, bis auf vermehrte Angstsymptome nach einer Brachytherapie, keine Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen mehr nachweisbar. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine prospektive Studie mit 99 Patienten, die die Lebensqualität von Patienten nach einer Enukleation oder Brachytherapie untersuchte[137]. Ein Jahr nach der Therapie berichtet die Mehrheit in beiden Therapiegruppen über eine Verschlechterung der globalen Lebensqualität. Während die enukleierten Patienten mehr Schwierigkeiten mit ihrem äußeren Erscheinungsbild und der Einschätzung von Entfernungen hatten, berichteten Patienten nach einer Brachytherapie über ausgeprägtere Sehstörungen. In beiden Gruppen war das Ausmaß an emotionalem Stress auch nach einem Jahr erheblich, auch wenn die Angstsymptome im Verlauf abnahmen. Eine große retrospektive Studie von Damato et al. untersuchte die Lebensqualität von insgesamt 1596 Patienten mit Aderhautmelanom nach unterschiedlichen Primärtherapien und berichtete über die Unterschiede nach einer primären Enukleation und einer strahlentherapeutischen Behandlung [138]. Im Vergleich zu enukleierten Patienten zeigten Patienten nach einer augenerhaltenden Strahlentherapie ein signifikant besseres Ergebnis hinsichtlich der globalen Lebensqualität, der funktionellen Ergebnisse und der „Emotionalen Funktion“. Fehlende Ausgangsdaten vor der Therapie sowie fehlende zeitliche Verlaufsangaben zur Lebensqualitätsentwicklung schränken allerdings die Aussagekraft der Studie erheblich ein, da sich die zu vergleichenden Therapiemodalitäten hinsichtlich des Einsetzens ihrer Nebenwirkungen und ihrer zeitlichen Progression deutlich unterscheiden. Eine Folgepublikation der gleichen Autorengruppe aus dem Jahr 2019 bestätigte die unterschiedliche Qualität und zeitliche Entwicklung von Einschränkungen beider Therapieansätze[139]. In den ersten Monaten nach einer Enukleation beklagten fast ein Drittel der Patienten über vorrübergehende Schwierigkeiten durch den Verlust des räumlichen Sehens und Gesichtsfeldeinschränkungen. Mit zunehmender Anpassung an den Verlust des Auges gingen diese Beschwerden über die Zeit zurück. Gleichzeitig kam es jedoch bei den bestrahlten

Patienten zu einer zunehmenden Visusminderung infolge der fortschreitenden retinopathischen Veränderungen [139]. Allerdings unterschieden sich in dieser nicht-randomisierten Studie die beiden Behandlungskohorten erheblich hinsichtlich ihres Geschlechts, ihres Alters, ihres Tumorstadiums und ihrer Überlebensprognose: Patienten, die sich einer Enukleation unterzogen hatten, waren häufiger männlich und älter, hatten einen fortgeschritteneren Tumor und eine schlechtere Prognose. Darüber hinaus zeigten sich kaum Unterschiede zwischen enukleierten und augenerhaltend therapierten Patienten im Hinblick auf Angst- und Depressionszustände sowie hinsichtlich des allgemeinen Wohlbefindens. Die Studien von Damato et al. konzentrieren sich auf die Herausarbeitung von Unterschieden zwischen einer Enukleation und allen augenerhaltenden Therapieansätzen, einschließlich der Brachytherapie und der Protonentherapie, ermöglichen jedoch keine spezifische Bewertung der Lebensqualität nach einer Protonentherapie. Verschiedene Studien berichten zur Lebensqualität nach einer stereotaktischen Bestrahlung oder Radiochirurgie[131, 140]. Van Beek et al. untersuchten die Lebensqualität bei 113 Patienten, die entweder mit einer Stereotaxie oder mit einer Enukleation behandelt wurden [131]. Während sich die globale Lebensqualität nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschied, zeigten enukleierte Patienten zwei Monate nach der Therapie eine verminderte Rollenfunktion und eine schlechtere „Emotionale Funktion“ sowie drei Jahre nach der Behandlung ein vermindertes peripheres Sehvermögen im Vergleich zu den bestrahlten Patienten. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine retrospektive Studie von Klingenstein et al. beim Vergleich einer altersgleichen Kohorte von 80 Patienten nach einer robotischen Radiochirurgie und Enukleation[140].

Lebensqualität nach einer okulären Protonentherapie. Prospektive Studien zur systematischen Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Aderhautmelanom mit einem Fokus auf die okuläre Protonentherapie sind eine Rarität[128, 134, 135] Dies hängt unter anderem auch mit der Entstehungsgeschichte der Therapiezentren zusammen, die meist als sekundäre Projekte aus naturwissenschaftlich geprägten Forschungszentren entstanden sind[79]. Im Unterschied zu oft detaillierten ophthalmologisch-onkologischen Verlaufskontrollen wurden Aspekte der Lebensqualität oftmals nicht oder erst nachträglich adressiert. Vergleichsweise geringe Patientenzahlen und fehlende prätherapeutische Referenzdaten schmälern teilweise die Aussagekraft. Zusätzlich schränkt die die Heterogenität der verwendeten Fragebögen zum Teil die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein[133]. Hope-Stone et al. verglich unter Verwendung des EORTC QLQ-OPT30 Fragebogens die augenspezifische Lebensqualität von 48 Patienten nach Protonentherapie und 68 Patienten

nach primärer Enukleation im Zeitraum 6 bis 24 Monate nach der Therapie[135]. Die Autoren fanden in der Gruppe der enukleierten Patienten nach 6 Monaten signifikant größere funktionelle Probleme bei Tätigkeiten, die ein binokuläres Sehen erfordern. Patienten nach Protonentherapie berichteten 2 Jahre nach der Therapie hingegen über größere Beeinträchtigungen des zentralen und peripheren Sehens sowie größere Schwierigkeiten beim Lesen. Keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen fanden sich in Bezug auf die Symptomenkomplexe Autofahren, Augenreizungen, Kopfschmerzen, äußeres Erscheinungsbild oder Rezidivangst. Zu den wenigen Studien, die sich mit den kurzfristigen Auswirkungen der okulären Protonentherapie auf die Lebensqualität von Patienten mit Aderhautmelanom beschäftigte, zählt eine Arbeit von Suchocka-Capuno et al.[128] Die Studie publizierte Ergebnisse zur Lebensqualität vor und einen Monat nach der Therapie von insgesamt 69 Patienten, die weit überwiegend (n=63) mit Protonen behandelt wurden. Im Vergleich zu den prätherapeutischen Ausgangsdaten fand sich bei diesen Patienten neben einer weitgehend unveränderten Lebensqualität eine deutlich verbesserte Angstsymptomatik und ein verschlechterte „Soziale Funktion“ einen Monat nach der Therapie. Weitergehende Aussagen über den Beitrag einzelner Therapiebestandteile zu Lebensqualitätsaspekten erlaubt die Studie allerdings aufgrund fehlender Zwischenerhebungen nicht.

Normpopulationen. Vergleiche von Lebensqualitätsdaten von Patienten mit Aderhautmelanom mit Erhebungen aus der Normalbevölkerung können ergänzende Anhaltspunkte für bedeutsame krankheits- oder therapiespezifische Abweichungen in dieser Patientengruppe geben. Insgesamt zeigen diese Vergleiche jedoch ein heterogenes Bild. Hope-Stone et al. verglich prospektiv erhobene Daten zur Lebensqualität und dem mentalen Status von 411 Patienten mit Aderhautmelanom mit bereits publizierten Ergebnissen einer Normpopulation [134]. Die Autoren fanden bei den Patienten bis zu 2 Jahre nach der Therapie zu jedem Untersuchungszeitpunkt, unabhängig von der Therapiemodalität, ähnliche oder gar bessere Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität und Depression als in der Normalbevölkerung. Allerdings fanden sich Hinweise darauf, dass an einem Aderhautmelanom erkrankte Frauen ängstlicher sind als weibliche Probanden aus der Normpopulation. Andere Studien berichteten auch für längere Zeiträume nach der Diagnosestellung und Therapie eine verminderte Lebensqualität bei Patienten mit Aderhautmelanom [133, 137, 141]. Insgesamt müssen die Ergebnisse aus diesen Studien mit Vorsicht interpretiert werden, da die im Vergleich stehenden Kohorten oft nicht oder nur unzureichend standardisiert sind.

1.7. Zielstellungen

Das gemeinsame Ziel der in dieser Arbeit zusammengefassten Publikationen besteht in der näheren Untersuchung von Aspekten der Lebensqualität bei Patienten, die sich einer okulären Protonentherapie unterziehen. Durch eine interdisziplinäre Schwerpunktsetzung und Berücksichtigung unterschiedlicher Behandlungsphasen wird dabei eine möglichst globale Betrachtung von potenziellen Beeinträchtigungen und ihrer Einflussfaktoren angestrebt:

1. **Vor der Therapie** und meist unmittelbar nach Kenntnis der Erstdiagnose sehen sich Aderhautmelanompatienten mit der schwierigen Frage konfrontiert, ob sie mittels einer optionalen zytogenetischen Untersuchung eine präzise Vorhersage über Ihre voraussichtliche Lebenserwartung wünschen. Die Zielstellung der ersten Publikation war, die vielfältigen Einflussfaktoren auf diese Entscheidung zu untersuchen und ein näheres Bild von den Ängsten, dem Umfeld und der psychischen Verfasstheit der Patienten im Vorfeld der Therapie zu zeichnen (*Publikation 1; Gollrad et al.; Supportive Care Cancer. 2022 Jul; 30(7):5837-5847*).
2. **Bei der Therapieplanung** hat die Entscheidung des Arztes über Art und Umfang der Therapie oft einen erheblichen Einfluss auf die zu erwartenden therapiebedingten Nebenwirkungen und die zukünftige Lebensqualität der Patienten. Publikation 2 widmet sich der Frage, inwieweit die Ausdehnung des Zielvolumens bei Patienten mit Irimelanom einen Einfluss auf die Entwicklung von Langzeitkomplikationen nach einer Protonentherapie hat und zeigt, dass auch die Aussparung kleinerer Anteile des Ziliarkörpers bei ausgedehnten, umschriebenen Irimelanomen zu einer Verringerung der Sekundärglaukomrate und einer Verbesserung der Visusprognose führen kann (*Publikation 2; Gollrad et al.; Ophthalmol Retina. 2023 Mar;7(3):266-274*).
3. **Die okuläre Protonentherapie selbst** untergliedert sich in mehrere Teilschritte: i.) eine vorbereitende Intervention zur Platzierung von röntgendichten Clips, ii.) die Bestrahlungssimulation an der Protonentherapieanlage und iii.) die eigentliche Protonentherapie. Zielstellung der dritten Publikation war eine prospektive Untersuchung der therapiebedingten Auswirkungen auf die organspezifische und globale Lebensqualität der Patienten unter besonderer Berücksichtigung der mit den einzelnen Therapieschritten assoziierten Belastungen (*Publikation 3; Gollrad et al.; Radiat Oncol. 2021 Sep 8;16(1):174*).
4. **Ein Jahr nach der Protonentherapie** wird die Lebensqualität teilweise bereits durch die langsam einsetzenden radiogenen Langzeittoxizitäten beeinträchtigt. Eine zusätzliche

Verschlechterung der Lebensqualität ist bei Patienten mit sehr ausgedehnten Tumoren zu erwarten. Bei diesen Patienten sind adjuvante ophthalgo-chirurgische Interventionen oft ein fester Bestandteil des Therapieprotokolls, um einen langfristigen Augenerhalt zu ermöglichen. Die vierte Publikation verfolgt das Ziel, die Auswirkungen dieser multimodalen Therapiestrategie auf die Lebensqualität zu untersuchen (*Publikation 4; Gollrad et al.; Ocul Oncol Pathol. 2022 Jun;8(2):110-119*).

5. **Zwei Jahre nach der Protonentherapie** liegt für die meisten Patienten die therapie- und kontrollintensive Phase einige Zeit zurück und weicht einer zunehmenden Anpassung an die bestehenden somatischen Einschränkungen. Die fünfte Publikation beschreibt anhand von prospektiven Erhebungen die Entwicklung von Angst- und Depressionszuständen bei Patienten vor und nach einer okulären Protonentherapie und hat zum Ziel, potenzielle Einflussfaktoren auf den Verlauf dieser psychischen Beeinträchtigungen zu untersuchen (*Publikation 5; Rabsahl et al.; Cancer Rep. 2023 Apr;6(4):e1780*).

2. Originalarbeiten

2.1 PUBLIKATION 1

Gollrad J., Korpusik N., Rabsahl C., Boehmer D., Besserer A., Grittner U., Boeker A., Keilholz U., Jousen AM., Budach V., Goerling U.

Fear of prognosis? How anxiety, coping, and expected burden impact the decision to have cytogenetic assessment in uveal melanoma patients.

Support Care Cancer. 2022 Jul;30(7):5837-5847.

<https://doi.org/10.1007/s00520-022-07006-5> PMID: 35355121.

Die vorliegende Querschnittsstudie untersucht verschiedene Einflussfaktoren auf die Entscheidung bezüglich einer prognostischen zytogenetischen Untersuchung und beschreibt die globale Lebensqualität, die augenbezogene Symptomatik und die psychische Ausgangssituation von Patienten mit Aderhautmelanom nach der Diagnosestellung und vor Einleitung der Protonentherapie. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit[142].

„Hintergrund: Zytogenetische Tests (ZGT) ermöglichen bei Aderhautmelanom-Patienten eine Vorhersage über ihr individuelles Risiko Fernmetastasen zu entwickeln, was häufig mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist. Da es bislang keine medizinische Intervention gibt, für die eine Prognoseverbesserung in Anhängigkeit des ZGT nachgewiesen werden konnte, hatte das Ergebnis des ZGT für die Studienteilnehmer einen rein informativen Charakter. Wir untersuchten den soziodemographischen Hintergrund, psychische Prädispositionen und Bewältigungsstrategien der Patienten und analysierten sowohl äußere Einflussfaktoren auf die Entscheidung sowie die persönlichen Sorgen der Patienten bezüglich der "Kenntnis ihres Schicksals", um mögliche Wechselwirkungen mit der Entscheidungsfindung für eine ZGT zu bestimmen.

Methoden: Patienten mit Aderhautmelanom wurden gebeten, Fragebögen über ihr Interesse an einer ZGT zur Prognosebestimmung und über Faktoren, die ihre Entscheidung beeinflussen, auszufüllen. Es wurden Daten zur Soziodemographie, zur Angstsymptomatik (GAD-7), zu Depressionen (PHQ-9), zu Bewältigungsstrategien (Brief COPE) und zu den angenommenen zukünftigen Sorgen in Bezug auf das Ergebnis der ZGT erhoben. Die Daten wurden mit Hilfe einer multiplen ordinal-logistischen Regression und der Untersuchung der geschätzten marginalen Effekte analysiert.

Ergebnisse: Die Fragebögen wurden von 121 (92,4%) Patienten ausgefüllt. Zweiundfünfzig Patienten (43%) hatten kein Interesse an einer ZGT, 34 (28,1%) waren unentschlossen und 35

(28,9%) waren interessiert. Wir beobachteten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Alter, das Geschlecht, die Partnerschaft, den Bildungsstand, die Berufssituation oder eine Depressionssymptomatik. Die Entscheidung für eine ZGT wurde von den behandelnden Ärzten, Internetressourcen und dem Grad der Angstsymptomatik beeinflusst. Die Patienten lehnten eine ZGT eher ab, wenn sie befürchteten, dass die Kenntnis des Testergebnisses einen „unbeabsichtigten Einfluss auf ihr Leben“ haben würde.

Schlussfolgerung: Die Entscheidungsfindung bezüglich einer prognostischen ZGT ist für viele Patienten mit Aderhautmelanom belastend und kann nicht generell durch erweiterte Behandlungsoptionen oder angepasste Screeningverfahren begründet werden. Die psychologische Bedeutung der Entscheidung ist daher einzigartig und erfordert eine sorgfältige Unterstützung durch Psychoonkologen, die die Ängste und Erwartungen der Patienten berücksichtigen.“ Übersetzung durch den Autor[142].

2.2 PUBLIKATION 2

Gollrad J., Boeker A., Vitzthum S., Besserer A., Heufelder J., Gauger U., Boehmer D., Budach V., Zeitz O., Jousen, AM.

Proton therapy for 166 patients with iris melanoma: side effects and oncological outcome.

Ophthalmol Retina. 2023 Mar;7(3):266-274.

<https://doi.org/10.1016/j.oret.2022.08.026> PMID: 36087876.

Die vorliegende Arbeit zeigt den erheblichen Einfluss ärztlicher Therapieentscheidungen auf die therapieassoziierten Langzeitnebenwirkungen und die Lebensqualität von Patienten mit Irismelanom auf. Durch eine Beschränkung des Zielvolumens auf zehn Uhrzeiten des vorderen Augenabschnitts können vor allem bei Patienten mit ausgedehnten, aber umschriebenen Tumoren, die therapieassoziierten Komplikationen und die Notwendigkeit aufwendiger Nachbehandlungen nach einer Protonentherapie deutlich reduziert werden, ohne das onkologische Ergebnis zu verschlechtern. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit[143].

„Zielsetzung: Beschreibung der onkologischen und funktionellen Ergebnisse einer großen Patientenkohorte mit umschriebenem und diffusem Irismelanom in einem frühen Tumorstadium nach einer primären Protonenbehandlung, sowie der Risikofaktoren, die mit den initialen Tumorcharakteristika und der Ausdehnung des Behandlungsfeldes zusammenhängen.

Design: Retrospektive, unizentrische Fallstudie.

Teilnehmer: Wir untersuchten 225 Patienten mit einem Irismelanom, die zwischen 1998 und 2020 an unserer Einrichtung mit Protonen behandelt wurden.

Methoden: Wir untersuchten den Einfluss von initialen Tumormerkmalen und Zielvolumina auf die onkologischen und funktionellen Ergebnisse unter Verwendung von Kaplan-Meier- und multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Analysen und berichten über die lokale Tumorkontrolle, die Augenerhaltungsraten, das metastasenfreie Überleben, Katarakt- und Glaukom-Operationen, den Augeninnendruck und Veränderungen in der Sehschärfe.

Ergebnisse: Von den 192 Patienten mit auf die Iris beschränkten Tumoren (T1a–c), die sich einer primären Protonentherapie unterzogen, wurden insgesamt 166 Patienten (Durchschnittsalter 58,4 Jahre; 88 Frauen) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten

eingeschlossen. Eine multifokale oder diffuse Tumorausbreitung lag bei 77 (46,4%) Patienten vor. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 54,0 (Interquartilsbereich, 27,4–91,8 Monate) Monate. Ein Lokalrezidiv trat bei 2 Patienten (1,2%) mit einem umschriebenen Iris melanom auf. Eine Eukleation war ein seltenes Ereignis (n=5, 3%) und kein Patient entwickelte eine metastatische Erkrankung. Ein großes Behandlungsfeld (volle Apertur, > 10 Stunden) wurde als Risikofaktor für die Entwicklung eines Sekundärglaukoms (Hazard Ratio [HR], 6,3; P < 0,001) und nachfolgende chirurgische Eingriffe (HR, 10,85; P < 0,001) ermittelt. Außerdem zeigte die Patientengruppe mit dem großen Behandlungsfeld eine signifikante Verschlechterung der Sehschärfe (logMAR > 0,3; log-rank P < 0,0001), und war eng mit der Entwicklung eines Sekundärglaukoms verbunden (HR, 3,40; P = 0,002).

Schlussfolgerungen: Für Patienten mit einem Iris melanom im günstigen Tumorstadium stellt die Protonentherapie eine wirksame, nicht-invasive Behandlungsoption dar. Die Bestrahlung des vorderen Augenabschnitts mit einer Ausdehnung von bis zu zehn Uhrzeiten ist mit einem sehr geringen Risiko für die Entwicklung eines Sekundärglaukoms oder einer Visusbeeinträchtigung verbunden.“ Übersetzung durch den Autor[143].

2.3 PUBLIKATION 3

Gollrad J., Rabsahl C., Riechardt A. I., Heufelder J., Stroux A., Goerling U., Jousen AM., Budach V., Boehmer D.

Quality of life and treatment-related burden during ocular proton therapy: a prospective trial of 131 patients with uveal melanoma

Radiat Oncol. 2021 Sep 8;16(1):174.

<https://doi.org/10.1186/s13014-021-01902-6> PMID: 34496895.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkungen von behandlungsbedingten Belastungen auf die Lebensqualität von Patienten mit Aderhautmelanom während unterschiedlicher Therapiephasen der okulären Protonentherapie und hat zum Ziel, besonders vulnerable Patientengruppen zu identifizieren. Eine detaillierte Analyse der einzelnen Therapieschritte birgt das Potenzial für eine gezielte Optimierung einzelner Therapiebestandteile. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit[144].

„Hintergrund: Die Protonentherapie ist eine etablierte Behandlungsoption für Patienten mit Aderhautmelanom. Das Behandlungsverfahren umfasst vor der eigentlichen Protonenbestrahlung in der Regel das Anbringen von röntgendichten Clips, um eine exakte Positionierung des Auges während der Strahlentherapie zu gewährleisten. Die kurzfristigen mit der okulären Protonentherapie verbundenen Belastungen, wurde bisher kaum adressiert. In dieser prospektiven Studie untersuchten wir physiologische und psychologische Auswirkungen der Protonentherapie, die das Wohlbefinden der Patienten während der verschiedenen Behandlungsphasen beeinträchtigen können.

Methoden: Während der Behandlungsprozedur haben wir für eine longitudinalen Bewertung der Lebensqualität zu mehreren Zeitpunkten Fragebögen zur Erhebung der globalen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), zu organspezifischen Symptomen (EORTC QLQ-OP30) und psychologischen Prädispositionen (GAD-7) eingesetzt. Die Patienten füllten die Fragebögen vor der Clip-Operation (T0), vor der Protonentherapie (T1), nach Abschluss der Behandlung (T2) und drei Monate nach Abschluss der Behandlung (T3) aus. Darüber hinaus wurden Tumorcharakteristika und soziodemographischen Daten erhoben, um potenzielle Risikofaktoren für behandlungsbedingte Belastungen zu identifizieren.

Ergebnisse: Insgesamt wurden konsekutiv 131 Patienten in die prospektive Studie eingeschlossen. Im Ergebnis zeigte eine signifikante, vorübergehende Verschlechterung der globalen Lebensqualität und eine Zunahme augenbezogener Symptome als Folge der Clip-

Operation (T0-T1). Nach Abschluss der Behandlung (T2) verbesserte sich die globale Lebensqualität allmählich. Keines der organspezifischen Symptome verschlechterte sich im Verlauf der Protonentherapie signifikant. Die globale Lebensqualität erreichte drei Monate nach der Behandlung wieder das Ausgangsniveau (T3). Wir identifizierten Angstzustände zu Beginn der Behandlung als einen unabhängigen Risikofaktor für eine akute therapiebedingte Belastung. Darüber hinaus fanden wir Wechselwirkungen zwischen dem GAD-7 und dem Geschlecht der Patienten: Diese zeigten, dass Angstzustände bei weiblichen Patienten insgesamt einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität hatten.

Schlussfolgerung: Die kurzfristige behandlungsbedingte Belastung durch die Protonentherapie am Auge scheint weitgehend mit der vorangegangenen Clip-Operation und nicht mit der Bestrahlung in Zusammenhang zu stehen. Wir fanden heraus, dass eine prätherapeutische Angstsymptomatik mit deutlichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität im Behandlungsverlauf assoziiert war. Unsere Ergebnisse könnten zur Entwicklung künftiger Strategien zur Verbesserung des Behandlungsprozesses und der psychoonkologischen Patientenbetreuung beitragen.“ Übersetzung durch den Autor[144].

2.4 PUBLIKATION 4

Gollrad J., Rabsahl C., Jousseaume AM., Stroux A., Budach V., Boehmer D., Boeker A.

Impact of Adjuvant Ocular Interventions on the Quality of Life of Patients with Uveal Melanoma after Proton Beam Therapy.

Ocul Oncol Pathol. 2022 Jun;8(2):110-119.

<https://doi.org/10.1159/000520524> PMID: 35959158.

Bei Patienten mit sehr ausgedehnten Aderhautmelanomen geht die primäre okuläre Protonentherapie mit einem hohen Risiko für eine sekundäre Eukleation einher. Frühzeitige adjuvante Interventionen wie z.B. intravitreale Injektionen mit anti-VEGF-Präparaten oder eine adjuvante Endoresektionen können die Rate des Augenerhalts jedoch deutlich verbessern und können daher als Bestandteil eines multimodalen Therapieprotokolls betrachtet werden. Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss unterschiedlicher adjuvanter Interventionen nach einer Protonentherapie auf die Lebensqualität dieser Patienten. Die Berücksichtigung der Auswirkungen aller maßgeblichen Therapiebestandteile auf die Lebensqualität kann die Vergleichbarkeit mit alternativen Therapiestrategien verbessern und zu einer individualisierten Therapieentscheidung beitragen. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit [145].

„Einleitung: Die Protonentherapie ist eine etablierte Primärbehandlung für Patienten mit nicht-metastasiertem Aderhautmelanom. Obwohl bereits gezeigt wurde, dass adjuvante lokale Interventionen, wie z.B. intravitreale Injektionen oder Endoresektionen den langfristigen Erhalt des Auges verbessern können, wurden ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten bislang nicht untersucht.

Methoden: Wir untersuchten die Lebensqualität und die Visusentwicklung von Aderhautmelanompatienten, die nach einer primären Protonentherapie unterschiedliche adjuvante Interventionen erhielten. Hierzu wurden vor der Protonentherapie, sowie drei und zwölf Monate nach der Protonentherapie die globale Lebensqualität (EORTC QOL-C30) sowie die selbstberichtete ophthalmologische Symptomenlast (EORTC QLQ-OPT30) erhoben. Weiterhin wurden die Patienten nach der Art der adjuvanten Behandlung in Untergruppen eingeteilt. Wir untersuchten die Auswirkungen der adjuvanten Therapien auf die Lebensqualität und den Visus durch eine Analyse der longitudinalen Veränderungen innerhalb der Subgruppen unter Verwendung von generalisierten linear-gemischten Modellen und Wilcoxon Signed-Rank-Tests.

Ergebnisse: Die Fragebögen wurden von 108 Patienten (100%) drei Monate nach der Therapie und von 95 Patienten (88,0%) zwölf Monate nach der Therapie zurücksendet. Neben 61 Patienten (56,5%), die nach der Protonentherapie alleinig nachbeobachtet wurden, erhielten 17 Patienten (15,7%) adjuvante intravitreale Injektionen und 30 Patienten (27,8%) adjuvante ophthalgo-chirurgische Eingriffe. In der letztgenannten Gruppe zeigte sich nach 3 Monaten eine signifikante Verschlechterung der augenbezogenen Symptomlast, welche sich jedoch nach 12 Monaten wieder partiell erholte. Unabhängig von der Art der adjuvanten Behandlung kehrte die globale Lebensqualität nach 12 Monaten wieder auf das prätherapeutische Ausgangsniveau zurück.

Schlussfolgerung: Adjuvante Interventionen nach einer Protonentherapie zeigten keine dauerhaften Auswirkungen auf die globale Lebensqualität von Patienten mit Aderhautmelanom.“ Übersetzung durch den Autor[145]

2.5 PUBLIKATION 5

Rabsahl C, Boehmer D, Boeker A, Gauger U, Goerling U, Gollrad, J.

Depression and anxiety in patients with uveal melanoma undergoing curative proton treatment – A prospective study.

Cancer Rep. 2023 Apr;6(4):e1780.

<https://doi.org/10.1002/cnr2.1780> PMID: 36639921.

Die Diagnose, die Therapie, die individuelle Krankheitsprognose und der onkologische Verlauf haben häufig große Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden von Patienten mit Krebserkrankungen und sind oft mit erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität verbunden. Die vorliegende Arbeit untersucht den Ausgangsstatus und den Verlauf von Angst- und Depressionszuständen bei Aderhautmelanompatienten nach einer primären Protonentherapie und berücksichtigt den potenziellen Einfluss von Tumorcharakteristika, soziodemographischen Aspekten und onkologischen Verlaufsparametern. Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit[146].

„Zielsetzung: Wir untersuchten prospektiv die Entwicklung von Depression- und Angstzuständen von Patienten mit Aderhautmelanom nach einer kurativen Protonentherapie sowie den potenziellen Einfluss von Patientencharakteristika, onkologischen Ergebnissen und des Metastasierungsrisikos.

Methoden: Wir nutzten Fragebögen zur Erfassung einer Angstsymptomatik (GAD-7) vor der Behandlung und 2 Jahre nach der Protonentherapie sowie Fragebögen zur Erfassung einer depressiven Symptomatik (PHQ-9) vor der Behandlung, sowie ein und zwei Jahre nach der Therapie. Wir verwendeten deskriptive Verfahren und Modelle mit linear-gemischten Effekten, um verschiedene Einflussfaktoren auf die Angst- und Depressionsentwicklung zu untersuchen.

Ergebnisse: Von insgesamt 130 Patienten entwickelten sechs Patienten innerhalb von 2 Jahren Fernmetastasen, drei Patienten verstarben. Der durchschnittliche Angstwert sank für alle Patienten von 5,86 (SE = 0,56) bei Studienbeginn auf 3,74 (SE = 0,46) nach 2 Jahren ($\beta = 2,11$; SE = 0,6; $p < .001$). Die depressive Symptomatik sank geringfügig von 4,36 (SE = 0,37) bei Studienbeginn auf 3,67 (SE = 0,38) nach 2 Jahren. Patienten mit einem ungünstigen Metastasierungsrisiko oder mit einem dokumentierten Tumorprogress wiesen erhöhte Angst- und Depressionswerte auf. Obwohl weibliche Patienten insgesamt höhere Angstwerte angaben, erholten sich beide Geschlechter während der Nachbeobachtungszeit deutlich und in einem

ähnlichen Ausmaß ($\beta = 2,35$; SE 0,87; $p = .007$ vs. $\beta = 1,88$; SE = 0,60; $p = .002$). Ein Jahr nach der Protonentherapie fand sich bei alleinlebenden Patienten ein Trend für eine länger anhaltende depressive Symptomatik im Vergleich zu Patienten, die mit Familienmitgliedern zusammenlebten ($M = 5.04$ [SE = 0.85] vs. $M = 3.73$ [SE = 0.31], $\beta = 1.32$; SE = 0.92; $p = .152$). Vor der Behandlung zeigten sehr ängstliche Patienten ausgeprägtere Anzeichen einer Depression, welche sich im Verlauf jedoch signifikant besserten ($\beta = 1,65$; SE = 0,68; $p = .017$).

Schlussfolgerung: Die meisten Patienten berichteten im Kontext der Protonentherapie über milde, vorübergehende Depressions- und Angstzustände. Patienten mit bereits initial ausgeprägten Ängsten, mit einer ungünstigen Krankheitsprognose sowie alleinlebende Patienten sind möglicherweise anfälliger für eine länger anhaltende depressive Symptomatik. Für diese Patienten könnten zu einem frühen Zeitpunkt individualisierte Unterstützungsangebote hilfreich sein.“ Übersetzung durch den Autor[146].

3. Diskussion

3.1. EINFLÜSSE AUF DIE ENTSCHEIDUNGSFINDUNG BEZÜGLICH DER ZYTOGENETISCHEN TESTUNG

Konfrontiert mit dem Angebot einer optionalen, zytogenetischen Testung, beschäftigen sich viele Patienten mit Aderhautmelanom sehr frühzeitig mit ihrem persönlichen Metastasierungsrisiko und den weiteren Auswirkungen auf ihr Leben[94]. In der Literatur finden sich nur wenige Erkenntnisse zur psychischen Verfasstheit von Patienten mit Aderhautmelanom in der besonderen Situation unmittelbar nach der Diagnosestellung [128, 130, 141]. Viele Patienten befinden sich zu diesem Zeitpunkt in einer mentalen Stresssituation, berichten vermehrt über Angstzustände und haben insbesondere große Angst vor einem Tumorrezidiv [130, 133, 137, 141, 147].

Interesse an einer Testung. Interessanterweise zeigte nur etwa ein Drittel der von uns befragten Patienten Interesse an einer zytogenetischen Testung, ein weiteres Drittel war in dieser Frage unentschieden. Das Interesse unserer Patienten steht damit im Einklang mit früheren Studienergebnissen, die über eine vergleichbare Zustimmungsrate hinsichtlich einer zytogenetischen Testung berichten[148, 149]. Abweichend hiervon finden sich in der Literatur allerdings auch Zustimmungsqoten in dieser Frage von bis zu 97% [95, 148]. Cook et al. schlussfolgern jedoch anhand ihrer qualitativen Untersuchungen, dass ein Großteil ihrer Patienten, trotz explizierter vorheriger Aufklärung, die Bedeutung des Testergebnisses fehlinterpretiert und rückblickend einen medizinischen Vorteil durch das Testergebnis angenommen haben[94, 95]. Die gleichen Autoren berichten, dass vielen Patienten gar nicht bewusst war, dass es überhaupt eine Entscheidung zu treffen gab.

Autonomie in der Entscheidungsfindung. Das Bestreben des Patienten nach einer autonomen Entscheidungsfindung und seine Beteiligung an einem Prozess des „shared-decision-making“ hat in der gegenwärtigen medizinischen Praxis einen hohen Stellenwert[150]. Im Kontext der prognostischen Tests beim Aderhautmelanom wurde diese Annahme allerdings wiederholt in Frage gestellt[94, 151]. In einer Studie von Cook et al. vertrauten Patienten, die einen Test wünschten, in der Regel auf das, was ihnen die Ärzte anboten[94]. Sie erwarteten, dass eine gute Prognose sie beruhigen würde und eine schlechte Prognose die Planung des Lebensendes erleichtern würde[94]. Im Rückblick bewerteten dieselben Patienten die Auswirkungen des Testergebnisses jedoch anders als erwartet: Patienten mit guter Prognose fanden in dem

Ergebnis nachträglich weniger Beruhigung als erwartet, Patienten mit schlechter Prognose interpretierten das Ergebnis eher hoffnungsvoll. In einer Arbeit von Schuermeyer et al. bereuten bis zu 17% der Patienten ihre Entscheidung drei Monate nach der Testung [152]. In dem oft kurzen Zeitfenster zwischen der Diagnosestellung und der Primärtherapie sind die Rahmenbedingungen für eine solche Entscheidung meist schwierig, da diese eine gute Informationsgrundlage voraussetzt und eine umfassende professionelle Begleitung der Entscheidungsfindung nicht immer realisierbar ist [148, 153]. Ohne diese Voraussetzungen, die auch eine ausreichende Zeit zur Selbstreflexion und zum Austausch mit nahestehenden Personen gewährleisten sollte, ist fraglich, ob das Ziel einer Patientenautonomie auch im Sinne eines „shared-decision-making“ immer erreicht werden kann [150].

Einflussfaktoren auf den Entscheidungsprozess. Unserer Studie untersuchte die persönlichen und sozialen Rahmenbedingungen der Entscheidungsfindung, um Patienten in ihrem Entscheidungsprozess hinsichtlich einer prognostischen Testung besser beraten zu können. Dies schloss auch die Suche nach besonders vulnerablen Patientengruppen und die Identifizierung potenzieller Angriffspunkte für deren gezielte Unterstützung ein. Interessanterweise brachten allgemeine soziodemografische Hintergründe, wie das Alter, das Geschlecht oder die Lebenssituation hier wenig Wegweisendes zutage. Überraschenderweise fand sich trotz der großen Belastungssituation auch kein Einfluss der klassischen Coping-Strategien (Brief-COPE) auf die Entscheidungsfindung der Patienten. Auch trug ein besserer Informationsstand der Patienten in Bezug auf die Erkrankung, die Prognose und die Therapieoptionen nicht zu einer unterschiedlichen Bewertung in dieser Frage bei. Dass Patienten mit einem größeren Tumolvolumen ein signifikant größeres Interesse an der Testung signalisierten, überrascht nicht. Diese Patienten wurden bereits im Rahmen des Erstgesprächs über eine adjuvante Tumorsektion aufgeklärt, was eine zusätzliche Intervention für die Probeentnahme überflüssig macht, und die Vermutung stützt, dass die Vermeidung interventioneller Risiken bei der Entscheidung eine Rolle spielen könnte. Gefragt nach den befürchteten Auswirkungen des Testergebnisses auf ihre weitere Lebensführung, stand die Entscheidung zur zytogenetischen Testung für die meisten Patienten in einem stringenten Zusammenhang mit ihren Erwartungen hinsichtlich der Zukunft – weitgehend unabhängig davon, ob sie sich für eine Testung interessierten. So wird zum Beispiel eine Testung abgelehnt, wenn man der Auffassung ist, das Ergebnis spiele für die weitere Lebensplanung keine Rolle. Dies könnte unter anderem erklären, warum in einer Arbeit von Schuermeyer et al. nur wenige Patienten die Entscheidung im späteren Verlauf der Erkrankung bereuten [152].

Der ängstliche Patient. Eine Sonderstellung nehmen Patienten ein, bei denen Hinweise auf eine generalisierte Angststörung vorliegen. Unsere Arbeit bestätigte, dass ein erheblicher Anteil der Aderhautmelanom-Patienten nach der Diagnosestellung unter einer Angstsymptomatik leidet [130, 133, 137, 141]. Zudem wurde in früheren Arbeiten gezeigt, dass besonders ängstliche Patienten später unzufriedener mit ihrer Entscheidung zur Prognosetestung sind [152]. Wir haben in unserer Studie festgestellt, dass ängstliche Patienten insgesamt ein größeres Interesse an einer zytogenetischen Testung hatten. Jedoch förderten tiefergehende Fragen nach der zukünftigen Lebensplanung und dem potenziellen Einfluss der Testung auf die Lebensgestaltung bei dieser Patientengruppe interessante Aspekte zu den möglichen Hintergründen dieses Interesses zutage. So war die Wahrscheinlichkeit bei ängstlichen Patienten, sich für eine zytogenetische Testung zu entscheiden, auch dann viel höher, wenn sie gleichzeitig angaben, dass diese keine Bedeutung für ihr zukünftiges Leben und die Lebensplanung habe. Es ist denkbar, dass ängstliche Patienten aus einem verstärkten Sicherheitsbedürfnis heraus dazu neigen, vermehrt das ärztlich Machbare anzunehmen, auch wenn sie die konkrete medizinische Bedeutung nicht vollständig erfassen oder gar fehlinterpretieren [94, 95]. Auch könnte eine ängstliche Grundhaltung das Bedürfnis mancher Patienten verstärken, eine eher passive Rolle bei der Entscheidung einzunehmen [94, 151]. Interessanterweise zeigten in unserer Studie ängstliche Patienten aber nur dann ein vermehrtes Interesse an der Testung, wenn sie nicht befürchten mussten, dass das Ergebnis unerwartete Konsequenzen für ihr zukünftiges Leben haben würde. Dies könnte darauf hindeuten, dass hinter der Zustimmung bei ängstlichen Patienten keine im eigentlichen Sinne proaktive Haltung steht: Sobald eine vertrauensvolle Delegation der Entscheidung keine Sicherheit bezüglich zukünftiger Entwicklungen versprach, wandelte sich bei ängstlichen Patienten das zunächst verstärkt erscheinende Interesse in eine passiv-ablehnende Zurückhaltung[151].

Äußere Einflüsse auf den Entscheidungsprozess. Patienten, die zu einer zytogenetischen Testung tendierten, gaben an, sich in ihrer Entscheidung vor allem von Ärzten und Informationen aus dem Internet leiten zu lassen. Diese auf den ersten Blick einleuchtende Strategie wirkt auf den zweiten Blick eigentümlich und einseitig faktenbasiert, berücksichtigt man die Tatsache, dass die psychosoziale Dimension in dieser Entscheidung weitaus bedeutsamer ist als die medizinische [95, 149]. Es ist denkbar, dass Familienmitglieder oder Freunde nicht mit diesem als persönlich empfundenen Konflikt belastet werden sollen, was zumindest teilweise als Widerspruch zu einer offensiven Herangehensweise mit einer hohen Testbereitschaft interpretiert werden könnte. Im Unterschied dazu gaben Patienten, die kein Interesse an einer

zytogenetischen Testung hatten, an, sich in ihrer Entscheidung durch keine der angebotenen Personengruppen beeinflusst zu sehen. Früh nach der Diagnosestellung sollten Patienten mit Hinweisen auf eine generalisierte Angststörung besonders aufmerksam begleitet und ihnen eine frühzeitige psychoonkologische Unterstützung angeboten werden[153]. Auch unter Miteinbeziehung früherer Arbeiten scheint bei dieser Patientengruppe das Risiko für unbewusste Fehlentscheidungen aufgrund falscher Annahmen und Fehlbewertungen erhöht, ebenso die Wahrscheinlichkeit für ein späteres Bereuen der Entscheidung[94, 95, 152].

Rahmenbedingungen. Auch unterschiedliche Rahmenbedingungen könnten die Entscheidungsfindung der Patienten beeinträchtigen. So handelt es sich bei der erfolgreichen Lokalthherapie mit dem primären Ziel des Augenerhalts und der zytogenetischen Testung zur Prognosebestimmung um zwei weitgehend voneinander unabhängige Vorgänge. Eine enge zeitliche Abfolge des Diagnosegesprächs, des Angebots einer zytogenetischen Testung und der bevorstehenden Lokalthherapie könnte insbesondere bei ängstlichen Patienten die richtige Einordnung der einzelnen Vorgänge erschweren. So wird die herausragende Bedeutung der zytogenetischen Prognosebestimmung von den Patienten in diesem Zusammenhang oft unterschätzt und als abstraktes Zukunftsszenario fehlgedeutet[95]. Vieles spricht dafür, Gespräche über die Möglichkeit und den Sinn der zytogenetischen Testung, wenn möglich, aus dem unmittelbaren Kontext der Lokalthherapie herauszulösen und von Anfang an durch speziell geschultes Personal begleiten zu lassen. Gestützt wird diese Einschätzung durch eine Querschnittsstudie der Ocular Melanoma Foundation, die die Abläufe der Diagnosestellung, Therapie und Nachsorge aus Patientenperspektive untersucht hat und erhebliche Mängel hinsichtlich einer einfühlsamen Aufklärung und dem Unterbreiten von psychologischen Unterstützungsangeboten bestätigte [153]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Studien, die eine besondere Vulnerabilität von weiblichen Patienten zeigten, waren in dieser Untersuchung ebenfalls vor allem Frauen unzufrieden mit der Ansprache und Aufklärung im Hinblick auf die Diagnosemitteilung und die prognostische Testung. Vor diesem Hintergrund sind verfügbare Online-Tools, die eine präzise Vorhersage über das individuelle Metastasierungsrisiko erlauben, eher kritisch zu bewerten, wenn die Ergebnismitteilung und die persönlichen Konsequenzen für den Patienten nicht in einen professionellen psychoonkologischen Gesprächsrahmen eingebettet werden [154-156]. Das Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online Tool (LUMPO) erlaubt eine individuelle Abschätzung des durch Metastasen und nicht durch Metastasen bedingten Mortalitätsrisikos anhand einer Vielzahl genetischer, anatomischer und demografischer Merkmale [155]. Auch kommerzielle Unternehmen bieten inzwischen

prognostische zytogenetische Tests für Aderhautmelanom-Patienten an [157]. Ob in diesem Zusammenhang der Verweis auf ein telefonisches Angebot zu einer genetischen Beratung nach der Übermittlung des Testergebnisses den ärztlichen Sorgfaltspflichten genügt, mag unterschiedlich bewertet werden.

3.2. THERAPIEBEDINGTE BELASTUNGEN

Unsere Studie untersuchte erstmals prospektiv die Lebensqualität von Patienten im kurzfristigen Verlauf nach einer okulären Protonentherapie unter systematischer Berücksichtigung der einzelnen Therapiebestandteile. Über den betrachteten Gesamtzeitraum hinweg fand sich bei unseren Patienten eine nur geringfügige und vorübergehende Beeinträchtigung der globalen Lebensqualität. Unsere Ergebnisse stehen weitgehend im Einklang mit Ergebnissen aus früheren Studien, in denen ebenfalls Referenzdaten vor der Behandlung erhoben wurden [128, 131]. Das häufige Fehlen von prätherapeutischen Ausgangsdaten in der vorhandenen Literatur erschwert den Vergleich kurzfristiger therapieassoziierter Veränderungen in der Lebensqualität [134, 135]. Eine weitere Schwierigkeit stellt die Verwendung unterschiedlicher Fragebögen zur Messung der Lebensqualität dar [133].

Clip-Operation. Bei detaillierter Betrachtung der einzelnen Therapiephasen hatte die prätherapeutische Clip-Operation in unserer Studie den größten Einfluss auf die Lebensqualität und verursachte eine Verschlechterung fast aller Funktionsskalen des QLQ-C30 und QLQ-OP30. Nach unserem Wissen wurde dieser Aspekt in der bisherigen Literatur nicht adressiert. Ansätze, die Positionierungstechnik im Rahmen der Protonentherapie durch nicht-invasive Verfahren zu ersetzen, ohne gleichzeitig die Positionierungsgenauigkeit zu kompromittieren werden derzeit entwickelt, sind bisher aber nur limitiert am Patienten einsetzbar [158, 159]. Der Verzicht auf röntgendichte Clips zur Positionskontrolle des Augapfels gehört bereits zum etablierten Vorgehen bei radiochirurgischen Verfahren, welche zur Behandlung des Aderhautmelanoms in bestimmten Subgruppen angeboten werden [160]. Dabei wird das Patientenauge über den gesamten Behandlungsprozess von etwa drei Stunden – vom Planungs-CT, über die Therapieplanung bis hin zur Einzeit-Behandlung – mittels einer Retrobulbär-Anästhesie „fixiert“. Bei dieser Technik dienen die knöchernen Strukturen der Orbita als Surrogat für die tatsächliche Augenposition während der Behandlung. Da ein Verzicht auf Clips zur Kompensation der Positionierungsunsicherheiten größere Sicherheitssäume erforderlich macht, könnten dadurch allerdings die Vorteile einer hochpräzisen Bestrahlung mit sehr steilen Dosisgradienten

konterkariert werden [96]. Darüber hinaus erlaubt dieses Vorgehen keine kontrollierte Ausrichtung des Bulbus zur gezielten Schonung periokulärer Risikostrukturen.

Protonentherapie. Eine zusätzliche Verschlechterung der Lebensqualität durch die Protonentherapie selbst konnte im kurzfristigen Verlauf nicht beobachtet werden. Im Gegenteil, bereits unmittelbar nach der Protonentherapie zeichnete sich ein Trend zur Verbesserung fast aller Funktionsskalen ab. Dabei wurden nach drei Monaten anhaltende geringfügige Verschlechterungen bezüglich der „Rollenfunktion“ und „Körperlichen Funktion“ durch eine Erholung auf den sozialen und emotionalen Skalen ausgeglichen. Die „Rezidiv-Angst“ hingegen unterlag bereits kurz nach der Diagnosestellung einer kontinuierlichen Besserung und zeigte sich nach der Protonentherapie signifikant vermindert gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangsniveau. Interessanterweise zeigte sich bereits vor der definitiven Therapie ein deutlicher Rückgang der „Rezidiv-Angst“. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte sein, dass das "Warten auf die Behandlung" für viele Patienten eine Belastung darstellt und bereits die Vorbereitungen auf die eigentliche Therapie als „Kampf gegen den Krebs“ wahrgenommen wurde. Unsere Ergebnisse ergänzen die Sichtweise früherer Publikationen, die in Ermangelung frühzeitiger Erhebungszeitpunkte, einen Rückgang dieser Ängste im längerfristigen Verlauf annahmen [128, 131, 137].

Einflussfaktor Angst. Unsere Untersuchung identifizierte Angstzustände zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als wichtigsten Risikofaktor für eine erhöhte behandlungsbedingte Belastung im Verlauf. Patienten mit einem hohen GAD-7-Summenwert vor der Behandlung wiesen während der gesamten Therapie signifikant schlechtere Ergebnisse bei den meisten Subskalen des QLQ-C30 und bei einem Großteil der Multi-items des QLQ-OPT30 auf. Interessanterweise schienen also ängstliche Patienten auch eindeutig somatische Beschwerden über den gesamten Therapiezeitraum hinweg intensiver zu erleben und zu berichten. Frühere Studien beschrieben bereits einen möglichen Zusammenhang zwischen der selbstberichteten Lebensqualität und dem Vorliegen von Angststörungen [161, 162]. Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass das Angstniveau durch die Wahrnehmung sozialer Unterstützung gesenkt werden kann und sich dies auch positiv auf die Lebensqualität auswirkt [162-165]. So wurde gezeigt, dass Menschen, die sich in einer bedrohlichen Situation befinden, durch Zusammenschluss und soziale Unterstützung über eine größere Resilienz und mehr Ressourcen verfügen, um eine Krise zu bewältigen [166].

Einflussfaktor Geschlecht. In unserer Arbeit konnten prätherapeutisch bezüglich fast aller Lebensqualitätsaspekte keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen

Patienten beobachtet werden. Lediglich im Hinblick auf die „Rezidiv-Angst“ und die „Emotionale Funktion“ fanden sich bei Frauen in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten signifikant schlechtere Werte [130, 134, 138]. Allerdings zeigten sich in unserer Studie nach der Clip-Intervention weibliche Patienten deutlich stärker beeinträchtigt als männliche Patienten. Letztere berichten bis auf eine Verschlechterung der körperlichen Funktionsskala über keinerlei Auswirkungen infolge der Clip-Operation. Bei weiblichen Patienten hingegen fanden sich im Vergleich zur Ausgangserhebung auch nach drei Monaten noch signifikant schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der „Körperlichen Funktion“, der „Rollenfunktion“ und „Kognitiven Funktion“. Die Angst vor einem Rezidiv verminderte sich bis drei Monate nach der Therapie zwar bei beiden Geschlechtern, blieb aber bis zuletzt bei Frauen ausgeprägter als bei Männern. Geschlechtsspezifische Vergleiche mit Referenzdaten des QLQ-C30 in normierten Allgemeinbevölkerungen unterschiedlicher Länder deutet darauf hin, dass Frauen mehr Symptome und funktionelle Einschränkungen sowie eine niedrigere globale Lebensqualität berichten als Männer [167-169]. Dies könnte zumindest zum Teil die in unserer Studie gesehenen Unterschiede zwischen den Geschlechtern erklären. Fast drei Viertel aller weiblichen Patienten zeigten zum prätherapeutischen Erhebungszeitpunkt zumindest leichte Anzeichen für eine generalisierte Angststörung und einen signifikant höheren GAD-7-Summenwert im Vergleich zu männlichen Patienten. Um eine vermutete Abhängigkeit dieser beiden Einflussfaktoren in ihrer Wirkung auf die Lebensqualität zu untersuchen, wurde eine Interaktionsanalyse durchgeführt. Diese bestätigte die Rolle des GAD-7-Summenwerts als unabhängigen Prädiktor für ein schlechteres Abschneiden im Hinblick auf augenspezifische Symptome und die globale Lebensqualität.

Einflussfaktor Tumorcharakteristika. Während die Tumorcharakteristika keinen relevanten Einfluss auf die globale Lebensqualität hatten, erhöhte die Tumorprominenz und ein geringerer Abstand des Tumors zur Makula durch eine Beeinträchtigung der Sehachse erwartungsgemäß die augenspezifische Symptomlast sowohl unmittelbar nach der Diagnose als auch drei Monate nach der Therapie [96]. Der wichtigste Grund für eine schlechtere augenbezogene Lebensqualität in der Gruppe von Patienten mit hochprominenten Tumoren war allerdings, dass ein erheblicher Anteil dieser Patienten innerhalb des 3-Monats-Nachbeobachtungszeitraums einer adjuvanten chirurgischen Intervention unterzogen wurde, die zu funktionellen Einschränkungen und einer deutlichen Visusminderung beitragen kann [106, 170]. Die Bedeutung dieser Erkenntnisse für die Wahl des Therapieverfahrens bei Patienten mit sehr ausgedehnten Tumoren wird im Kapitel 3.3 diskutiert.

Insgesamt kann die kurzfristige Verschlechterung der Lebensqualität im Rahmen der okulären Protontherapie maßgeblich auf die Auswirkungen der Clip-Intervention zurückgeführt werden, was den Bedarf an alternativen Methoden für eine zuverlässige, nicht-invasive Patientenpositionierung während der Protonentherapie unterstreicht. Zudem wirkt sich ein hoher GAD-7-Summenscore negativ auf eine Vielzahl von somatischen Beschwerden während aller Phasen der okulären Protonentherapie aus und könnte sich dadurch als ein nützliches Screening Tool zur frühzeitigen Identifikation besonders vulnerabler Patienten erweisen. Für diese Patientengruppe könnten zusätzliche Angebote zur frühzeitigen psychoonkologischen Begleitung einen wichtigen Ansatz zur Verbesserung der therapieassoziierten Lebensqualität darstellen.

3.3. EINFLUSS ADJUVANTER THERAPIEN AUF DIE LEBENSQUALITÄT

Unsere Studie untersuchte die Auswirkungen unterschiedlicher adjuvanter Therapiestrategien auf die Lebensqualitätsentwicklung bis ein Jahr nach der Protonentherapie. Zu diesem Zweck wurden die Patienten gemäß ihres Therapieprotokolls in drei Gruppen eingeteilt: Patienten, die eine alleinige Protonentherapie erhielten und lediglich nachbeobachtet wurden, Patienten, die nach der Protonentherapie regelmäßige intravitreale Injektionen zur Vermeidung radiogener Komplikationen erhielten und Patienten, die sich nach der Protonentherapie einer Endoresektion unterzogen. Der Grund für eine frühzeitige adjuvante Endoresektion sehr großer Aderhautmelanome ist die Vermeidung eines „Toxic-Tumor-Syndroms“ und die deutlich verbesserten Chancen des Patienten auf einen langfristigen Augenerhalt [117, 118]. Für wiederholte adjuvante Injektionen von Kortikosteroiden und anti-VGEF konnten positive Auswirkungen auf die Entwicklung radiogener Spät komplikationen nachgewiesen werden [115, 116]. Ein direkter Vergleich von Lebensqualitätsdaten zwischen den einzelnen adjuvanten Therapiegruppen war nicht sinnvoll, da die prätherapeutischen Tumorcharakteristika die Indikationskriterien der adjuvanten Behandlungen widerspiegeln und somit ein starkes Selektions-Bias vorlag. Wir entschieden uns daher für eine longitudinale Verlaufsanalyse der Lebensqualität innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe.

Unabhängig von der adjuvanten Behandlungsstrategie beobachteten wir ein Jahr nach der Protonentherapie eine stabile globale Lebensqualität im Vergleich zu den jeweiligen prätherapeutischen Referenzdaten. In der Beobachtungsgruppe fanden wir ein Jahr nach der Therapie einen geringfügigen Trend zu funktionellen Sehbeeinträchtigungen bei jedoch unverändert gutem Visusergebnis. Zwar muss in dieser Patientengruppe, durch die zu

erwartenden Progression der radiogenen Spätkomplikationen, im weiteren Verlauf mit einer Verschlechterung des Visus gerechnet werden, jedoch zeigten sich im Vergleich zu dem ähnlichen Patientenkollektiv von Hope-Stone et al. deutlich geringfügigere visuelle Beeinträchtigungen [135]. Bezüglich der Injektionsgruppe beobachteten wir ein Jahr nach der Protonentherapie einen Trend zur Verbesserung der globalen Lebensqualität und keine signifikanten Verschlechterungen in den Subskalen des EORTC QLQ-OPT30 sowie bei der Visusentwicklung. Dies bestätigt frühere Ergebnisse, die den günstigen Einfluss von intravitrealen Injektionen mit anti-VGEF und Kortikosteroiden auf die Entwicklung radiogener Komplikationen beschrieben [102, 103]. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Aussagekraft unserer Ergebnisse, aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahl in dieser Behandlungsgruppe, limitiert ist. Erwartungsgemäß zeigte sich bei Patienten, die eine adjuvante ophthalmochirurgische Intervention erhielten, drei Monate nach der Protonentherapie die stärkste Beeinträchtigung der Lebensqualität. Während sich die globale Lebensqualität bei diesen Patienten nur vorübergehend verminderte und über den Gesamtzeitraum keine signifikante Verschlechterung zeigte, fanden wir in dieser Gruppe nach drei Monaten eine deutliche Visusminderung sowie funktionelle Sehbeeinträchtigungen. Diese Beeinträchtigungen betrafen einen Großteil der Subskalen des EORTC QLQ-OPT30 und erholten sich ein Jahr nach der Protonentherapie wieder teilweise. Da der Einfluss von adjuvanten Interventionen auf die Lebensqualität nach Protonentherapie bislang nicht adressiert wurde, können aus dem Vergleich mit existierender Literatur nur indirekte Rückschlüsse gezogen werden. Vorhandene Publikationen zur Endoresektion oder transskleralen Resektion nach einer Protonentherapie berücksichtigen keine Lebensqualitätsaspekte [170, 171]. Mehrere Studien berichteten allerdings über eine vergleichbare Lebensqualität von Patienten, die sich einer primären Enukleation unterzogen haben und denen, die eine augenerhaltende Therapie erhielten [135-138]. In der Studie von Hope-Stone et al. wiesen die enukleierten Patienten ähnliche Tumorcharakteristika wie in unserer Interventionsgruppe auf, und es wurde ebenfalls der QLQ-OPT30 Fragebogen eingesetzt [135]. Die enukleierten Patienten berichteten im ersten Jahr nach der Therapie über größere funktionell-visuelle Probleme, die sich auf Adaptionsschwierigkeiten nach Verlust des binokularen Sehens zurückführen lassen. Mit dem Eintreten der langfristigen Spätkomplikationen kam es dann nach ein bis zwei Jahren zu einer Zunahme von visuellen Einschränkungen in der Gruppe der Patienten, die eine Protonentherapie erhalten hatten. Der Vergleich der Lebensqualitätsentwicklung nach unterschiedlichen Primärtherapien muss also neben den Tumorcharakteristika, dem funktionellen Ausgangsstatus der Patienten bei der

Diagnose, der Schwere und dem Zeitpunkt der zu erwartenden tumor- und strahlentherapiebedingten Komplikationen auch den Betrachtungszeitraum berücksichtigen.

Limitationen. Das Fehlen allgemeingültiger Kriterien für die Empfehlung zur Enukleation oder Protontherapie und die große Bedeutung der Patientenpräferenz in dieser Frage erschwert einen systematischen Vergleich der Ergebnisse. So lässt sich anhand der Tumorcharakteristika feststellen, dass viele Patienten mit sehr ausgedehnten Tumoren, die in unserer Studie mittels Protonentherapie und adjuvanter Endoresektion behandelt wurden, in anderen Zentren aufgrund der Tumorausdehnung primär enukleiert wurden [170, 172]. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass die verfügbaren Studien beim Vergleich der Lebensqualität nach einer Protonentherapie mit anderen Primärtherapien meist nicht differenzierten, ob nach der Protonentherapie zusätzlich eine adjuvante Tumorsektion durchgeführt wurde [135, 138]. Dies schränkt im Ergebnis auch eine sinnvolle Vergleichbarkeit hinsichtlich des funktionellen Ergebnisses, aber auch des Augenerhalts ein. Hinzu kommt, dass es sich bei diesen ophthalmologischen Interventionen um hochspezialisierte Eingriffe handelt, die hohe Anforderungen an den Operateur stellen und die aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur an wenigen Zentren durchgeführt werden. Auch wenn bislang keine Vergleichsdaten zwischen den praktizierenden Zentren vorliegen, ist anzunehmen, dass das Operationsergebnis in Abhängigkeit von der Fallzahl am Behandlungszentrum erheblichen Schwankungen unterliegen könnte.

Multimodale Therapiestrategie. Das Ziel der „adjuvanten“ Intervention ist nicht eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, sondern die Chance des Patienten auf einen langfristigen Augenerhalt zu erhöhen [170, 171]. Bereits bei der Diagnosestellung kann anhand der Tumorumlage und der metrischen Tumorausdehnung die Notwendigkeit ergänzender okulärer Interventionen nach definitiver Protonentherapie recht zuverlässig abgeschätzt werden [145]. Die ophthalmologischen Eingriffe nach Protonentherapie sind daher weniger als situatives Komplikationsmanagement zu betrachten, sondern vielmehr als fester Bestandteil eines multimodalen Gesamttherapiekonzepts. Dies ist von Relevanz für die Therapieentscheidung der betroffenen Patienten. So muss hier bereits prätherapeutisch eine erhöhte Einschränkung der organbezogenen Lebensqualität gegen einen Verlust des Auges abgewogen werden. Eine gemeinsame Abwägung dieser unterschiedlichen Aspekte im Rahmen des Aufklärungsgespräches ist essenziell, um den Patienten eine informierte Entscheidung auch im Hinblick auf Therapiealternativen zu ermöglichen [173]. Bei manchen Patienten fehlt die Bereitschaft, sich zum Teil langwierigen und wiederholten Prozeduren zu unterziehen, die zwar

einen Augenerhalt, aber eine nur unbefriedigende Visusprognose ermöglichen. Nicht selten entscheiden sich Patienten mit ausgedehnten Tumoren nach einer Aufklärung über die Auswirkungen der zusätzlichen Intervention für eine primäre Enukleation. Neben der verbesserten Abwägung von Therapiealternativen im Hinblick auf die zu erwartenden Toxizitäten, kann eine umfassende Aufklärung über alle Bestandteile des multimodalen Therapiekonzeptes die Patienten auch besser auf zu erwartende Einschränkungen vorbereiten. Dies ist vor allem für Patienten von Bedeutung, bei denen zum Therapiezeitpunkt bereits eine erhebliche Beeinträchtigung des Partnerauges vorliegt. Im Gegensatz zu der eher langsam fortschreitenden Visusminderung nach alleiniger Protonentherapie, kann nach einer adjuvanten Intervention der plötzliche Visusverlust des bis dahin dominanten Auges zur Fahrunfähigkeit oder gerade bei älteren oder alleinlebenden Patienten zur Hilfslosigkeit mit dauerhaftem Unterstützungsbedarf führen.

Individualisierte Therapie. Bis auf die zu erwartenden visuellen Einschränkungen beobachteten wir bei Patienten nach einer Protonentherapie mit anschließender Endoresektion im Verlauf keine Verschlechterung der globalen Lebensqualität. Bei Patienten mit sehr ausgedehnten und hochprominenten Tumoren sollten bei der Entscheidung zwischen einer primären Enukleation und dem Versuch einer augenerhaltenden Therapie mit anschließender Endoresektion mehrere Aspekte berücksichtigt werden: Bei fehlenden Einschränkungen des Partnerauges, einem hohem Alter und Komorbidität, einem hohen Metastasierungsrisiko sowie einer ablehnenden Haltung des Patienten gegenüber den zu erwartenden zeitaufwendigen Nachbehandlungen kann eine primäre Enukleation diskutiert werden. Hingegen können eine funktionelle Einäugigkeit, ein guter Visus auf dem Tumoraug, ein junges Alter, ein geringes Metastasierungsrisiko, ein dringender Wunsch nach körperlicher Integrität sowie die Bereitschaft zu intensiven Nachbehandlungen auch bei Patienten mit sehr ausgedehnten Tumoren gute Argumente für eine augenerhaltende Therapie sein. Eine umfassende Berücksichtigung dieser Aspekte vor der Therapieentscheidung und das Bewusstsein für ein individualisiertes Therapieverständnis können dazu beitragen, die Lebensqualität von Patienten mit Aderhautmelanomen zu verbessern.

4. Zusammenfassung

Die okuläre Protonentherapie hat sich bei der Behandlung von Patienten mit Aderhautmelanom und Irismelanom als hocheffektive Lokalthherapie etabliert. Die hier vorgelegten Arbeiten untersuchen die therapieassoziierten Einschränkungen bei diesen Patienten und analysieren verschiedene Einflussfaktoren auf die selbstberichtete Lebensqualität. Disziplinübergreifend werden dabei auch die besonderen Belastungen in der prätherapeutischen Phase berücksichtigt und die Auswirkungen adjuvanter Interventionen in die Gesamtbetrachtung einbezogen.

Bei etwa einem Viertel der Patienten ergeben sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Hinweise auf eine höhergradige Angststörung, die einen ungünstigen Einfluss auf die Entscheidungsprozesse der Patienten haben kann und sich über den gesamten Therapiezeitraum negativ auf die Wahrnehmung von somatischen Beschwerden auswirkt. Diese besonders vulnerable Patientengruppe könnte von einer frühzeitigen psychoonkologischen Begleitung profitieren.

Im Kontext der Protonentherapie führt die prätherapeutische Clip-Operation im Unterschied zur Bestrahlungsprozedur zu einer kurzzeitigen, aber signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität. Hier könnte die Entwicklung alternativer Verfahren zur nicht-invasiven Patientenpositionierung zu einer verbesserten Akzeptanz der Protonentherapie beitragen.

Nach der Protonentherapie ermöglicht eine adjuvante Tumorsektion als Teil eines multimodalen Therapiekonzepts auch bei Patienten mit sehr ausgedehnten Tumoren einen Augenerhalt. Die interventionsbedingten funktionellen Einschränkungen wirken sich ein Jahr nach der Therapie nicht auf die globale Lebensqualität aus, sollten jedoch frühzeitig mit dem Patienten im Kontext der Abwägung von Therapiealternativen kommuniziert werden.

Eine detaillierte Untersuchung einzelner Therapieschritte und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität ermöglicht im Rahmen komplexer, mehrstufiger Therapien die gezielte Optimierung einzelner Behandlungsbestandteile. Gerade vor dem Hintergrund unterschiedlicher onkologisch gleichwertiger Therapiealternativen kann eine möglichst globale Betrachtung von kurz- und langfristigen Therapiebeeinträchtigungen eine wichtige Entscheidungshilfe für Patienten und Ärzte sein.

5. Literaturverzeichnis

1. Virgili, G., et al., *Incidence of uveal melanoma in Europe*. *Ophthalmology*, 2007. **114**(12): p. 2309-15.
2. Tomizuka, T., K. Namikawa, and T. Higashi, *Characteristics of melanoma in Japan: a nationwide registry analysis 2011-2013*. *Melanoma Res*, 2017. **27**(5): p. 492-497.
3. Al-Jamal, R.T., et al., *The Pediatric Choroidal and Ciliary Body Melanoma Study: A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group*. *Ophthalmology*, 2016. **123**(4): p. 898-907.
4. Rodrigues, M., et al., *So Close, yet so Far: Discrepancies between Uveal and Other Melanomas. A Position Paper from UM Cure 2020*. *Cancers (Basel)*, 2019. **11**(7).
5. van Hees, C.L., et al., *Are atypical nevi a risk factor for uveal melanoma? A case-control study*. *J Invest Dermatol*, 1994. **103**(2): p. 202-5.
6. Weis, E., et al., *The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis*. *Arch Ophthalmol*, 2006. **124**(1): p. 54-60.
7. Walpole, S., et al., *Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline BAP1 Variant-Carrying Families Worldwide*. *J Natl Cancer Inst*, 2018. **110**(12): p. 1328-1341.
8. Rai, K., et al., *Germline BAP1 alterations in familial uveal melanoma*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017. **56**(2): p. 168-174.
9. Singh, A.D., et al., *Familial uveal melanoma. Clinical observations on 56 patients*. *Arch Ophthalmol*, 1996. **114**(4): p. 392-9.
10. Robertson, A.G., et al., *Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma*. *Cancer Cell*, 2017. **32**(2): p. 204-220 e15.
11. Huang, K.L., et al., *Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers*. *Cell*, 2018. **173**(2): p. 355-370 e14.
12. Strande, N.T., et al., *Evaluating the Clinical Validity of Gene-Disease Associations: An Evidence-Based Framework Developed by the Clinical Genome Resource*. *Am J Hum Genet*, 2017. **100**(6): p. 895-906.
13. Gupta, M.P., et al., *Clinical Characteristics of Uveal Melanoma in Patients With Germline BAP1 Mutations*. *JAMA Ophthalmol*, 2015. **133**(8): p. 881-7.
14. Wiesner, T., et al., *Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors*. *Nat Genet*, 2011. **43**(10): p. 1018-21.
15. Abdel-Rahman, M.H., et al., *Whole Exome Sequencing Identifies Candidate Genes Associated with Hereditary Predisposition to Uveal Melanoma*. *Ophthalmology*, 2020. **127**(5): p. 668-678.
16. Cruz, C., et al., *Uveal melanoma and BRCA1/BRCA2 genes: a relationship that needs further investigation*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(34): p. e827-9.
17. Iscovich, J., et al., *Prevalence of the BRCA2 6174 del T mutation in Israeli uveal melanoma patients*. *Int J Cancer*, 2002. **98**(1): p. 42-4.
18. Sinilnikova, O.M., et al., *Germline brca2 sequence variants in patients with ocular melanoma*. *Int J Cancer*, 1999. **82**(3): p. 325-8.
19. Fontcuberta, I.C., et al., *Choroidal melanoma and lid fibrofolliculomas in Birt-Hogg-Dube syndrome*. *Ophthalmic Genet*, 2011. **32**(3): p. 143-6.
20. Abdel-Rahman, M.H., et al., *Cancer family history characterization in an unselected cohort of 121 patients with uveal melanoma*. *Fam Cancer*, 2010. **9**(3): p. 431-8.
21. Nayman, T., et al., *Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses*. *Curr Eye Res*, 2017. **42**(8): p. 1085-1093.
22. Royer-Bertrand, B., et al., *Comprehensive Genetic Landscape of Uveal Melanoma by Whole-Genome Sequencing*. *Am J Hum Genet*, 2016. **99**(5): p. 1190-1198.

23. Furney, S.J., et al., *SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma*. *Cancer Discov*, 2013. **3**(10): p. 1122-1129.
24. Singh, A.D., et al., *Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma*. *Surv Ophthalmol*, 2004. **49**(4): p. 419-28.
25. Sliney, D.H., *How light reaches the eye and its components*. *Int J Toxicol*, 2002. **21**(6): p. 501-9.
26. Li, W., et al., *Patterns of tumor initiation in choroidal melanoma*. *Cancer Res*, 2000. **60**(14): p. 3757-60.
27. Napolitano, A., et al., *Minimal asbestos exposure in germline BAP1 heterozygous mice is associated with deregulated inflammatory response and increased risk of mesothelioma*. *Oncogene*, 2016. **35**(15): p. 1996-2002.
28. Holly, E.A., et al., *Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures*. *Epidemiology*, 1996. **7**(1): p. 55-61.
29. Betti, M., et al., *Sensitivity to asbestos is increased in patients with mesothelioma and pathogenic germline variants in BAP1 or other DNA repair genes*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018. **57**(11): p. 573-583.
30. Field, M.G., et al., *Punctuated evolution of canonical genomic aberrations in uveal melanoma*. *Nat Commun*, 2018. **9**(1): p. 116.
31. Vader, M.J.C., et al., *GNAQ and GNA11 mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi*. *Br J Cancer*, 2017. **117**(6): p. 884-887.
32. Van Raamsdonk, C.D., et al., *Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi*. *Nature*, 2009. **457**(7229): p. 599-602.
33. Singh, A.D., P. Kalyani, and A. Topham, *Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus*. *Ophthalmology*, 2005. **112**(10): p. 1784-9.
34. Damato, E.M. and B.E. Damato, *Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(8): p. 1582-9.
35. Singh, A.D., M.E. Turell, and A.K. Topham, *Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival*. *Ophthalmology*, 2011. **118**(9): p. 1881-5.
36. Kivela, T., *Diagnosis of uveal melanoma*. *Dev Ophthalmol*, 2012. **49**: p. 1-15.
37. Shields, J.A., et al., *Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture*. *Ophthalmology*, 1993. **100**(11): p. 1677-84.
38. Kujala, E., T. Makitie, and T. Kivela, *Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003. **44**(11): p. 4651-9.
39. Virgili, G., et al., *Survival in patients with uveal melanoma in Europe*. *Arch Ophthalmol*, 2008. **126**(10): p. 1413-8.
40. Diener-West, M., 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**(12): p. 1639-43.
41. Shields, C.L., et al., *Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes*. *Arch Ophthalmol*, 2009. **127**(8): p. 989-98.
42. Hendrix, M.J., et al., *Regulation of uveal melanoma interconverted phenotype by hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF)*. *Am J Pathol*, 1998. **152**(4): p. 855-63.
43. Yu, G., et al., *Hepatic stellate cells secreted hepatocyte growth factor contributes to the chemoresistance of hepatocellular carcinoma*. *PLoS One*, 2013. **8**(9): p. e73312.
44. Li, H., et al., *Inhibition of chemokine receptor expression on uveal melanomas by CXCR4 siRNA and its effect on uveal melanoma liver metastases*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009. **50**(12): p. 5522-8.

45. Li, H., H. Alizadeh, and J.Y. Niederhorn, *Differential expression of chemokine receptors on uveal melanoma cells and their metastases*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. **49**(2): p. 636-43.
46. Dong, L., et al., *Arylsulfonamide 64B Inhibits Hypoxia/HIF-Induced Expression of c-Met and CXCR4 and Reduces Primary Tumor Growth and Metastasis of Uveal Melanoma*. Clin Cancer Res, 2019. **25**(7): p. 2206-2218.
47. McLean, I.W., et al., *Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology*. Am J Ophthalmol, 1983. **96**(4): p. 502-9.
48. Folberg, R., et al., *The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma*. Ophthalmology, 1993. **100**(9): p. 1389-98.
49. Force, A.O.O.T., *International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma*. JAMA Ophthalmol, 2015. **133**(4): p. 376-83.
50. Onken, M.D., et al., *Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death*. Cancer Res, 2004. **64**(20): p. 7205-9.
51. Harbour, J.W., et al., *Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas*. Science, 2010. **330**(6009): p. 1410-3.
52. Jager, M.J., N.J. Brouwer, and B. Esmali, *The Cancer Genome Atlas Project: An Integrated Molecular View of Uveal Melanoma*. Ophthalmology, 2018. **125**(8): p. 1139-1142.
53. Yavuziyigitoglu, S., et al., *Uveal Melanomas with SF3B1 Mutations: A Distinct Subclass Associated with Late-Onset Metastases*. Ophthalmology, 2016. **123**(5): p. 1118-28.
54. Shain, A.H., et al., *The genetic evolution of metastatic uveal melanoma*. Nat Genet, 2019. **51**(7): p. 1123-1130.
55. Geisse, L.J. and D.M. Robertson, *Iris melanomas*. Am J Ophthalmol, 1985. **99**(6): p. 638-48.
56. Apt, L. and L.K. Sarin, *Causes for enucleation of the eye in infants and children*. JAMA, 1962. **181**: p. 948-53.
57. Shields, C.L., et al., *Uveal melanoma in teenagers and children. A report of 40 cases*. Ophthalmology, 1991. **98**(11): p. 1662-6.
58. Davidorf, F.H., *The melanoma controversy. A comparison of choroidal, cutaneous, and iris melanomas*. Surv Ophthalmol, 1981. **25**(6): p. 373-7.
59. Shields, C.L., et al., *Iris melanoma: risk factors for metastasis in 169 consecutive patients*. Ophthalmology, 2001. **108**(1): p. 172-8.
60. van Poppelen, N.M., et al., *Genetic Background of Iris Melanomas and Iris Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential*. Ophthalmology, 2018. **125**(6): p. 904-912.
61. Krishna, Y., et al., *Genetic findings in treatment-naive and proton-beam-irradiated iris melanomas*. Br J Ophthalmol, 2016. **100**(7): p. 1012-1016.
62. Shields, C.L., et al., *Iris nevus growth into melanoma: analysis of 1611 consecutive eyes: the ABCDEF guide*. Ophthalmology, 2013. **120**(4): p. 766-72.
63. Oxenreiter, M.M., et al., *Proton beam irradiation of uveal melanoma involving the iris, ciliary body and anterior choroid without surgical localisation (light field)*. Br J Ophthalmol, 2020.
64. Popovic, M., et al., *Radiotherapeutic and surgical management of iris melanoma: A review*. Surv Ophthalmol, 2017. **62**(3): p. 302-311.
65. Thariat, J., et al., *Proton Beam Therapy for Iris Melanomas in 107 Patients*. Ophthalmology, 2018. **125**(4): p. 606-614.
66. Konstantinidis, L., et al., *Whole anterior segment proton beam radiotherapy for diffuse iris melanoma*. Br J Ophthalmol, 2013. **97**(4): p. 471-4.

67. Bechrakis, N.E., et al., *Uveal Melanoma - Standardised Procedure in Diagnosis, Therapy and Surveillance*. Klin Monbl Augenheilkd, 2021. **238**(7): p. 761-772.
68. Hawkins, B.S. and G. Collaborative Ocular Melanoma Study, *The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors*. COMS report number 24. Am J Ophthalmol, 2004. **138**(6): p. 936-51.
69. Manschot, W.A. and R. Van Strik, *Is irradiation a justifiable treatment of choroidal melanoma? Analysis of published results*. Br J Ophthalmol, 1987. **71**(5): p. 348-52.
70. Collaborative Ocular Melanoma Study, G., *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): p. 1684-93.
71. Seibel, I., et al., *Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome*. Am J Ophthalmol, 2015. **160**(4): p. 628-36.
72. Rao, P.K., et al., *NCCN Guidelines Insights: Uveal Melanoma, Version 1.2019*. J Natl Compr Canc Netw, 2020. **18**(2): p. 120-131.
73. Riechardt, A.I., et al., *Side effects of proton beam therapy of choroidal melanoma in dependence of the dose to the optic disc and the irradiated length of the optic nerve*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020.
74. Jampol, L.M., et al., *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy*. COMS report no. 19. Ophthalmology, 2002. **109**(12): p. 2197-206.
75. Marnitz, S., et al., *Proton therapy of uveal melanomas: intercomparison of MRI-based and conventional treatment planning*. Strahlenther Onkol, 2006. **182**(7): p. 395-9.
76. Char, D.H., et al., *Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial*. Ophthalmology, 1993. **100**(10): p. 1547-54.
77. Wang, Z., et al., *Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **86**(1): p. 18-26.
78. Mishra, K.K., et al., *Long-term Results of the UCSF-LBNL Randomized Trial: Charged Particle With Helium Ion Versus Iodine-125 Plaque Therapy for Choroidal and Ciliary Body Melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **92**(2): p. 376-83.
79. Hrbacek, J., et al., *Practice Patterns Analysis of Ocular Proton Therapy Centers: The International OPTIC Survey*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **95**(1): p. 336-343.
80. Oberacker, E., et al., *Magnetic resonance safety and compatibility of tantalum markers used in proton beam therapy for intraocular tumors: A 7.0 Tesla study*. Magn Reson Med, 2017. **78**(4): p. 1533-1546.
81. Dobler, B. and R. Bendl, *Precise modelling of the eye for proton therapy of intra-ocular tumours*. Phys Med Biol, 2002. **47**(4): p. 593-613.
82. Egger, E., et al., *Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(1): p. 138-47.
83. Hocht, S., et al., *Proton therapy of uveal melanomas in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute*. Strahlenther Onkol, 2004. **180**(7): p. 419-24.
84. Gragoudas, E.S., *The Bragg peak of proton beams for treatment of uveal melanoma*. Int Ophthalmol Clin, 1980. **20**(2): p. 123-33.
85. Wulff, J., et al., *Technical note: Impact of beam properties for uveal melanoma proton therapy-An in silico planning study*. Med Phys, 2022. **49**(5): p. 3481-3488.

86. Health, U.S.D.o., et al., *Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance*. Health and Quality of Life Outcomes, 2006. **4**(1): p. 79.
87. Di Maio, M., et al., *Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments*. Nat Rev Clin Oncol, 2016. **13**(5): p. 319-25.
88. Marino, D., et al., *Impact of adoption of patient-reported outcomes in clinical practice on the accuracy of symptom reporting in medical records of cancer patients*. Recent Prog Med, 2020. **111**(12): p. 740-748.
89. Laugsand, E.A., et al., *Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study*. Health Qual Life Outcomes, 2010. **8**: p. 104.
90. Beaver, C.C. and M.A. Magnan, *Managing Chemotherapy Side Effects: Achieving Reliable and Equitable Outcomes*. Clin J Oncol Nurs, 2016. **20**(6): p. 589-591.
91. Fellowes, D., et al., *Tolerability of hormone therapies for breast cancer: how informative are documented symptom profiles in medical notes for 'well-tolerated' treatments?* Breast Cancer Res Treat, 2001. **66**(1): p. 73-81.
92. Dai, Y., et al., *Patient-Reported Barriers and Facilitators to Seeking and Accessing Support in Gynecologic and Breast Cancer Survivors With Sexual Problems: A Systematic Review of Qualitative and Quantitative Studies*. J Sex Med, 2020. **17**(7): p. 1326-1358.
93. Absolom, K., et al., *Phase III Randomized Controlled Trial of eRAPID: eHealth Intervention During Chemotherapy*. J Clin Oncol, 2021. **39**(7): p. 734-747.
94. Cook, S.A., et al., *Reconciling the principle of patient autonomy with the practice of informed consent: decision-making about prognostication in uveal melanoma*. Health Expect, 2011. **14**(4): p. 383-96.
95. Cook, S.A., et al., *Psychological aspects of cytogenetic testing of uveal melanoma: preliminary findings and directions for future research*. Eye (Lond), 2009. **23**(3): p. 581-5.
96. Thariat, J., et al., *Non-Cancer Effects following Ionizing Irradiation Involving the Eye and Orbit*. Cancers (Basel), 2022. **14**(5).
97. Mathis, T., et al., *The Lens Opacities Classification System III Grading in Irradiated Uveal Melanomas to Characterize Proton Therapy-Induced Cataracts*. Am J Ophthalmol, 2019. **201**: p. 63-71.
98. Thariat, J., et al., *Cataract Avoidance With Proton Therapy in Ocular Melanomas*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017. **58**(12): p. 5378-5386.
99. Archer, D.B., W.M. Amoaku, and T.A. Gardiner, *Radiation retinopathy--clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations*. Eye (Lond), 1991. **5** (Pt 2): p. 239-51.
100. Mathis, T., et al., *Intra- and subretinal neovascularization following radiation therapy: Contribution of OCT-angiography*. J Fr Ophthalmol, 2018. **41**(10): p. e481-e483.
101. Marin, L., et al., *OCT-angiography for the diagnosis of radiation maculopathy in patients treated with proton beam therapy: A 2-year prospective study*. Eur J Ophthalmol, 2022. **32**(5): p. 3035-3042.
102. Shields, C.L., et al., *Visual Outcome at 4 Years Following Plaque Radiotherapy and Prophylactic Intravitreal Bevacizumab (Every 4 Months for 2 Years) for Uveal Melanoma: Comparison With Nonrandomized Historical Control Individuals*. JAMA Ophthalmol, 2020. **138**(2): p. 136-146.

103. Kim, I.K., et al., *Ranibizumab for the Prevention of Radiation Complications in Patients Treated With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2016. **114**: p. T2.
104. Kinyoun, J.L., B.S. Lawrence, and W.E. Barlow, *Proliferative radiation retinopathy*. *Arch Ophthalmol*, 1996. **114**(9): p. 1097-100.
105. Kaushik, M., et al., *Risk of radiation retinopathy in patients with orbital and ocular lymphoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **84**(5): p. 1145-50.
106. Seibel, I., et al., *Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016. **254**(9): p. 1787-92.
107. Egan, K.M., et al., *The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma*. *Ophthalmology*, 1989. **96**(9): p. 1377-82; discussion 1382-3.
108. Egger, E., et al., *Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **55**(4): p. 867-80.
109. Missotten, G.S., et al., *Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma*. *Arch Ophthalmol*, 2006. **124**(10): p. 1428-34.
110. Boyd, S.R., et al., *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): p. 448-52.
111. Mishra, K.K., et al., *Risk factors for neovascular glaucoma after proton beam therapy of uveal melanoma: a detailed analysis of tumor and dose-volume parameters*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **87**(2): p. 330-6.
112. Bianciotto, C., et al., *Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma*. *Ophthalmology*, 2010. **117**(5): p. 1005-12.
113. Damato, B.E., *Local resection of uveal melanoma*. *Dev Ophthalmol*, 2012. **49**: p. 66-80.
114. Ly, L.V., et al., *Inflammatory cytokines in eyes with uveal melanoma and relation with macrophage infiltration*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010. **51**(11): p. 5445-51.
115. Parrozzani, R., et al., *Intravitreal triamcinolone versus intravitreal bevacizumab in the treatment of exudative retinal detachment secondary to posterior uveal melanoma*. *Am J Ophthalmol*, 2013. **155**(1): p. 127-133 e2.
116. Mantel, I., et al., *Prophylactic use of bevacizumab to avoid anterior segment neovascularization following proton therapy for uveal melanoma*. *Am J Ophthalmol*, 2014. **158**(4): p. 693-701 e2.
117. Konstantinidis, L., et al., *Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma*. *Br J Ophthalmol*, 2014. **98**(1): p. 82-5.
118. Cassoux, N., et al., *Choroidal melanoma: does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation?* *Retina*, 2013. **33**(7): p. 1441-7.
119. Danesh-Meyer, H.V., *Radiation-induced optic neuropathy*. *J Clin Neurosci*, 2008. **15**(2): p. 95-100.
120. Yousef, Y.A. and P.T. Finger, *Optical coherence tomography of radiation optic neuropathy*. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2012. **43**(1): p. 6-12.
121. Kline, L.B., J.Y. Kim, and R. Ceballos, *Radiation optic neuropathy*. *Ophthalmology*, 1985. **92**(8): p. 1118-26.
122. Kim, I.K., et al., *Natural history of radiation papillopathy after proton beam irradiation of parapapillary melanoma*. *Ophthalmology*, 2010. **117**(8): p. 1617-22.
123. Meyer, A., et al., *[Optic neuropathy after proton-beam therapy for malignant choroidal melanoma]*. *J Fr Ophtalmol*, 2000. **23**(6): p. 543-53.

124. Eckstein, D., et al., *Radiation-Induced Optic Neuropathy: Observation versus Intravitreal Treatment: Can Visual Acuity Be Maintained by Intravitreal Treatment?* Am J Ophthalmol, 2019. **208**: p. 289-294.
125. Roelofs, K., et al., *The Use of Intravitreal Anti-VEGF and Triamcinolone in the Treatment of Radiation Papillopathy*. Ocul Oncol Pathol, 2018. **4**(6): p. 395-400.
126. Finger, P.T. and K.J. Chin, *Antivascular endothelial growth factor bevacizumab for radiation optic neuropathy: secondary to plaque radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(2): p. 789-98.
127. Thariat, J., et al., *Visual Outcomes of Parapapillary Uveal Melanomas Following Proton Beam Therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **95**(1): p. 328-335.
128. Suchocka-Capitano, A., et al., *[Quality of life and psychological state in patients with choroidal melanoma: longitudinal study]*. Bull Cancer, 2011. **98**(2): p. 97-107.
129. Scannell, O., et al., *Quality of Life in Uveal Melanoma Patients in Ireland: A Single-Centre Survey*. Ocul Oncol Pathol, 2020. **6**(2): p. 99-106.
130. Barker, C.A., et al., *Quality of Life Concerns in Patients with Uveal Melanoma after Initial Diagnosis*. Ocul Oncol Pathol, 2020. **6**(3): p. 184-195.
131. van Beek, J.G.M., et al., *Quality of life: fractionated stereotactic radiotherapy versus enucleation treatment in uveal melanoma patients*. Acta Ophthalmol, 2018. **96**(8): p. 841-848.
132. Moschos, M.M., et al., *Depression in Choroidal Melanoma Patients Treated with Proton Beam Radiotherapy*. Anticancer Res, 2018. **38**(5): p. 3055-3061.
133. Miniati, M., et al., *Quality of Life, Depression, and Anxiety in Patients with Uveal Melanoma: A Review*. J Oncol, 2018. **2018**: p. 5253109.
134. Hope-Stone, L., et al., *Two-year patient-reported outcomes following treatment of uveal melanoma*. Eye (Lond), 2016. **30**(12): p. 1598-1605.
135. Hope-Stone, L., et al., *Comparison between patient-reported outcomes after enucleation and proton beam radiotherapy for uveal melanomas: a 2-year cohort study*. Eye (Lond), 2019. **33**(9): p. 1478-1484.
136. Melia, M., et al., *Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No. 3*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**(2): p. 226-38.
137. Brandberg, Y., et al., *Psychological reactions and quality of life in patients with posterior uveal melanoma treated with ruthenium plaque therapy or enucleation: a one year follow-up study*. Eye (Lond), 2000. **14**(Pt 6): p. 839-46.
138. Damato, B., et al., *Patient-reported Outcomes and Quality of Life After Treatment of Choroidal Melanoma: A Comparison of Enucleation Versus Radiotherapy in 1596 Patients*. Am J Ophthalmol, 2018. **193**: p. 230-251.
139. Damato, B., et al., *Patient-Reported Outcomes and Quality of Life after Treatment for Choroidal Melanoma*. Ocul Oncol Pathol, 2019. **5**(6): p. 402-411.
140. Klingenstein, A., et al., *Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after enucleation in comparison to CyberKnife treatment*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016. **254**(5): p. 1005-12.
141. Reimer, J., et al., *The impact of diagnosis and plaque radiotherapy treatment of malignant choroidal melanoma on patients' quality of life*. Psychooncology, 2006. **15**(12): p. 1077-85.
142. Gollrad, J., et al., *Fear of prognosis? How anxiety, coping, and expected burden impact the decision to have cytogenetic assessment in uveal melanoma patients*. Support Care Cancer, 2022.

143. Gollrad, J., et al., *Proton therapy for 166 patients with iris melanoma: side effects and oncological outcome*. *Ophthalmol Retina*, 2022.
144. Gollrad, J., et al., *Quality of life and treatment-related burden during ocular proton therapy: a prospective trial of 131 patients with uveal melanoma*. *Radiat Oncol*, 2021. **16**(1): p. 174.
145. Gollrad, J., et al., *Impact of Adjuvant Ocular Interventions on the Quality of Life of Patients with Uveal Melanoma after Proton Beam Therapy*. *Ocular Oncology and Pathology*, 2021.
146. Rabsahl, C., et al., *Depression and anxiety in patients with uveal melanoma undergoing curative proton treatment-A prospective study*. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2023. **6**(4): p. e1780.
147. Chabert, S., M. Velikay-Parel, and M. Zehetmayer, *Influence of uveal melanoma therapy on patients' quality of life: a psychological study*. *Acta Ophthalmol Scand*, 2004. **82**(1): p. 25-31.
148. Beran, T.M., et al., *Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients*. *J Genet Couns*, 2009. **18**(3): p. 265-74.
149. Lieb, M., et al., *Psychosocial impact of prognostic genetic testing in uveal melanoma patients: a controlled prospective clinical observational study*. *BMC Psychol*, 2020. **8**(1): p. 8.
150. Rawlings, A., et al., *Informed consent: a shared decision-making process that creates a new professional obligation for care*. *Surg Endosc*, 2020. **34**(11): p. 4713-4716.
151. Deber, R.B., et al., *Do people want to be autonomous patients? Preferred roles in treatment decision-making in several patient populations*. *Health Expect*, 2007. **10**(3): p. 248-58.
152. Schuermeyer, I., et al., *Depression, Anxiety, and Regret Before and After Testing to Estimate Uveal Melanoma Prognosis*. *JAMA Ophthalmol*, 2016. **134**(1): p. 51-6.
153. Afshar, A.R., et al., *The Patient's Experience of Ocular Melanoma in the US: A Survey of the Ocular Melanoma Foundation*. *Ocul Oncol Pathol*, 2018. **4**(5): p. 280-290.
154. Damato, B., et al., *Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma*. *Prog Retin Eye Res*, 2011. **30**(5): p. 285-95.
155. Eleuteri, A., et al., *Enhancing survival prognostication in patients with choroidal melanoma by integrating pathologic, clinical and genetic predictors of metastasis*. *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*, 2012. **8**: p. 18.
156. Vaquero-Garcia, J., et al., *PRiMeUM: A Model for Predicting Risk of Metastasis in Uveal Melanoma*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017. **58**(10): p. 4096-4105.
157. DynaCare. *Uveal Melanoma Prognostic Genetic Test*. 2020 26.02.2023]; Available from: <https://impactgenetics.com/order-a-test/order-uveal-melanoma-um-test/>.
158. Via, R., et al., *Noninvasive eye localization in ocular proton therapy through optical eye tracking: A proof of concept*. *Med Phys*, 2018. **45**(5): p. 2186-2194.
159. Via, R., et al., *Technical Note: Benchmarking automated eye tracking and human detection for motion monitoring in ocular proton therapy*. *Med Phys*, 2020. **47**(5): p. 2237-2241.
160. Muacevic, A., et al., *Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma*. *Technol Cancer Res Treat*, 2008. **7**(5): p. 369-74.
161. Barrera, T.L. and P.J. Norton, *Quality of life impairment in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder*. *J Anxiety Disord*, 2009. **23**(8): p. 1086-90.

162. Ciulkowicz, M., et al., *Social Support Mediates the Association between Health Anxiety and Quality of Life: Findings from a Cross-Sectional Study*. Int J Environ Res Public Health, 2022. **19**(19).
163. Ozmete, E. and M. Pak, *The Relationship between Anxiety Levels and Perceived Social Support during the Pandemic of COVID-19 in Turkey*. Soc Work Public Health, 2020. **35**(7): p. 603-616.
164. Rahme, C., et al., *Cyberchondria severity and quality of life among Lebanese adults: the mediating role of fear of COVID-19, depression, anxiety, stress and obsessive-compulsive behavior-a structural equation model approach*. BMC Psychol, 2021. **9**(1): p. 169.
165. Chung, M.L., et al., *Perceived social support predicted quality of life in patients with heart failure, but the effect is mediated by depressive symptoms*. Qual Life Res, 2013. **22**(7): p. 1555-63.
166. Cohen, S., *Social relationships and health*. Am Psychol, 2004. **59**(8): p. 676-684.
167. Arraras, J.I., et al., *General Spanish population normative data analysis for the EORTC QLQ-C30 by sex, age, and health condition*. Health Qual Life Outcomes, 2021. **19**(1): p. 208.
168. Waldmann, A., D. Schubert, and A. Katalinic, *Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population: a population-based survey*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e74149.
169. Hjerstad, M.J., et al., *Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3)*. J Clin Oncol, 1998. **16**(3): p. 1188-96.
170. Seibel, I., et al., *Adjuvant Ab Interno Tumor Treatment After Proton Beam Irradiation*. Am J Ophthalmol, 2017. **178**: p. 94-100.
171. Boker, A., et al., *Neoadjuvant proton beam irradiation vs. adjuvant ruthenium brachytherapy in transscleral resection of uveal melanoma*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018. **256**(9): p. 1767-1775.
172. Seibel, I., et al., *Proton Beam Irradiation: A Safe Procedure in Postequatorial Extraocular Extension From Uveal Melanoma*. Am J Ophthalmol, 2018. **191**: p. 49-53.
173. Afshar, A.R. and B.E. Damato, *Uveal melanoma: evidence for efficacy of therapy*. Int Ophthalmol Clin, 2015. **55**(1): p. 23-43.

6. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt dem Direktor der Klinik für Radioonkologie Herrn Prof. Dr. D. Zips und seinem Vorgänger Prof. Dr. h.c. V. Budach sowie der Direktorin der Klinik für Augenheilkunde Frau Prof. Dr. A. M. Jousen für Ihre stetige Förderung und die uneingeschränkte Unterstützung meiner Arbeit. Ganz besonders Danken möchte ich auch Herrn PD Dr. D. Böhmer und allen Kollegen der Klinik für Radioonkologie am CBF für ihr wohlwollendes Verständnis in den Tagen meiner Abwesenheit und die vielen aufmunternden Worte.

Nur wenige haben das Glück über viele Jahre hinweg mit einem so fantastischen und hochprofessionellen Team aus MTRAs und Physikern wie am Helmholtz-Zentrum in Berlin-Wannsee zusammenarbeiten zu dürfen, allen voran Herr Dr. J. Heufelder, Herr Dr. A. Weber und Frau S. Runge. Ihr kritischer Blick, ihre Tatkräftigkeit und ihre uneingeschränkte Hilfsbereitschaft haben meine Arbeit stets begleitet und bereichert.

Nicht zuletzt möchte an die vielen Stunden erinnern, in denen meine Arbeit auch die Lebensqualität meiner Kinder, meiner Familie meiner engsten Freunde zeitweise sehr beeinträchtigt hat: Vielen Dank für Eure Geduld, Euer Verständnis und Euren Zuspruch!

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Patienten am HZB, die mir in vielen hundert Gesprächen unschätzbare Einblicke in ihr Erleben und ihre Nöte gewährt haben. Ihr geschenktes Vertrauen und ihre Offenheit haben mich inspiriert und berührt – mit ihrer Bereitschaft sich manch schwieriger Frage zu stellen haben sie den größten Beitrag an dieser Arbeit.

7. Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

§ 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.

23.05.2023

Datum

Unterschrift