

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

DISSERTATION

Langzeitergebnisse bei Aderhautmelanom nach ^{106}Ru -Brachytherapie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nona Krause

aus Tiflis

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	- 6 -
2. Einleitung.....	- 9 -
2.1 Aderhautmelanom, Definition.....	- 9 -
2.2 Epidemiologie.....	- 9 -
2.3 Metastasierung.....	- 10 -
2.4 Morphologie.....	- 11 -
2.4.1 Makroskopische Pathologie	- 11 -
2.4.2 Histopathologie.....	- 11 -
2.4.3 Klassifikation nach TumorgroÙe.....	- 12 -
2.4.4 TNM-Klassifikation.....	- 12 -
2.5 Genetik.....	- 13 -
2.6 Symptome.....	- 14 -
2.7 Diagnostik	- 15 -
2.7.1 Ophthalmoskopie.....	- 15 -
2.7.2 Ultraschalldiagnostik.....	- 16 -
2.7.3 Diaphanoskopie	- 17 -
2.7.4 Fluoreszenz- und Indocyanin-Grün-Angiographie.....	- 17 -
2.7.5 Bildgebende Verfahren	- 17 -
2.7.6 Biopsie	- 18 -
2.8 Differentialdiagnosen	- 18 -
2.8.1 Aderhautnaevi	- 19 -
2.9 Behandlungsmöglichkeiten	- 20 -
2.9.1 Beobachtung	- 20 -
2.9.2 Eukleation (Entfernung des Auges).....	- 20 -
2.9.3 Radiotherapie	- 21 -
2.9.3.1 Brachytherapie.....	- 21 -
2.9.3.2 Teletherapie.....	- 22 -
2.9.4 Laserkoagulation	- 23 -
2.9.5 Transpupillare Thermotherapie	- 23 -

Inhaltsverzeichnis

2.9.6	<i>Tumorexzision</i>	- 24 -
2.9.6.1	<i>Endoresektion</i>	- 24 -
2.9.6.2	<i>Transsklerale Tumorresektion</i>	- 24 -
2.10	¹⁰⁶ Ru-Brachytherapie	- 25 -
2.10.1	¹⁰⁶ Ru-Applikatoren	- 25 -
2.10.2	<i>Biokompatibilität</i>	- 28 -
2.10.3	<i>Kalibrierung der Energiedosisleistung</i>	- 29 -
2.10.4	<i>Applikatorberechnung</i>	- 29 -
2.10.5	<i>Komplikationen</i>	- 29 -
2.11	<i>Tumorregression nach der Bestrahlung</i>	- 30 -
3.	Aufgabenstellung	- 32 -
4.	Untersuchungsmaterial und Methodik	- 33 -
4.1	<i>Methode</i>	- 33 -
4.2	<i>Ausschlussfaktoren</i>	- 33 -
4.3	<i>Diagnosesicherung</i>	- 33 -
4.4	<i>Erfasste Patientendaten</i>	- 34 -
4.5	¹⁰⁶ Ru-Brachytherapie-Durchführung.....	- 36 -
4.6	<i>Chirurgisches Vorgehen</i>	- 36 -
4.7	<i>Erfasste Bestrahlungsdaten</i>	- 37 -
4.8	<i>Nachbeobachtung</i>	- 38 -
4.8.1	<i>Erfassung der lokalen Komplikationen</i>	- 38 -
4.8.2	<i>Erfassung der Nachbehandlung</i>	- 39 -
4.8.3	<i>Erfassung der Metastasierung und der Überlebensfähigkeit</i>	- 40 -
4.8.4	<i>Erfassung der Nachbeobachtungszeit</i>	- 40 -
4.9	<i>Statistische Analyse</i>	- 41 -
5.	Ergebnisse	- 43 -
5.1	<i>Ausgangsdaten</i>	- 43 -
5.1.1	<i>Nachbeobachtungszeit</i>	- 43 -

Inhaltsverzeichnis

5.1.2	<i>Demographische Daten</i>	- 44 -
5.1.3	<i>Ophthalmologischer Ausgangsbefund</i>	- 45 -
5.1.4	<i>Tumorcharakteristika</i>	- 47 -
5.1.5	<i>Tumoralage</i>	- 48 -
5.1.6	<i>Bestrahlungsdaten</i>	- 49 -
5.2	<i>Tumorkontrolle</i>	- 50 -
5.2.1	<i>Adjuvante Tumorthherapie</i>	- 53 -
5.3	<i>Augenerhalt</i>	- 54 -
5.4	<i>Metastasierung</i>	- 57 -
5.5	<i>Überleben</i>	- 59 -
5.6	<i>Komplikationen nach der Behandlung</i>	- 60 -
5.7	<i>Komplikationsbezogene Nachbehandlung</i>	- 66 -
6.	Diskussion	- 68 -
6.1	<i>Tumorkontrolle</i>	- 68 -
6.1.1	<i>Adjuvante Tumorthherapie</i>	- 72 -
6.2	<i>Augenerhalt</i>	- 72 -
6.3	<i>Metastasierung</i>	- 74 -
6.4	<i>Überleben</i>	- 75 -
6.5	<i>Komplikationen</i>	- 76 -
6.5.1	<i>Katarakt</i>	- 79 -
6.5.2	<i>Komplikationsbezogene Behandlung</i>	- 80 -
7.	Zusammenfassung	- 81 -
8.	Abbildungsverzeichnis	- 84 -
9.	Tabellenverzeichnis	- 86 -
10.	Literaturverzeichnis	- 88 -
11.	Lebenslauf	- 98 -
12.	Publikationsliste	- 101 -

Inhaltsverzeichnis

13.	Eidesstattliche Versicherung	- 103 -
14.	Danksagung	- 104 -

1. Abstract

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

Thema: Langzeitergebnisse bei Aderhautmelanom nach ^{106}Ru -Brachytherapie

Autor: Nona Krause

Einleitung: Die ^{106}Ru -Brachytherapie (^{106}Ru -Brachytherapie) ist eine etablierte Therapie bei kleinen und mittelgroßen Aderhautmelanomen. Diese Studie sollte die Langzeitergebnisse im Hinblick auf die Rezidivrate, Komplikationsrate, Augenerhalt, Metastasierungsrate und Überleben bei malignem Aderhaut- und Ziliarkörpermelanom nach ^{106}Ru -Brachytherapie sowie die relevanten Prognosefaktoren untersuchen.

Methodik: Es handelt sich um eine retrospektive Studie aller Fälle mit Aderhaut- bzw. Ziliarkörpermelanom, bei denen eine primäre ^{106}Ru -Brachytherapie in dem Zeitraum vom Oktober 1992 bis zum Dezember 2005 an der Charité Augenklinik Campus Benjamin Franklin (CBF) Berlin durchgeführt wurde. Es wurden 894 Augen untersucht: 48,5 % der rechten Augen ($n = 434$) und 51,5 % der linken Augen ($n = 460$). Der Mittelwert der Tumorprominenz betrug $4,8 \pm 1,7$ mm (Median 4,7 mm; 1,0–10,4 mm).

Der Mittelwert des Tumordurchmessers war $11,7 \pm 3,0$ mm (Median 11,7 mm; 2,7–23,4 mm). Eine Ziliarkörperinfiltration hatten 17,7 % der Augen ($n = 158$). Bei 13,4 % der Patienten ($n = 120$) lag der Tumor unmittelbar an der Papille. In 3,1 % der Augen ($n = 28$) wurde ein Extrakularwachstum diagnostiziert. Eine Begleitablatio zeigte sich in 49,3 % der Augen ($n = 441$).

Die Tumoren erhielten an der Tumorspitze eine durchschnittliche Dosis von $146,8 \pm 53,1$ Gy (Median 131,7 Gy, 42,3–391,7 Gy) und die Sklerakontaktdosis betrug $829,8 \pm 273,8$ Gy (Median 800 Gy, 250–3000 Gy).

Ergebnisse: Ein lokales Rezidiv wiesen 6,2 % der Patienten ($n = 55$) auf. Die Rezidive traten frühestens nach 4 Monaten, spätestens nach 7,1 Jahren auf, im Durchschnitt nach $1,7 \pm 1,5$ Jahren (Median 1,2 J.). Nach der Kaplan–Meier-Analyse betrug die Wahrscheinlichkeit für ein lokales Tumorrezidiv 8,2 % nach 5 und 9,1 % nach 10 Jahren. Bei der Cox-Regressions-Analyse zeigten sich die Tumorbasisgröße, Netzhautablösung vor der Bestrahlung und juxtapapilläre Tumurlage als signifikante Einflussfaktoren auf die Tumorkontrolle. Die Gründe für eine Eukleation waren in 65,7 % ($n = 23$) ein Tumorrezidiv und in 34,3 % ($n = 12$) Komplikationen nach der Bestrahlung. Bei 11,4 % der Patienten ($n = 102$) traten im Verlauf Metastasen auf. Die

Wahrscheinlichkeit einer Metastasenentwicklung betrug in den ersten 5 Jahren 12,5 % und innerhalb von 10 Jahren 18,5 %. Der Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen lag im Mittel bei $3,3 \pm 2,2$ Jahren (Median 2,5 J.; 5 Monate–11,4 Jahre). Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Strahlenretinopathie nach 5 bzw. 10 Jahren betrug 54,8 % und 69,5 % und die einer Neuropathie 44,4 % und 55,5 %.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse nach der ^{106}Ru -Brachytherapie, die wir in unserer Klinik erzielt haben, sind bezüglich der Tumorkontrolle ähnlich und bezüglich des Augenerhaltes besser als bisher beschrieben wurde. Die ^{106}Ru -Brachytherapie erweist sich bei der Behandlung des Aderhautmelanoms als ein effektives Verfahren mit hoher lokaler Tumorkontrolle und sehr gutem Augenerhalt bei akzeptabler Komplikationsrate, erfordert jedoch eine qualifizierte Nachkontrolle und spezialisierte Nachbehandlung über Jahre. Insgesamt ist die ^{106}Ru -Brachytherapie in der Behandlung des Aderhautmelanoms eine sinnvolle Alternative zur primären Enukleation.

Abstract: Long-time results with uveal melanoma after ^{106}Ru Ruthenium-brachytherapy.

Introduction: ^{106}Ru Ruthenium-brachytherapy (^{106}Ru -brachytherapy) is an established therapy for small and medium-sized uveal melanomas. The aim of this study was to examine the long-time results in regard to recurrence rate, complication rate, ocular preservation, metastasis rate and survival with malignant uveal and ciliary body melanoma, as well as relevant prognosis factors, subsequent to ^{106}Ru -brachytherapy.

Methodology: In this retrospective study of all cases with uveal or with ciliary body melanoma for which a primary ^{106}Ru -brachytherapy was carried out from Oct. 1992 until December 2005 in the Charité ophthalmic clinic (Campus Benjamin Franklin, CBF) Berlin. 894 eyes were examined: 48.5 % right eyes (434) and 51.5 % left eyes (460). The average of the tumor prominence amounted to 4.8 ± 1.7 mm (median 4.7 mm; 1.0–10.4 mm).

The average tumor diameter was 11.7 ± 3.0 mm (median 11.7 mm; 2.7–23.4 mm). 158 eyes (17.7 %) had a ciliary body infiltration. Among 120 patients (13.4 %) the tumor was situated directly at the papilla. In 28 eyes (3.1 %) an extra ocular tumor growth was diagnosed. 49.3 % of the eyes ($n = 441$) were subjected to an accompanying ablation.

The patients with these tumors received a mean dose of 146.8 ± 53.1 Gy (median 131.7 Gy; 42.3–391.7 Gy) at the tumor apex; the sclera on the average received a dose of 829.8 ± 273.8 Gy (median 800 Gy; 250–3000 Gy).

Abstract

Results: A local recurrence has been exhibited by 6.2 % of the patients ($n=55$). The recurrences appeared at the earliest after 4 months, at the latest after 7.1 years; on the average, this corresponds to a period of 1.7 ± 1.5 years (median 1.2). According to the Kaplan–Meier analysis, the probability of having a local tumor recurrence amounted to 8.2 % after 5 years and 9.1 % after 10 years. In the Cox regression analysis, the tumor base size, ciliary body infiltration, retinal detachment prior to radiation therapy, and juxtapapillary tumor position appeared to be significant factors which can have an influence on tumor control. The explanation of an enucleation was in 65.7 % of the cases ($n=23$) a tumor recurrence, and in 34.3 % ($n=12$) complications observed subsequent to the radiation therapy. For 11.4 % of the patients, over that course of time, metastases were observed. The likelihood of the metastasis development amounted to 12.5 % within the first 5 years, and 18.5 % within 10 years. The time of the occurrence of metastases lay on the average around 3.3 ± 2.2 years (median 2.5; 5 months to 11.4 years). The probability of a radiation retinopathy developing after 5 and 10 years reached 54.8 % and 69.5 %, and for a neuropathy, this was 44.4 % and 55.5 %.

Conclusion: In regard to the tumor control discussed here, the results which we have achieved in our clinic after carrying out ^{106}Ru -brachytherapy are convincing and – especially concerning ocular preservation – better than those described previously. ^{106}Ru -brachytherapy establishes itself in the treatment of the uveal melanoma as an effective procedure with enhanced local tumor control and a very good ocular preservation with a satisfactory complication rate; nevertheless, a certified follow-up examination and specialized aftercare will necessitate years of work. All in all, ^{106}Ru -brachytherapy is a practical and useful alternative to primary enucleation for the treatment of uveal melanomas.

2. Einleitung

2.1 Aderhautmelanom, Definition

Das Aderhautmelanom ist der häufigste primäre intraokuläre maligne Tumor des Erwachsenen. Er entsteht aus Melanozyten der Aderhaut und führt unbehandelt durch lokales Wachstum innerhalb des Auges zum Verlust des Sehvermögens bis zur Destruktion des Auges. Eine hämatogene Metastasierung kann zudem in kurzer Zeit zum Tode des Patienten führen.

2.2 Epidemiologie

Das okuläre Melanom macht 5,2–5,5 % aller malignen Melanome aus und ist der häufigste Tumor unter den nichtkutanen Melanomen. 85–86,3 % aller okulären Melanome sind Aderhautmelanome, bei den übrigen handelt es sich um Iris- und Bindehautmelanome [1] [2].

Die Inzidenz des Aderhautmelanoms in Westeuropa, den Vereinigten Staaten von Amerika und Australien beträgt 5–7 Fälle pro 1.000.000 Personen und Jahr. Bei Männern ist die Inzidenz höher als bei Frauen, 5,7 versus 4,4 Fälle pro 1.000.000 Personen und Jahr, wobei im Alter von 20 bis 40 Jahren überwiegend Frauen, in höherem Lebensalter dagegen vorwiegend Männer betroffen sind. Die Inzidenz des Aderhautmelanoms blieb innerhalb der letzten 50 Jahre unverändert [3] [4].

Das Aderhautmelanom tritt häufiger bei älteren Patienten auf, am häufigsten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [5] [1] [6]. Es wurden aber auch Aderhautmelanome bei Kindern beschrieben [7]. Der jüngste Patient mit einem Aderhautmelanom war 16 Monate alt und verstarb an der hämatogenen Metastasierung [8].

Die Ätiologie des Aderhautmelanoms ist bisher unbekannt. Es wurde gezeigt, dass ultraviolettes Licht durch Induktion der Beschädigung der DNS in Melanozyten eine Rolle bei der Entstehung des Hautmelanoms spielt [9] [10]; die Bedeutung des ultravioletten Lichtes beim Aderhautmelanom bleibt dagegen umstritten [11]. In der kaukasischen Bevölkerung ist beim Aderhautmelanom im Gegensatz zum Hautmelanom die Inzidenz bezüglich der geographischen Breite gleich [2]. Kaukasier erkranken an einem Haut- oder Aderhautmelanom 8–10-mal häufiger als Afroamerikaner [2] [12]. Personen mit hellen Augen erkranken häufiger an einem Aderhautmelanom als solche mit dunklen Augen [6]. Es sind einige phänotypische Assoziationen des Aderhautmelanoms bei Patienten mit okulodermaler Melanose, familiärer atypischer Mole und Melanom (FAM-M) Syndrom, kutanem Melanom, Neurofibromatose Typ I und Li–Fraumeni-Syndrom be-

kannt. Seltene Formen des Aderhautmelanoms wie das familiär uveale Melanom oder das uveale Melanom bei jungen Patienten wurden beschrieben, was für eine genetische Prädisposition sprechen könnte [13] [14] [15] [16] [17, 18].

2.3 Metastasierung

Das metastasierte Aderhautmelanom ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Die mittlere Lebenserwartung liegt zwischen 2 und 7 Monaten [19]. Die Metastasierung des malignen Aderhautmelanoms erfolgt hämatogen und in über 90 % der Fälle in die Leber [20]. Die Bevorzugung der Leber kann nicht durch die venöse Drainage erklärt werden und gibt molekulare Hinweise auf einen Hepatotropismus der Tumorzellen. Nach der Leber sind Lunge, Knochen sowie Haut am häufigsten betroffen. Alle übrigen Organsysteme sind selten befallen [21] [19] [22]. Bei der Erstdiagnose von Fernmetastasen 80 % der Patienten haben isolierte Lebermetastasen, 12 % haben sowohl hepatische als auch extrahepatische Metastasen und nur 8 % haben allein extrahepatische Metastasen [23]. 5 % der Patienten haben bereits bei der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms Fernmetastasen [24].

Bei den Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss von Metastasen ist die Untersuchung der Leberwerte (Alkalische Phosphatase, AST, ALT oder Bilirubin) zwar hoch spezifisch, aber von sehr niedriger Sensitivität [21]. Der serologische Marker MIA (melanoma inhibitory activity) hat eine Sensibilität von 82 % und Spezifität von 77 %, so dass bei den Patienten mit einem erhöhten MIA-Tumormarker eine weitere Diagnostik initiiert werden sollte [25]. Eine halbjährliche Leberultraschalluntersuchung ist in 96 % der Fälle sensitiv. Die Röntgenuntersuchung des Thorax dagegen ist nur bei 2 % der metastasierten Patienten diagnostisch relevant. 74 % der Patienten mit Metastasen sind bei Diagnosestellung der Metastasen symptomfrei [23].

Die Chemotherapie beim metastasierten Aderhautmelanom (intravenös, intraarteriell), Bio-Chemotherapie (Interferon- α und - γ , Interleukin-2, lymphokin-aktivierte Killer) sowie Vakzinierung mit dendritischen Zellen bzw. genetisch modifizierten Tumorzellen zeigten sich bisher als im Wesentlichen ineffektiv bzw. konnten bei Respondern das Leben nur für wenige Monate verlängern [26] [27] [24]. Patienten mit solitären Lebermetastasen können von einer palliativen chirurgischen Metastasenresektion profitieren [28]. Die Chemoresistenz des Aderhautmelanoms ist überwiegend durch sogenannte „multidrug resistant (MDR)“-Gene determiniert. Dabei werden Membranproteine exprimiert, die die Chemotherapeutika aktiv aus der Zelle ausstoßen. Die Regulation der Expression dieser Proteine ist das Ziel von Studien zur Entwicklung von Therapien, die die Chemosensibilität der Tumoren erhöhen sollen [29].

2.4 Morphologie

2.4.1 Makroskopische Pathologie

Das Aderhautmelanom kann aus bestehenden Aderhautnaevi oder de novo entstehen. Das Wachstumsmuster des Aderhautmelanoms kann diffus oder häufiger nodular sein. Diffus wachsende Tumoren zeigen eine vorwiegend horizontale Ausbreitung innerhalb der Uvea, während noduläre Melanome eine zunehmende Prominenz entwickeln. Dabei können sie die Bruchsche Membran penetrieren und entwickeln dabei eine charakteristische Pilzform (Abb. 5). Der Tumor kann sich durch die Sklera, durch die Vortexvenen, Emissarien oder den Sehnerv auch extraokulär ausbreiten. Eine Infiltration der Netzhaut und Durchbruch in den Glaskörperraum ist selten, er wird als Knapp–Rønne-Typ beschrieben. Der Melaningehalt variiert zwischen verschiedenen Tumoren und auch intratumoral stark. Etwa die Hälfte der Tumoren hat einen sehr geringen Pigmentgehalt und wird als amelanotisch klassifiziert [30].

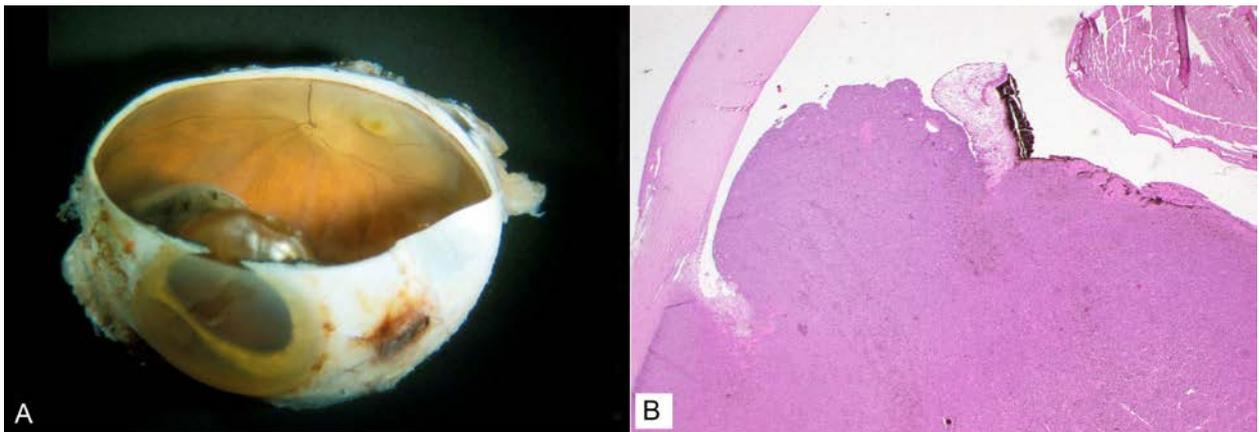


Abbildung 1: A. Makropräparat eines Ziliarkörpermelanoms mit einem Vorderkammereinbruch; B. Histologischer Schnitt des gleichen Auges

2.4.2 Histopathologie

Die heutige histopathologische Klassifikation der Aderhautmelanome basiert auf einer Beschreibung von Callender aus dem Jahre 1931 [31]. Er unterteilte sie nach den verschiedenen Zelltypen in spindelförmige (Typ A und B), faszikuläre, epitheloidzellige, gemischtzellige und nekrotische Melanome. Diese Klassifikation wurde von McLean et al. 1983 modifiziert [32] [33]. In Bezug auf die Überlebensprognose des Aderhaut- bzw. Ziliarkörpermelanoms werden zwei Gruppen unterschieden: Die Gruppe mit der besseren Prognose beinhaltet Tumoren mit Spindelzellen. Eine schlechtere Prognose haben das gemischtzellige, das epitheloidzellige (Abb. 2) und das nekrotische Melanom [34]. Es wurde gezeigt, dass spindelzellige Tumoren in den ma-

ligneren Epitheloidtyp übergehen können [35]. Ein wesentliches Kriterium zur Diagnosesicherung ist der Nachweis der entsprechenden immunhistologischen Marker wie HMB 45 und Melan A.

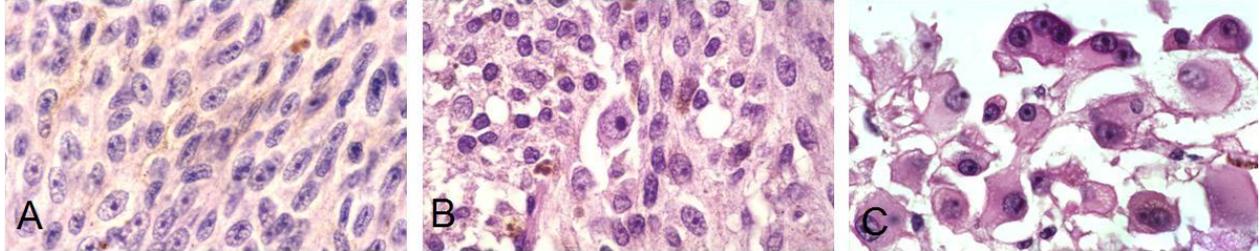


Abbildung 2: A: Spindel-Zellen-Typ; B: Gemischtzellig mit Spindellzell-Prädominanz; C: Epitheloid-Zell-Typ des Aderhautelanoms (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Bechrakis, Innsbruck)

2.4.3 Klassifikation nach Tumorgroße

Neben dem histologischen Subtyp sind für die Prognose und die Indikationsstellung der Lokaltherapie die Tumordimensionen wesentlich. Die *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) ist die größte multizentrische prospektive Studie, die verschiedene Aspekte der Therapie uvealer Melanoma untersucht hat. Dabei wurden die Tumoren nach ihrer Tumorprominenz (vertikale, d. h. in Richtung Glaskörperraum gerichtete Ausdehnung) und Tumorbasis wie folgt eingeteilt: Zu den kleinen Tumoren gehören Tumoren mit einer Prominenz kleiner als 2,5 mm und einer Basis kleiner als 5 mm. Mittelgroße Tumoren haben eine Prominenz von 2,5–10 mm und eine Basis kleiner als 16 mm, große Tumoren haben eine Prominenz von mehr als 10 mm und eine Basis von mehr als 16 mm [36].

2.4.4 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation in der zum Studienzeitpunkt aktuellen 6. Fassung (s. u.) hat sich lange Zeit nicht allgemein durchgesetzt. Mit der 2009 publizierten 7. Fassung wird eine weitergehende Akzeptanz angestrebt.

T charakterisiert den Primärtumor wie folgt:

T0 Kein Primärtumor

T1 Größte Tumorbasis (Basis) ≤ 10 mm, Tumorprominenz ≤ 3 mm

T1a Größte Tumorbreite (Basis) ≤ 7 mm oder Tumorprominenz ≤ 2 mm

T1b Größte Tumorbreite (Basis) > 7 mm, aber ≤ 10 mm oder Tumorprominenz > 2 mm,
aber ≤ 3 mm

T2 Größte Tumorbreite (Basis) > 10 mm, aber ≤ 15 mm, Tumorprominenz > 3 mm,
aber ≤ 5 mm

T3 Größte Tumorbreite (Basis) > 15 mm, Tumorprominenz > 5 mm

T4 Tumor mit extraokularer Ausbreitung

Tx Die Ausdehnung des Primärtumors kann nicht ermittelt werden.

N charakterisiert den Befall der regionalen Lymphknoten:

N0 Kein Befall regionärer Lymphknoten

N1 Nachgewiesener Befall regionärer Lymphknoten

Nx Der Befall der regionären Lymphknoten kann nicht ermittelt werden.

M charakterisiert das Auftreten von Fernmetastasen:

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen nachgewiesen

Mx Das Auftreten von Fernmetastasen kann nicht ermittelt werden.

2.5 Genetik

Trotz einiger beschriebener Fälle einer familiären Häufung von Aderhautmelanomen besteht kein eindeutiger Hinweis auf eine erbliche Genese. Das Aderhautmelanom ist ein sporadisch auftretender Tumor [37] [38] [39] [40].

Bei 50–60 % der uvealen Melanome, die mit einer Enukleation behandelt wurden, bestand eine Chromosom-3-Monosomie; Melanome mit einer solchen Chromosom-3-Monosomie haben eine schlechtere Prognose als Tumoren mit einer Disomie 3 [41] [29] [42] [43] [44]. Die Studie von Scholes et al. zeigte, dass die Monosomie 3 mit der Mortalität korreliert, wobei sie nur bei Patienten mit großen epitheloidzelligen Tumoren mit einer schlechteren Prognose verbunden ist im Vergleich zu kleineren und spindelzelligen Tumoren [45]. Aberrationen im Chromosom 6 sind mit einem besseren Verlauf verbunden. Trisomie und Isochromosom 8q (kurzer Arm p durch langen Arm q ersetzt) sind mit großen Tumoren und aggressivem Wachstum assoziiert [46] [47]. Andere chromosomale Anomalien (Chromosom 1 und 9) wurden in unterschiedlichen Studien ohne wesentliche neue Erkenntnisse untersucht.

Die Identifikation von Patienten mit seltenen Genmutationen bzw. die Untersuchung einer Assoziation von okulären Melanomen mit Tumoren anderer Lokalisation kann zur Frage der Genese einen Beitrag leisten [48]. Weiterhin zeigten einige Studien bei 13–24 % der Patienten mit einem okulären Melanom ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines sekundären Tumors. Das Risiko war erhöht für ein kutanes Melanom, ein multiples Myelom, ein Karzinom der Leber, der Nieren, des Pankreas und der Prostata [49] [50]. Diener-West et al. haben in der Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) dagegen keine statistisch signifikant erhöhte Inzidenzrate für das Auftreten von sekundären Tumoren bei Aderhautmelanomen festgestellt [51].

Die Genetik wird mit großem Potential bei der Entwicklung neuer Tumorthérapien eingesetzt. Es wurden onkolytische Adenoviren entwickelt, die deutliche Spezifität zu den Tumorzellen bei Prostatakarzinom, gastrointestinalen Karzinomen, Leber-, Mamma- und Lungenkarzinom, Melanome u. a. nachweisen [52].

2.6 Symptome

In etwa 30 % der Fälle ist das Aderhautmelanom asymptomatisch und wird nur zufällig bei einer Routineuntersuchung entdeckt [53]. Die Symptome des Aderhautmelanoms sind sehr variabel und hängen von der Größe und Lokalisation des Tumors ab. Tumoren am hinteren Pol, auch wenn sie noch klein sind, werden von dem Patienten wegen der Visusminderung meist früh bemerkt. Tumoren des Ziliarkörpers dagegen werden oft relativ groß, bevor sie diagnostiziert werden (Abb. 3).

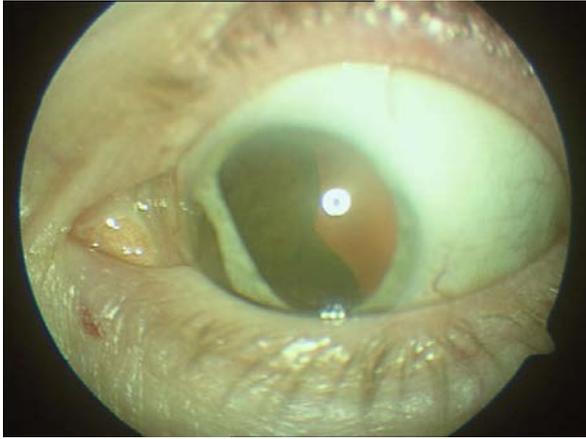


Abbildung 3: Ein großes Ziliarkörpermelanom mit Vordekammereinbruch, klinisches Bild von der selben Patientin wie Abbildung 1.

Aufgrund des Tumorwachstums, Exsudation aus Tumorgefäßen, einer Begleitablatio oder subretinalen und retinalen Blutungen kommt es zu Gesichtsfeldeinschränkungen, Photopsien, Skotomen und Metamorphopsien. Anteriore Tumoren können durch Linsenkontakt eine monokuläre Diplopie verursachen. Bei Kammerwinkelneovaskularisation, Verlagerung des Iris-Linsen-Diaphragmas, Tumorinvasion in den Kammerwinkel bzw. einer Kammerwinkeltumorausssaat kann es in 3 % der Fälle zu einem sekundären Augeninnendruckanstieg kommen [54]. Bei extraokulärer Ausbreitung kann eine Pigmentierung unter der Bindehaut und manchmal auch eine Proptosis festgestellt werden. Fernmetastasen in der Leber führen zu einer Hepatomegalie und Schmerzen im Oberbauch.

2.7 Diagnostik

In den meisten Fällen werden Aderhautmelanome ohne Einsatz von invasiven Maßnahmen diagnostiziert. Dabei wird die Diagnosesicherheit durch erfahrene Zentren mit bis zu 99,7 % als sehr hoch eingeschätzt [6] [30] [55]. In nicht spezialisierten Zentren kann die Fehldiagnoserate jedoch bis zu 30 % betragen [56] [57] [58]. Der Verzicht auf eine histopathologische Diagnosebestätigung vor Therapieeinleitung stellt eine Besonderheit in der Behandlung von Malignomen dar. Erst in letzter Zeit gewinnt die Gewebegewinnung eine zunehmende Bedeutung im Hinblick auf die Prognostizierung und adjuvante Therapie.

2.7.1 Ophthalmoskopie

Die wichtigste Diagnosemethode ist die Ophthalmoskopie. Hier zeigt das Aderhautmelanom in der Regel ein fokales kuppelförmiges oder ein pilzförmiges Wachstum. Sehr häufig besteht eine

begleitende exsudative Ablösung der Netzhaut; die Pigmentierung reicht von amelanotisch bis stark pigmentiert. Auf der Tumeroberfläche findet man oft orangefarbenes Pigment, eine subretinale Ansammlung von Lipofuscin (Abb. 4). Zur Dokumentation des Augenhintergrundbefundes haben die Fotodokumentation und Erstellung einer Skizze mit Angaben der Tumorlage und des Ausmaßes der Netzhautablösung eine sehr große Bedeutung.



Abbildung 4: Orangefarbenes Pigment auf der Oberfläche eines pigmentierten Aderhautmelanoms

2.7.2 Ultraschalldiagnostik

Die Ultraschalluntersuchung ist neben der Ophthalmoskopie die wichtigste Untersuchungsmethode (Abb. 5). Das Aderhautmelanom hat typischerweise ein niedrig- bis mittelreflektives Binnecho im A-Scan. Im B-Scan werden die Tumorlage, die Tumorprominenz und Tumorbasisgröße definiert sowie ein extraokulares Wachstum nachgewiesen bzw. ausgeschlossen. Die Ultraschallbiomikroskopie ist bei Iris- und Ziliarkörpertumoren nötig [59].

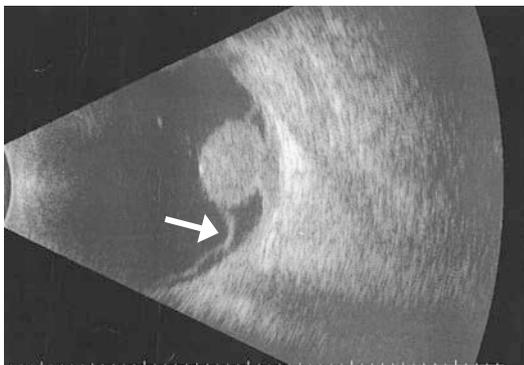


Abbildung 5: Sonographisches B-Bild eines pilzförmigen Aderhautmelanoms. Die umgebene Netzhaut ist durch die Ansammlung von exsudativer Flüssigkeit vom Pigmentepithel abgehoben (Pfeil), auf der Tumeroberfläche ist die Netzhaut in Kontakt mit dem Tumor. Die Einschnürung des Tumors repräsentiert einen Durchbruch durch die Bruchsche Membran

2.7.3 Diaphanoskopie

Mit einer auf das Auge aufgesetzten Lichtquelle können Verschattungen dargestellt werden, die durch lichtabsorbierende Strukturen, wie z. B. Tumore oder Fremdkörper verursacht sind. Ein Tumor erscheint dabei als dunkler Schatten im Bereich der Bulbuswand. Intraoperativ wird die Diaphanoskopie zur Markierung der Tumorgrenzen benutzt.

2.7.4 Fluoreszenz- und Indocyanin-Grün-Angiographie

Die Fluoreszenzangiographie (FAG) ist für die Diagnosestellung des Aderhautmelanoms meist nicht erforderlich. Sie kann aber bei der Differentialdiagnose des Aderhautmelanoms zu einem Aderhauthämangiom, disziformen Läsionen, Aderhautabhebung oder hämorrhagischen Läsionen hilfreich sein. Außerdem nach der erfolgten Bestrahlung eines Aderhauttumors ist die FAG ein wichtiges Verfahren zur Früherkennung und Kontrolle der Strahlenretinopathie. Die Zeichen der Strahlenretinopathie sind Mikroaneurismen, Ischämiezonen in der Netzhaut, intraretinale Blutungen, Gefäßproliferationen und Netzhautödeme.

Die Indocyanin-Grün-Angiographie (ICG) erlaubt eine bessere Darstellung der Tumorvaskularisation und kann sehr hilfreich bei der Differentialdiagnose zu einem Aderhauthämangiom sein [60].

2.7.5 Bildgebende Verfahren

Bei der Computertomografie zeigt das Aderhautmelanom eine Hyperdensität mit einer leichten bis ausgeprägten Kontrastmittelakkumulation. Tumore kleiner als 2 mm werden im CT nicht erfasst. Auch bei extraokularem Wachstum (EOW) ist die Ultraschalldiagnostik überlegen [61]. Die Kernspintomografie ist beim Aderhautmelanom hilfreich bei Medientrübungen und zur modernen Bestrahlungsplanung. Das Aderhautmelanom stellt sich im Vergleich zum Glaskörper hyperintens bei T1-Wichtung und hypointens bei T2-Wichtung dar (Abb. 6) [62].

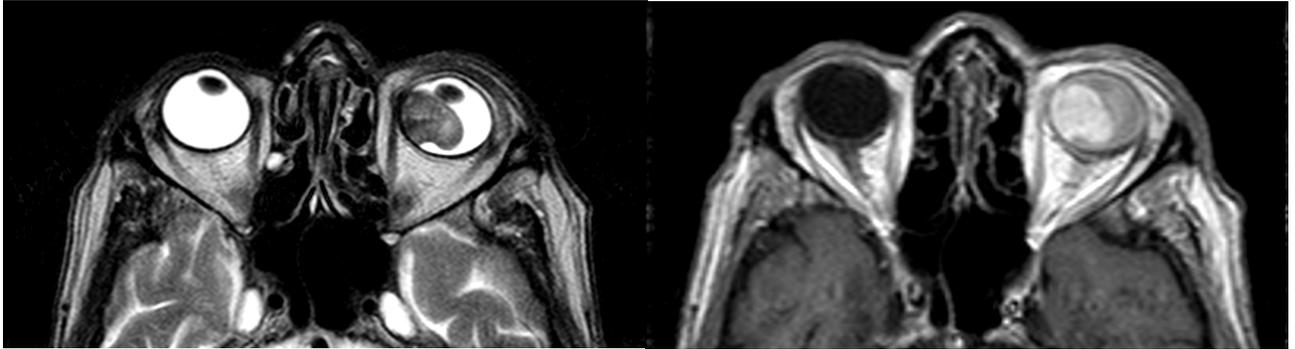


Abbildung 6: Die Kernspintomografie zeigt eine hypointense intraokulare Raumforderung in T2-Sequenz und der gleiche Patient in T1-Sequenz nach Kontrastmittelgabe

2.7.6 Biopsie

In seltenen Fällen mit atypischen klinischen Charakteristika wird eine Biopsie zur Diagnosesicherung herangezogen. Die Biopsie kann transskleral (fine-needle aspiration biopsie, FNAB) [63], transkorneal bei Iristumoren und transvitreal mit Ocutom ggf. mit einer Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt werden [64] [65]. In manchen Zentren wird die FNAB routinemäßig zur Identifikation von chromosomalen Anomalien durchgeführt, um eine genauere prognostische Aussage machen zu können [66]. Es gibt jedoch eine Fehldiagnoserate bei Monosomie 3 auf Grund der Methode [67]. Dopierala et al. zeigten, dass eine Homogenität der chromosomalen Anomalien innerhalb eines Tumors nur bei 25 % der Aderhautmelanomen besteht [68].

2.8 Differentialdiagnosen

Die häufigste Differentialdiagnosen sind Aderhautnaevi, periphere exsudativ-hämorrhagische Chorioretinopathie, kongenitale Hypertrophien des retinalen Pigmentepithels, hämorrhagische Netzhautablösungen, Aderhauthämangiome und die pseudotumoröse altersabhängige Makuladegeneration. Andere zu differenzierende Raumforderungen sind Metastasen, Melanozytom der Papille, vasoproliferative Tumoren, Uveales-Effusions-Syndrom, choroidales Granulom, Adenom des retinalen Pigmentepithels und sklerochoroidale Kalzifikationen [69]

2.8.1 Aderhautnaevi

Aderhautnaevi treten bei ca. 6,5 bis 30 % der Bevölkerung auf [70] [71]. Sie sind meist scharf begrenzt (Abb. 7) und häufig finden sich Drusen auf ihrer Oberfläche (42–61 %). Assoziierte Atrophien (6 %) bzw. Hypertrophien (10 %) des retinalen Pigmentepithels können ebenfalls vorkommen [72]. Sie weisen in der Angiografie Hypo- oder Hyperfluoreszenzen auf, je nach Pigmentgehalt oder dem Vorhandensein von Drusen. In der Regel findet sich keine angiographisch sichtbare Mikrozirkulation oder spezifische angiographische Muster [73]. Naevi sind in der Regel asymptomatisch, gelegentlich können aber wegen einer Funktionsstörung der darüber liegenden Netzhaut nachweisbare Gesichtsfelddefekte bestehen. Ein Durchmesser größer als 6–7 mm, eine Prominenz von mehr als 2–2,5 mm, eine Größenzunahme, assoziierte subretinale Flüssigkeit und orangefarbenes Pigment sind klinische Risikofaktoren für eine maligne Transformation.

Mashayekhi A. et al. untersuchten Aderhautnaevi über mindestens 7 Jahre und zeigten, dass bei 5 % subretinale Flüssigkeit nachweisbar war. 6 % der Naevi zeigten orangefarbenes Pigment ohne weitere klinische Zeichen einer malignen Transformation. 31 % der Naevi zeigen innerhalb 15 Jahren der Nachbeobachtungszeit eine Größenzunahme des Durchmessers um 1 bis maximal 3 mm, im Durchschnitt 0,06 mm/Jahr. Die Häufigkeit der Größenzunahme ist 54 % bei der Altersgruppe bis 40 Jahren und nur 19 % bei der Patienten älter als 60 Jahre. Keiner der in der Studie untersuchten Patienten entwickelte weitere Malignitätszeichen [72].



Abbildung 7: Aderhautnaevus mit umgebender Depigmentierung (Halo-Naevus)

2.9 Behandlungsmöglichkeiten

Es gibt keine klinische Studien, die beweisen, dass eine Behandlung des Aderhautmelanoms die Überlebenszeit verlängert [74], trotzdem ist allgemein Konsens, dass eine Lokaltherapie grundsätzlich empfehlenswert ist.

Die Wahl der geeigneten Therapie hängt von diversen lokalen und systemischen Parametern wie Größe, Lokalisation, Ausmaß und Wachstumsform des Tumors, Sehschärfe des betroffenen Auges und des Partnerauges sowie vom Gesundheitszustand und Alter des Patienten ab.

2.9.1 Beobachtung

Bei Patienten mit begrenzter Lebenserwartung ist unter Umständen eine Beobachtung gerechtfertigt. Tumoren mit klinisch nicht eindeutigen Malignitätskriterien („melanocytic lesions of unknown dignity“) werden in der Regel in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Bei Auftreten von malignitätsverdächtigen Zeichen wie orangefarbenem Pigment auf der Tumoroberfläche, subretinaler Flüssigkeitsansammlung, Prominenzzunahme des Tumors und Auftreten von Symptomen (z. B. Photopsien) ist eine Behandlung indiziert [75]. Während der Tumorbeobachtung sollten regelmäßig eine Fotodokumentation und Sonographie erfolgen.

2.9.2 Enukleation (Entfernung des Auges)

Lange Zeit war die Enukleation die einzige therapeutische Möglichkeit bei Aderhautmelanomen und ist trotz neuer alternativer augenerhaltender Therapiemöglichkeiten bei einigen Patienten immer noch die bevorzugte Behandlungsoption. Eine Indikation für die primäre Enukleation besteht dann, wenn keine Tumorkontrolle nach bulbuserhaltenden Therapiemaßnahmen möglich ist oder die nicht tolerierbaren posttherapeutischen Begleitkomplikationen zu erwarten sind.

Indikationen zur Enukleation beim Aderhautmelanom sind z. B. sehr große Tumore, die mehr als die Hälfte des Bulbus ausfüllen; weiterhin Tumore mit unklarer Sehnerveninfiltration und solche mit diffusem Wachstumsmuster. Nach der Entfernung des Auges erfolgt eine Implantation eines Orbitaimplantates. Im Fall eines histologisch nachgewiesenen extraokularen Wachstums kann eine Nachbestrahlung der Orbita mit einer Zielvolumendosis von ca. 40–60 Gy erfolgen.

Ende der 70er Jahre postulierte Zimmermann, dass es bei der Enukleation eines Auges mit Melanom zu einer Tumorzellaussaat in den Körper mit Verkürzung der Lebenserwartung kom-

me [76, 77]. Diese „Zimmermannsche Hypothese“ wurde in den folgenden Jahren relativiert, denn nach Eukleation und nach Bestrahlung eines Aderhautmelanoms bestehen gleiche Überlebensraten [78-81] [82] [83].

2.9.3 Radiotherapie

Das Hauptprinzip der verschiedenen Radiotherapien ist die Beschädigung der DNS der Tumorzellen mit dem Verlust Ihrer Replikationsfähigkeit. Das Aderhautmelanom gilt als relativ strahlenresistent. Die Bestrahlung von Aderhautmelanomen erfolgt mittels Brachytherapie oder Teletherapie.

2.9.3.1 Brachytherapie

Die Brachytherapie (brachy = griech. kurz) ist die am häufigsten angewendete Behandlungsmethode beim Aderhautmelanom. Dabei wird ein Strahlenträger auf die Sklera im Bereich des Tumors aufgenäht und bestrahlt lokal mit starker Dosis das Zielvolumen.

Im Jahre 1889 entdeckten Pierre und Marie Curie die Radioaktivität [84]. 1930 führte Foster Moore als erste die Brachytherapie bei Ziliarkörperaderhautmelanom mit sog. Radon-seeds ein, die er direkt in den Tumor implantierte [85]. 1949 schlug Stallard den ^{60}Co -Applikator vor [86] und berichtete 1966 über mehr als 100 damit behandelte Patienten [87]. Die Brachytherapie mit einem ^{106}Ru -Applikator wurde im Jahr 1964 von Lommatzsch und Vollmar vorgestellt [88] [89]. Auch andere Isotope, wie ^{192}Ir , ^{198}Au und ^{103}Pd wurden bei der Behandlung des Aderhautmelanoms verwandt. Da ^{60}Co ein Gammastrahler mit einer hohen Energie ist, der nicht gut abgeschirmt werden kann, bedeutet er ein sehr großes Risiko für die gesunde Tumorumgebung im Auge. Auch für das Personal ist die Gefahr größer als bei anderen Strahlern [90]. Zum Beispiel blockiert ein 11 mm dicker Schutz aus Blei nur 50 % der ^{60}Co -Strahlung. Heutzutage werden Strahlenträger mit einer niedrigeren Energie verwandt wie ^{125}I (überwiegend in USA) [91] und ^{106}Ru (in Europa) [92], die sich gut abschirmen lassen.

Die von ^{125}I -Seeds emittierte γ -Strahlung mit einer Photonenenergie von 0,186 MeV (Halbwertszeit 59 Tage) ermöglicht die Behandlung von Tumoren mit einer Prominenz von maximal 10–12 mm. Die hohe Eindringtiefe der γ -Strahlung (10 % der Isodose liegt bei 9 mm) und die Anwendung bei großen Tumoren bewirken jedoch zwangsläufig, dass auch entferntere okuläre Strukturen im Augengewebe eine erhebliche Strahlendosis erhalten.

Ein ^{106}Ru -Applikator emittiert dagegen eine β -Strahlung mit einer Energie von 3,53 MeV, zeigt eine niedrigere Penetration (10 % der Isodose liegt bei 6,8 mm) und ist nur bei Tumoren bis 5–7 mm Größe indiziert. Die Einzelheiten der Methode werden in einem weiteren Kapitel (1.11) beschrieben. Selten werden auch größere Tumoren mittels Brachytherapie mit akzeptablen Ergebnissen behandelt, wobei die Quote der Strahlenkomplikationen größer ist, da die Komplikationsrate dosisabhängig ist [93].

Retrospektive Studien zeigen, dass das gesamte und tumorbezogene Überleben nach ^{60}Co -Brachytherapie nahezu identisch der Überlebensrate nach Enukleation war [94] [95]. In der prospektiven multizentrischen Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) wurden die Ergebnisse der Behandlung von mittelgroßen Aderhautmelanomen (Prominenz 2,5–8 mm, Basis kleiner als 16mm) nach Iod^{106} -Brachytherapie und nach Enukleation gegenübergestellt. Es wurde kein Unterschied in den Überlebensraten gefunden [83] [82].

2.9.3.2 Teletherapie

Stereotaktische Röntgenbestrahlung

Die stereotaktische Röntgenbestrahlung als Teletherapie (tele = griech. lang) ist eine relativ rezente radiotherapeutische Alternative. Die hohe Strahlendosis, die für die Behandlung dieses radioresistenten Tumors notwendig ist, bedingt jedoch auch eine möglicherweise relevante Dosisbelastung außerhalb des Zielvolumens.

Protonenbestrahlung

Die Protonenbestrahlung ist bisher nur in einer begrenzten Anzahl von Zentren der Welt möglich. Für eine klinische Anwendbarkeit in der Medizin wird ein Zyklotron (Kreisbeschleuniger) benötigt. Für die Behandlung eines Aderhautmelanoms werden die Ränder des Tumors operativ mit röntgendichten Tantalumclips markiert, die episkleral aufgenäht werden. Die Abstände der Clips untereinander, die Clip-Tumorrand-Abstände und die Abstände der Clips zum Limbus werden protokolliert und postoperativ mittels Ultraschall und CT überprüft. Mittels eines Bestrahlungs-Planungs-Programms (EYEPLAN bzw. OCTOPUS) wird ein dreidimensionales Modell des Auges mit der Lage des Tumors angefertigt, danach der Protonenstrahl ausgerechnet. Die eigentliche Bestrahlung erfolgt fraktioniert in 4–5 Sitzungen mit einer gesamten Zielvolumendosis von 50–60 CGE (Cobalt-Gray-Equivalent). Die Protonentherapie von Augentumoren wird seit Juni 1998 vom Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum Berlin durchgeführt. Seit September 2004 hat sie die ^{106}Ru -Brachytherapie

in der adjuvanten Bestrahlung nach einer transkleralen Tumorresektion von Aderhautmelanomen ersetzt [96]. Indikationen zur Protonen-Teletherapie sind juxtapapilläre oder juxtafoveale Tumoren, Iris- oder Ziliarkörpermelanome, Tumoren mit einer Prominenz von mehr als 7 mm ggf. in Kombination mit einer Resektion. Eine gute Mitarbeit seitens des Patienten ist bei der Durchführung der Protonenbestrahlung unabdingbar für die Präzision des Strahlenfeldes.

Andere Methoden der Teletherapie

In manchen Zentren werden die Tumoren mittels „Leksell gamma knife®“ oder „CyberKnife®“ bestrahlt. Bei diesen Methoden erfolgt die Bestrahlung des Tumors aus verschiedenen Richtungen, um eine hohe Strahlendosis im Tumor und im gesunden Gewebe eine möglichst niedrige Dosis zu erreichen. Beim „Leksell gamma knife®“ werden Gammastrahlen aus 201 einzelnen radioaktiven ⁶⁰Cobalt-Quellen auf den Tumor gerichtet. Der „CyberKnife®“ ist ein herkömmlicher Beschleuniger, der auf einem Instrumenten-Arm angebracht ist. Nach einem Modell des Auges mit der Tumurlage steuert das Gerät die Tumorregion selbstständig an. Die Indikationen für diese Methoden der Bestrahlung sind ähnlich denen bei konventioneller Protonenbestrahlung [74].

2.9.4 Laserkoagulation

Für kleine Tumoren am hinteren Augenpol stellt die von Meyer-Schwickerath im Jahr 1972 eingeführte Photokoagulation eine Therapieoption dar [97]. Mittels Xenonkoagulator oder Argon-Grün-Laser ($\lambda = 488 \text{ nm}$) wird die Umgebung der Tumoren zirkulär zunächst mit Herden von mindestens 500 μm Durchmesser konfluierend koaguliert, um die Gefäßversorgung zu unterbinden. Im Anschluss wird der Tumor mit Expositionszeiten von 1–1,5 s koaguliert. Diese Behandlung muss in der Regel monatlich bis zu 8 Mal wiederholt werden. Als Kontraindikationen gelten Tumoren mit einer Tumorphöhe von mehr als 3 mm und Melanome mit einer exsudativen Ablatio retinae über dem Tumor. Da nach dieser Therapieform lokale Rezidive nicht selten sind [98], ist Laserkoagulation heute nur in Einzelfällen eine Alternative. Als primäre Therapie wurde sie bei uns ausgeschlossen.

2.9.5 Transpupillare Thermotherapie

Bei der transpupillären Thermotherapie (TTT) wird Tumorgewebe mittels eines Diodenlasers ($\lambda = 810 \text{ nm}$) auf Temperaturen von 45–60°C erwärmt. Die Tumorabschnitte werden während einer Therapiesitzung mit konfluierenden Expositionsherden mit einem Durchmesser von

1,2 mm bis 3 mm und einer Expositionszeit von ca. 1 Minute erhitzt, bis eine leichte graue Abblassung des Tumors am Ende jeder Applikation auftritt. Der Hyperthermieeffekt erzeugt eine Tumornekrose bis zu einer Tiefe von 3,9 mm innerhalb von einigen Tagen nach der Behandlung und innerhalb weniger Monate eine signifikante Tumorschrumpfung. Komplikationen nach der TTT sind Verschlüsse von Venen- und Arterienästen, retinale Traktionen, Glaskörperblutungen und eine retinale Neovaskularisation [99]. Es ist bekannt, dass die TTT als Monotherapie jedoch eine Lokalrezidivrate von 20 % in den ersten 3 Jahren aufweist [100], oft aufgrund eines Tumorrezidivs mit posteriorem Skleradurchbruch und orbitaler Ausbreitung des Tumors. Die TTT wird heutzutage auch als Kombinationstherapie (sandwich therapy) mit der Brachytherapie angewendet. Mittels TTT ist eine niedrigere Dosis an der Tumorspitze bei großen Tumoren möglich. Weiterhin dient sie zur Prophylaxe eines Randrezidivs bei exzentrischer Applikatorlegung sowie bei flachen Aderhautmelanomrezidiven [101]. Die TTT ist auch hilfreich bei der Behandlung von exsudativen Komplikationen der Radiotherapie [102].

2.9.6 Tumorexzision

Um die Strahlenkomplikationen beim Abbau von Tumorgewebe nach der Bestrahlung von großen Tumoren zu verhindern bzw. zu vermindern, kann eine Tumorentfernung mittels einer Endoresektion oder transskleraler Tumorsektion durchgeführt werden.

2.9.6.1 Endoresektion

Für die Therapie großer zentral liegender Aderhautmelanome mit einer Prominenz von mehr als 7 mm wurde die Endoresektion entwickelt. Bei dieser Technik wird zunächst eine komplette Vitrektomie durchgeführt, danach wird der Tumor mit der auf dem Tumor liegenden Netzhaut mittels eines Vitrektomieschneiders (Ocutoms) in Einzelteilen entfernt. Anschließend werden die Ränder des Exzisionsareals wieder mittels Laser fixiert und der Glaskörperraum mit Silikon gefüllt. Das Silikonöl wird nach ca. 6–18 Monaten entfernt. Die häufigsten Komplikationen nach der Endoresektion sind die Glaskörperblutung und die subretinale Blutung, das Sekundärglaukom und die Katarakt [74] [103].

2.9.6.2 Transsklerale Tumorsektion

Die transsklerale Tumorsektion (TTR) wurde von Foulds für große anteriore Tumoren eingeführt [78]. Die Operation kann mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Radiatio kombiniert

werden, um Tumorrezidive zu vermeiden [104]. Die operative Technik an der Charité entspricht im Wesentlichen der von Foulds entwickelten lamellierenden Sklerapräparation mit anschließender Sklero-Choroidektomie. Die Strahlentherapie wird allerdings heute vor der Operation durchgeführt. Die Netzhaut wird bei der Operation möglichst wenig traumatisiert. Anschließend wird die Skleralamelle mit Nähten adaptiert und das Auge wird durch Eingabe von Gas tonisiert. Dieser Eingriff wird unter arterieller Hypotonie (mit mittlerem arteriellem Druck von 40 mmHg) durchgeführt, dadurch werden intraoperative Blutungen reduziert. Aus diesem Grund muss der Patient strenge Kriterien der kardiovaskulären und zerebralen Belastbarkeit erfüllen. Kontraindikationen am Auge können z. B. Sehnervbeteiligung; Ziliarkörper-, Iris- und Kammerwinkelbeteiligung über mehr als 3 Uhrzeiten der Zirkumferenz und diffuses Tumorwachstum sein [74].

2.10 ¹⁰⁶Ru-Brachytherapie

Die ¹⁰⁶Ru-Brachytherapie ist eine etablierte Behandlungsoption beim Aderhautmelanom. Insbesondere wenn keine Protonentherapie zur Verfügung steht, ist sie die Standardtherapie kleiner und mittelgroßer Tumoren. Der Betastrahler ¹⁰⁶Ruthenium ist dabei durch einen steilen Dosisabfall charakterisiert, wodurch eine potentielle Schonung tumorferner okulärer Strukturen möglich ist.

Indikationen zur ¹⁰⁶Ru-Brachytherapie sind eine Tumorprominenz ≤ 7 mm und eine Tumorage mehr als 2,5 mm von der Papille oder Fovea entfernt.

2.10.1 ¹⁰⁶Ru-Applikatoren

Die handelsüblichen Applikatoren (BEBIG GmbH, Berlin-Buch, Deutschland) haben die Form einer hemisphärischen Schale und bestehen aus einer dünnen, mit ¹⁰⁶Ruthenium beschichteten Silberfolie, die zwischen dem Strahlenfenster und der dickeren Rückwand des Applikators eingebettet ist (Abb. 8).

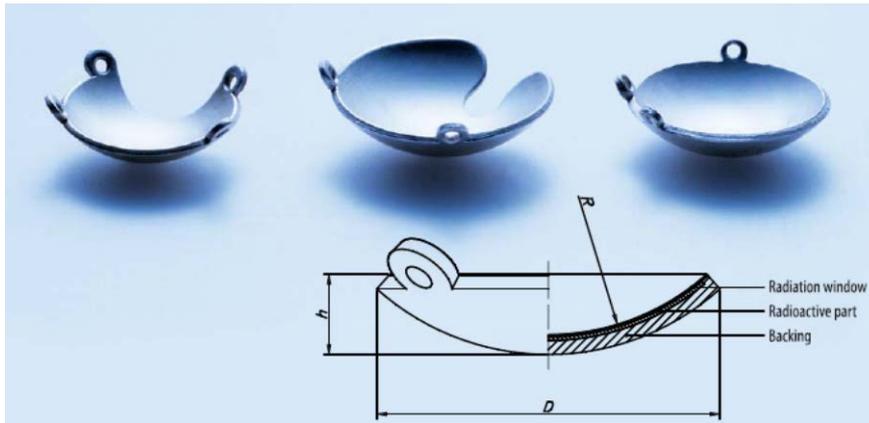


Abbildung 8: ¹⁰⁶Ru-Applikatorformen (Bebig GmbH, Berlin)

Die BEBIG GmbH, Berlin bietet heute 16 verschiedene Typen an, die in Form und Größe variieren. Der Applikator wird in Abhängigkeit von der Tumorbasis aus den zur Verfügung stehenden Applikatoren ausgewählt und mit Hilfe der am Rand befindlichen Ösen vorübergehend durch eine Naht an der Sklera fixiert und so lange dort belassen, bis die gewünschte Strahlendosis erreicht ist.

Für die Behandlung der Aderhautmelanome eignen sich je nach Größe des Tumors die Typen CCA, CCB, CCC und CCD. Um bei ungünstigen Tumorpositionen im Auge, z. B. den Nervus Opticus oder die Iris keiner unnötigen Strahlenbelastung auszusetzen, wurden einige Applikatorarten mit speziellen Ausschnitten versehen (Abb. 9). Für die Tumoren in der Nähe des Sehnervs eignen sich die Typen COB, COD und COE. Für die Behandlung von Ziliarkörpermelanomen sind insbesondere die Typen CIA, CIB und CIB-2 bestimmt. Die Applikatorarten CCX, CXS, CCY und CCZ dienen auf Grund ihrer geringen Größe vornehmlich der Behandlung von Retinoblastomen.

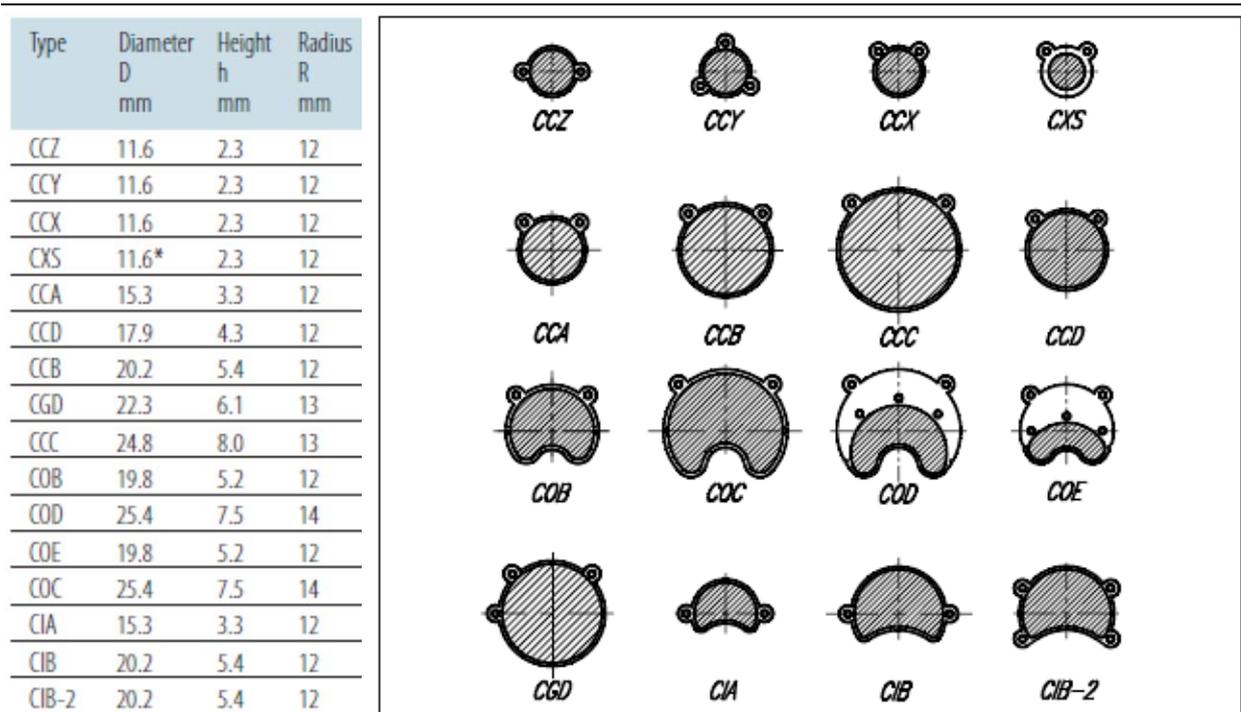


Abbildung 9: Die Formen und Abmessungen von 16 Applikatorarten (Bebig GmbH, Berlin)

$^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ ist ein Betastrahler (β^- -Zerfall) mit einer Maximalenergie von 3,54 MeV (Mega-Elektronenvolt). Die Halbwertszeit beträgt 373,6 Tage. Die nominelle Oberflächendosisleistung der Applikatoren beträgt bei allen Modellen 120 mGy/min. Die Aktivität variiert zwischen 10 und 50 MBq (0,3 und 1,4 mCi). Die 10 % Isodosis liegt in ca. 6,8 mm Entfernung von der Oberfläche des Strahlenträgers im Gewebe (Abb. 10). Der seitliche Dosisabfall beträgt bis zu 50 % bereits am Rand des Applikators. Auf der Abbildung 11 ist die Dosisverteilung auf der inneren Applikatoroberfläche dargestellt. Die Messpunkte befinden sich an 33 Positionen auf einer gedachten konzentrischen Kugelfläche in 1,0 mm Abstand über die innere Oberfläche des Applikators. Die ersten zwei Kreise mit Messpunkten liegen innerhalb des Applikatorfläche, der dritte Kreis über dem Rand der aktiven Schicht. Die dargestellten relativen Messdaten sind in Prozent auf den Wert des Zentralpunkts normiert.

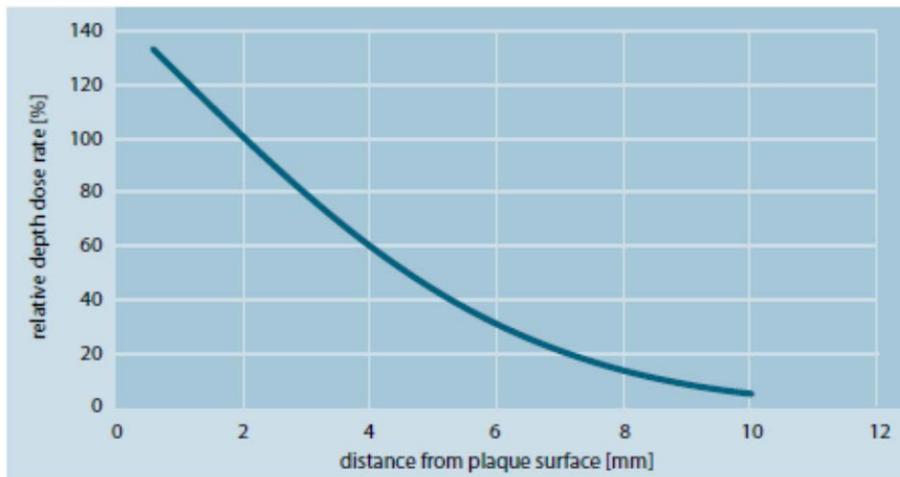


Abbildung 10: Tiefendosisleistung eines CCD-Applikators (Bebig GmbH, Berlin)

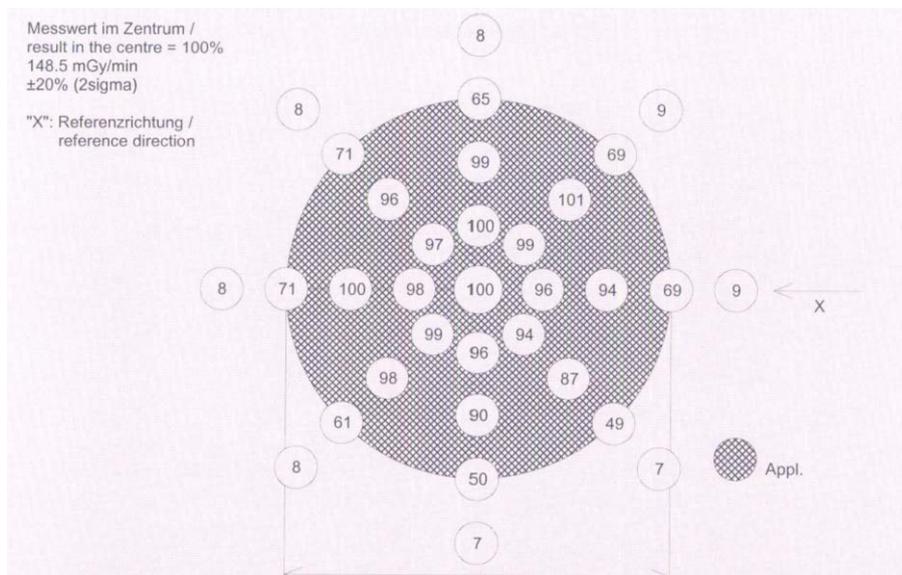


Abbildung 11: Oberflächendosisleistungverteilung eines CCD-Applikators (Bebig GmbH, Berlin)

Die äußere Silberschicht des Applikators blockiert ca. 95 % der Strahlung. Die Applikatoren sollen aufgrund der Halbwertszeit des ^{106}Ru nicht länger als 12 Monate benutzt werden. Nach diesem Zeitraum hat sich durch die physikalische Halbwertszeit des ^{106}Ru die Dosisleistung des Applikators so weit verringert, dass dies die Liegezeiten der Patienten unverhältnismäßig verlängern würde.

2.10.2 Biokompatibilität

Silberhaltige Oberflächen werden in der Medizintechnik seit vielen Jahren nicht nur bei ^{106}Ru -Applikatoren sondern auch bei anderen Instrumenten und Implantaten erfolgreich eingesetzt.

Hintergrund ist die gute antiseptische und fungizide Wirkung von Silber und dem an der Oberfläche sich bildenden Silberoxid. Bei Patienten mit einer bekannten Silberallergie sollten aber die Vorteile der Applikatoranwendung sorgfältig mit den Risiken einer möglichen allergischen Reaktion abgewogen werden.

2.10.3 Kalibrierung der Energiedosisleistung

Bis zum Jahr 2002 erfolgte die Kalibrierung der Applikatoren nach ASMW-Standards (Amt für Standardisierung, Messwesen und Warenprüfung der DDR). Seit dem 01. Mai 2002 werden die Applikatoren mit neuen Kalibrierungszertifikaten und Messprotokollen ausgeliefert. Die Energiedosisleistungswerte entsprechen seitdem dem international akzeptierten NIST-Standard (National Institute of Standards and Technology, USA). Die Messunsicherheit der Energiedosisleistungswerte beträgt $\pm 20\%$, wobei berücksichtigt ist, dass das NIST für seine Standardmessungen eine Unsicherheit von $\pm 15\%$ angibt [105].

2.10.4 Applikatorberechnung

Die Tumorspitze wird im Ideal mit einer Dosis von 80–100 Gy und die Sklera mit maximal 1000 Gy innerhalb von 4–5 Tagen bestrahlt. In Wirklichkeit wird die Tumorspitzendosis höher berechnet, um eine Unterdosis zu vermeiden. Hier wird die Messunsicherheit der Energiedosisleistungswerte von $\pm 15\text{--}20\%$, Dosisabfall bis auf 50 % am Rand des Applikators sowie die Dosisleistung bzw. das Alter des Applikators berücksichtigt. Außerdem spielen folgende klinische Aspekte bei der Dosisberechnung eine wichtige Rolle: Tumorprominenz und -basis, zentrale Lage des Tumors und dadurch schwierige Positionierung des Applikators, mögliche Blutkoagelbildung unter dem Applikator, gewünschte Bildung einer Strahlennarbe im Verlauf, Vermeiden der akuten Strahlenkomplikationen wie massive Tumornekrose und Minimieren von späteren Strahlenkomplikationen. Viele Autoren empfehlen eine Hochdosisbrachytherapie mit 120–160 Gy auf der Tumorspitze [106] [107] [108]. Die Berechnung der Liegedauer erfolgt im Anschluss an die Applikatorlegung mittels der vom Hersteller mitgelieferten Software anhand der Abklingquote des spezifischen Applikators.

2.10.5 Komplikationen

Da die therapeutische Wirkung durch radioaktive Strahlung erzielt wird, können durch die Behandlung Strahlenschäden am benachbarten gesunden Gewebe nicht ausgeschlossen werden.

Gleich nach der Applikatoraufrührung können Stauungszeichen, Doppelbilder und Augeninnendruckanstieg auftreten. Diese sind in aller Regel bedingt durch mechanische Einflüsse auf die Gefäßversorgung und den direkten Effekt auf die Augenmuskeln und die Sklera. Zu Frühkomplikationen der Bestrahlung gehören auch intraokulärer Reizzustand, Blutungen, Aderhautamotio, seröse Netzhautablösung, die oft bei einer massiven Tumornekrose auftreten und sich im Verlauf meistens spontan zurückbilden oder bei großen Tumoren eine Tumorresektion im Anschluss benötigen. Zu den späteren strahlenbedingten Komplikationen bei der ^{106}Ru -Brachytherapie gehören: Katarakt, Strahlenretinopathie, Strahlenneuropathie mit Optikusatrophie, Makulopathie, Glaskörperblutung, Skleranekrose, Rubeosis auf der Irisoberfläche und neovaskuläres Glaukom [109] [110-112]. Ein neovaskuläres Glaukom und lokale Tumorzidive sind die häufigste Ursache für eine sekundäre Enukleation nach der Bestrahlung. Die Linse ist sehr empfindlich gegenüber einer Radiatio, deswegen ist eine Katarakt bei großen anterior liegenden Tumoren regelmäßig zu erwarten [74]. Nach der Anwendung von ^{106}Ru -Augenapplikatoren können sich dunkelgraue oder schwarze Verfärbungen der Sklera an der Stelle zeigen, wo der Applikator gelegen hat. Dies sind in der Regel harmlose Silberoxidablagerungen, die keiner weiteren Behandlung bedürfen.

2.11 Tumorregression nach der Bestrahlung.

Bereits wenige Wochen bis Monate nach der Bestrahlung zeigt sich eine dezente bis ausgeprägte chorioretinale Atrophie (Strahlennarbe) um den Tumor entsprechend der Applikatorlage (Abb. 12), sie entsteht zuerst in der Kapillarschicht der Aderhaut und erst später in der Netzhaut. Die Tumorregression nach der ^{106}Ru -Brachytherapie beträgt ca. 3 % der initialen Tumorgroße pro Monat [113] [113].



Abbildung 12: Strahlennarbe 2 Jahre nach der Bestrahlung mit ^{106}Ru -Applikator (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Bechrakis, Innsbruck)

Einleitung

In meisten Fällen erfolgt keine komplette Tumorabflachung, sondern die Prominenz stabilisiert sich 18–36 Monate nach der Bestrahlung bei 60–70 % der initialen Tumorgröße [114] [115]. Es ist sogar möglich, eine Zunahme der Tumordicke einige Monate nach der Bestrahlung zu beobachten, diese erklärt sich mit dem Ödem der Tumorgewebe als Gefäßreaktion auf die Bestrahlung und benötigt engmaschigen Kontrollen, um diese von einem Nichtansprechen oder sogar einem Tumorrezidiv zu unterscheiden.

3. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Behandlungsergebnisse nach ^{106}Ru -Brachytherapie beim Aderhautmelanom zu untersuchen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf folgenden Aspekten:

Rate der lokalen Rezidive nach 5 und 10 Jahren

Häufigkeit der sekundären Eukleationen

Komplikationsrate bezüglich Katarakt, Rubeosis iridis, Sekundärglaukom, Strahlenretinopathie, Strahlenoptikopathie und Nachbehandlung der Komplikationen

5- und 10-Jahres-Überlebensrate

Metastasierungsrate

Durch die Evaluation dieser Parameter sollen relevante Prognosefaktoren identifiziert werden und andererseits die Einschränkungen für den Einsatz dieses Behandlungsverfahrens erarbeitet werden.

4. Untersuchungsmaterial und Methodik

4.1 Methode

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie aller Fälle mit AHMM bzw. mit Ziliarkörpermelanom, bei denen in dem Zeitraum von Oktober 1992 bis Dezember 2005 eine primäre ^{106}Ru -Brachytherapie an der Charité Augenklinik Campus Benjamin Franklin (CBF) Berlin durchgeführt wurde. Die Datenerhebung erfolgte anhand von Akten der Augenklinik, Operationsberichten und Arztbriefen. Außerdem wurden die weiterbehandelnden Augenärzte mit Hilfe eines Antwortbogens (Abb. 14) über die Daten der ersten Metastasenfeststellung, der letzten Patientenvorstellung und ggf. Zeitpunkt und Ursache des Todes schriftlich befragt. Es wurde keine Befragung der niedergelassenen Kollegen bezüglich des Augenbefundes durchgeführt.

4.2 Ausschlussfaktoren

Aus der Studie wurden die Patienten mit folgenden Befunden ausgeschlossen:

- Bilaterales AHMM
- Zusätzlich zu einem AHMM ein kutanes malignes Melanom
- Feststellung von Metastasen vor Behandlungsbeginn
- Vorbehandeltes AHMM
- ^{106}Ru -Bestrahlung in Kombinationstherapie (z. B. mit TTT oder einer Tumorsektion)
- Irismelanom

4.3 Diagnosesicherung

Vor der Therapie wurden bei den Patienten folgende augenärztliche Untersuchungen durchgeführt:

Bestimmung des bestkorrigierten Visus anhand einer dezimalen Skala

Spaltlampenuntersuchung, dabei wurden die optische Medien und Linsenstatus beurteilt sowie wurde ein Extraokularwachstum durch die sichtbare Sklera ausgeschlossen

Prüfung des afferenten Pupillendefektes

Augendruckmessung mittels Goldman-Appplanationstonometrie

Indirekte Ophthalmoskopie mit Beschreibung der Tumurlage sowie Skizzieren des Befundes

Ultraschalluntersuchung mittels A- und B-Scan mit Messung der Tumorgöße (Basis und Prominenz), Reflektivitätsmessung und Ausschluss von Extraokularwachstum

Fotodokumentation des Fundus

gegebenenfalls Fluoreszenzangiographie für die Differentialdiagnose oder MRT bei Verdacht auf Extraokularwachstum

Bei einigen Patienten wurde eine Pars-plana-Vitrektomie aufgrund einer Glaskörperblutung oder für eine Tumorbiopsie vorgenommen, um die Diagnose vor der Bestrahlung zu sichern.

Des Weiteren wurden die Patienten einer Allgemeinuntersuchung unterzogen, einschließlich Oberbauchsonographie, Thorax-Röntgenuntersuchung, gegebenenfalls MRT des Kopfes und Skelettszintigraphie zum Ausschluss oder Feststellung von Metastasen des Aderhautmelanoms oder anderer primärer Tumoren.

4.4 Erfasste Patientendaten

Neben den Daten der Allgemeinuntersuchung wurden die demografischen Daten erfasst sowie die für die Prognose wesentlichen Ergebnisse. Präoperativ sind folgende Angaben wichtig:

- Prominenz des Tumors in mm
- Maximaler Tumordurchmesser in mm
- Lage des Tumors in den einzelnen Quadranten
- Ziliarkörper- und Irisbeteiligung bzw. Tumoreinbruch in die Vorderkammer
- Abstand des Tumorrandes von der Papille in mm
- Abstand des Tumorrandes von der Makula in mm
- Extraokulares Tumorwachstum

-
- Glaukom
 - Katarakt
 - Pseudophakie, Aphakie
 - Begleitende Netzhautablösung, jedoch ohne Ausmaß

Da die Patienten mit einem AHMM überwiegend ältere Patienten sind, wurden eine Linsentrübung im Anfangsstadium oder eine bereits gestellte Diagnose Cataracta incipiens, die für die Sehschärfe irrelevant waren, ignoriert und als nicht vorhandene Katarakt dokumentiert. Das Vorgehen bei der Dokumentation der Kataraktentwicklung sowie Entstehung eines Glaukoms, Strahlenretino- und Strahlenneuropathie im Verlauf der Nachbeobachtungszeit wird im Kapitel 4.8. beschrieben.

Die Abstände des Tumorrandes von der Makula oder Papille wurden anhand der Fundusskizzen in Grad gemessen und in mm verrechnet. Daher sind die Abstandangaben sehr ungenau und sollen nur eine Orientierung ermöglichen, wie weit der Tumor von diesen visusrelevanten Strukturen des Auges entfernt liegt.

Die Tumoren wurden in 3 Kategorien nach Prominenz und Basisgröße aufgeteilt (Tab. 1).

Tabelle 1: Tumorgroßeinteilung

Tumorgroße	Prominenz	Basis
Klein	< 2,5 mm	< 5,0 mm
Mittelgroß	≥ 2,5 < 7,0 mm	≥ 5,0 < 16,0 mm
Groß	≥ 7,0 mm	≥ 16,0 mm

Die Tumorgroße wurde nicht gemäß den Kriterien der COMS klassifiziert [36], da in der COMS ¹²⁵Jod-Applikatoren verwendet wurden, die für Tumoren mit einer Prominenz bis maximal 10 mm geeignet sind, so dass eine andere Einteilung der Tumorgroße sinnvoll erschien. Bei Studien mit ¹²⁵Jod-Applikatoren werden Tumore mit einer Prominenz > 10 mm als große Tumore bezeichnet (ab 1990 größer als 8 mm), während bei Anwendung von ¹⁰⁶Ru-Applikatoren bereits Tumoren ab 7 mm als groß eingestuft werden.

4.5 ¹⁰⁶Ru-Brachytherapie-Durchführung

Ein handelsüblicher ¹⁰⁶Ru-Applikator wird in Abhängigkeit von der Tumorbasis plus 2–3 mm Sicherheitsabstand vom Tumorrand aus den zur Verfügung stehenden Applikatoren ausgewählt. Die Berechnung der Liegedauer erfolgte auf der Grundlage der vom Hersteller mitgelieferten Messprotokolle. Die Bestrahlungsdaten werden in einem Applikatorberechnungsbogen in der Patientenakte durch einen Strahlenschutzbeauftragten der Augenklinik unterzeichnet. In der Charité-Augenklinik wurde überwiegend die hochdosierte ¹⁰⁶Ru-Brachytherapie durchgeführt.

In wenigen Fällen erfolgte bei ausgedehnten Tumoren oder unregelmäßigen Tumorgrenzen eine Applikatorverlagerung bzw. Ergänzung mit einem zweiten Applikator.

4.6 Chirurgisches Vorgehen

Die Applikatoraufnäherung erfolgt in Vollnarkose im Operationssaal. Nach der Ophthalmoskopie wird die Bindehaut in dem Quadranten, in dem der Tumor liegt, eröffnet. Die angrenzenden geraden Muskeln werden angeschlungen. Die Sklera wird im Tumorbereich inspiziert, ob ein Extraokularwachstum zu sehen ist. Diaphanoskopisch wird die Lokalisation des peripheren Tumorrands und die Markierung auf der Sklera bestimmt. Mit der Tumorbasis interferierende Muskelansätze werden ggf. abgetrennt, die Muskeln werden provisorisch an der Sklera befestigt und bei der Applikatorentfernung an ihren ursprünglichen Ansatz refixiert. Der Applikator wird auf der Sklera mit den beiden Ösenfäden und zusätzlicher Bauchbinde im Tumorbereich nahtfixiert (Abb. 13).

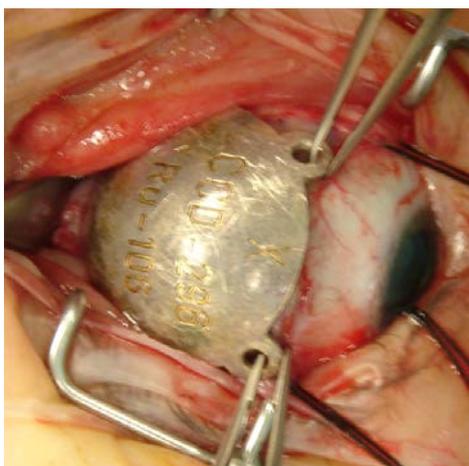


Abbildung 13: Legung eines CCD-Applikators

Ophthalmoskopisch und diaphanoskopisch wird die Lage des Applikators kontrolliert, dabei muss der Abstand des Applikatorrandes zum Tumorrand 1,5–2 mm betragen. Wenn der Applikator zentral bis an den Nervus Opticus reicht, muss intraoperativ und postoperativ eine Papillenstauung ausgeschlossen werden. Die Bindehaut wird mit Seiden-Einzelfäden provisorisch zugenäht.

In manchen Zentren wird eine intraoperative Ultraschalldiagnostik zur Kontrolle der Applikatorlage gemacht [90]. An der Augenklinik der Charité CBF wird die genaue Applikatorlage nach der sorgfältigen Ophthalmoskopie mit dem Eindellen des Applikatorrandes kontrolliert, so dass die Ultraschalluntersuchung entfällt. Außerdem sichert die Bauchbinde einen guten Kontakt der inneren Applikatoroberfläche mit der Sklera, so dass zwischen dem Applikator und der Sklera auch keine wesentliche Spalte besteht.

Die Applikatorentfernung erfolgt in Vollnarkose nach meist 4–7 Tagen (je nach Dosisberechnung). Nach der Wiedereröffnung der Bindehaut wird der Applikator dargestellt, die Bauchbinde und die Ösenfäden werden entfernt. Nach der Entfernung des Applikators wird das Applikatorbett geprüft und die Bindehaut durch Naht geschlossen.

Das operative Vorgehen bei Applikatoraufnäherung und -entfernung ist innerhalb der Charité-Augenklinik einheitlich und wird ausschließlich von erfahrenen Tumorspezialisten durchgeführt, so dass eine Auswertung der Korrelation Operateur–Komplikationsrate in dieser Arbeit als nicht sinnvoll erschien.

4.7 Erfasste Bestrahlungsdaten

Für die Studie werden die ^{106}Ru -Bestrahlungsdaten wie die Strahlendosis auf der Tumorspitze (Tumorspitzendosis), auf der Sklera (Sklerakontaktdosis), die Liegezeit und Dosisleistung des Applikators aus der elektronischen Datenbank der Applikatorberechnung erhoben. Bei der Applikatorverlagerung bzw. einem Applikatorwechsel konnten die Tumorspitzendosen bzw. die Sklerakontaktdosen nicht ohne weiteres einfach summiert werden, so dass die Dosisangaben bei diesen Patienten fehlten.

Das Auftreten einer postoperativen Optikuskompression mit Stauungszeichen an der Papille nach Applikatorlegung bzw. Applikatorverlagerung ist von Bedeutung und wird gesondert vermerkt.

4.8 Nachbeobachtung

Nach der ^{106}Ru -Bestrahlung wurden die Patienten zur Kontrolluntersuchungen einbestellt. Die Abstände zwischen den Kontrollterminen lagen anfangs bei drei Monaten, um frühzeitig Komplikationen und Rezidive erkennen zu können. Sie wurden später bei gleich bleibenden Befunden auf sechs bis achtzehn Monate ausgedehnt.

Bei jeder Kontrolle werden der bestkorrigierte Visus und der intraokuläre Druck gemessen, Biomikroskopie, Ultraschalluntersuchung, indirekte Ophthalmoskopie und Fotodokumentation des Fundus sowie gegebenenfalls eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt.

4.8.1 Erfassung der lokalen Komplikationen

Da es im Verlauf nach der Bestrahlung häufig zu Komplikationen kommt wird in der Nachbeobachtungszeit der Zeitpunkt der ersten Feststellung folgender Komplikationen der ^{106}Ru -Brachytherapie festgehalten:

- Katarakt
- Sekundärglaukom
- Rubeosis
- Strahlenneuropathie
- Strahlenretinopathie
- Tumorrezidiv

Die Kataraktentwicklung wurde dann erfasst, wenn in den Augenbefunden statt eines klaren Linsenstatus eine Linsentrübung beschrieben wurde und diese in aufeinander folgenden Befunden sich wiederholte bzw. verschlechterte. In manchen Fällen, wenn das Anfangsstadium der Katarakt in den Befunden dokumentiert wurde, aber in den darauffolgenden Befunden eine klare Linse beschrieben wurde, wurden solchen widersprüchlichen Kataraktangaben bei der Datenerfassung ignoriert. Die Kataraktentwicklung bei älteren Patienten mit bereits vorhandenem Anfangsstadium der Linsentrübung (z.B. *Cataracta incipiens*) wurde dann festgestellt, wenn eine weitere Zunahme der Linsentrübung in den späteren Befunden dokumentiert wurde.

Ein Glaukom wurde dann dokumentiert, wenn es als Diagnose in der Patientenakte aufgeführt wurde oder in dem Befund eine therapiebedürftige Druckerhöhung beschrieben wurde.

Eine Strahlenretinopathie oder Strahlenneuropathie wurden erfasst wenn in den Befunden bzw. Fluoreszenzangiografien eine Gefäßveränderung (Mikroaneurismen, Proliferationen, Blutungen), Anzeichen der Papillen- oder Retinaischämie, Papillenschwellung der Papillentrophie, Cotton-wool-Herde in der Netzhaut oder ein Makulaödem im Rahmen einer Makulopathie beschrieben wurden.

Die Kriterien eines Tumorrezidivs waren Zunahme der sonographisch gemessenen Tumordicke, ophthalmoskopisch oder diaphanoskopisch festgestellte Randrezidive, Entstehung eines Tumors an einer anderen Stelle, Aussaat der Tumorzellen im Glaskörper, Vorderkammer oder Kammerwinkel, Durchwachsen des Tumors durch die Sklera. Eine fehlende Tumorregression unmittelbar nach der Bestrahlung sowie eine fehlende Strahlennarbe um den Tumor wurden bei der Datenerhebung registriert. Ein Tumorrezidiv wurde von den erfahrenen Tumorspezialisten der Charité Augenklinik (CBF) diagnostiziert und in der Patientenakte eindeutig dokumentiert und das weitere Vorgehen (adjuvante Therapie oder Enukleation) wurde dann festgelegt.

4.8.2 Erfassung der Nachbehandlung

Außerdem werden Zeitpunkt und Art der Behandlung bei Komplikationen bzw. bei Rezidiven dokumentiert und zwar:

- Kataraktoperationen mit oder ohne Implantation einer Kunstlinse
- Pars-plana-Vitrektomie mit oder ohne Silikonölfüllung
- Laserkoagulation des Tumorrandes
- Laserkoagulation der Netzhaut bei strahlenbedingter Retinopathie
- Neuropatch-Deckung bei Skleranekrose
- Erneute ^{106}Ru -Brachytherapie
- Sekundäre ^{125}Jod -Brachytherapie
- Sekundäre Enukleation

- Tumorexzision
- Transpupilläre Thermotherapie
- Protonenbestrahlung
- Transkutane Orbitabestrahlung

Bei der sekundären Enukleation wurde unterschieden, ob sie wegen eines Rezidivs oder wegen Komplikationen notwendig war.

4.8.3 Erfassung der Metastasierung und der Überlebensfähigkeit

Um eine möglichst frühzeitige Metastasenfeststellung zu erzielen, wurde den Patienten empfohlen, durch Ihren Hausarzt wenigstens zweimal pro Jahr eine Ultraschalluntersuchung des Oberbauches durchführen zu lassen.

Beim Tod des Patienten wurde die Todesursache folgendermaßen unterteilt:

Tumorbedingt

Unbekannt

Andere Ursache.

4.8.4 Erfassung der Nachbeobachtungszeit

Es wurden 3 Nachbeobachtungszeiten berechnet:

- für die Auswertung der Komplikationsrate, der Tumorkontrolle und des Augenerhalts.
- für die Auswertung der Metastasierungsrate
- für die Auswertung der Überlebenszeit anhand der Information in der Patientenakte bzw. der Befragung der weiterbehandelnden Ärzten

Die Nachbeobachtungszeit für die Auswertung der Komplikationsrate, der Tumorkontrolle und des Augenerhalts wurde anhand des Augenbefundes der Charité-Augenklinik und endete am Tag der letzten Untersuchung des Patienten in der Charité-Augenklinik.

Das Ende der Nachbeobachtungszeit bezüglich der Metastasierungsrate ist das Datum des letzten Berichtes über einen metastasenfreen Zustand des Patienten bzw. das Datum der Feststellung von Metastasen. Die Information diesbezüglich wurde aus der Patientenakte bzw. mittels Befragung der weiterbehandelnden Ärzte erhoben.

Das Ende der Nachbeobachtungszeit für die Auswertung der Überlebenszeit ist das Datum des letzten Erscheinens des Patienten in der Klinik oder niedergelassenem Augenarzt oder der Tod des Patienten.

4.9 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden im „Microsoft® Office Excel Programm“ numerisch kodiert eingegeben und anschließend mit Hilfe des *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) Version 18.0 für Windows statistisch ausgewertet. Die deskriptive Statistik umfasste absolute und relative Häufigkeiten für kategorisch skalierte Daten sowie die Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range (Minimum und Maximum) für metrisch skalierte Daten.

Überlebenszeitanalysen bezüglich der Zielparameter Rezidiv, Augenerhalt, Metastasierungsrate und Überleben wurden deskriptiv mittels Kaplan–Meier-Kurven durchgeführt und konfirmatorisch durch den Log-Rank-Test abgesichert. Die Variablen mit einem signifikanten Unterschied in Überlebensraten ($p < 0,05$) bei der univariaten Analyse wurden mittels des Cox-Regressionsmodells untersucht, um ihren Einfluss auf die Überlebensfunktion zu bestimmen.

**Fragebogen zur Erfassung von „Follow-up“ Daten
bei Patienten mit Aderhautmelanom**

(Bitte Zutreffendes ankreuzen bzw. Datum eintragen)

Name des/der Patienten/in: **Name, Vorname**

geb. am: **TT.MM.JJJJ**

(Interne Nr. 00)

Datum Ihrer letzten Befunderhebung:

Gab es zum o. g. Datum Hinweise für Metastasen
des Aderhautmelanoms?

 ja nein

Datum der ersten Feststellung von Metastasen

Falls der/die Patient/in verstorben ist:

Datum des Todes:

Ist der/die Patient/in in Folge von Metastasen
des Aderhautmelanoms gestorben?

 ja nein

Falls der/die Patient/in an einer anderen Ursache verstorben ist, hatte er/sie zum Zeitpunkt
des Todes bereits Metastasen des Aderhautmelanoms?

 ja nein

Stempel des Arztes:

Abbildung 14: Fragebogen zur Erfassung von "Follow-up" Daten bei Patienten mit Aderhautmelanom für niedergelassene Augenärzte

5. Ergebnisse

5.1 Ausgangsdaten

Von den 958 Patienten, bei denen eine primäre ^{106}Ru -Brachytherapie vom Oktober 1992 bis zum Dezember 2005 an der Charité Augenklinik Campus Benjamin Franklin Berlin durchgeführt wurde, konnte bei 64 Patienten (6,7 %) der klinische Verlauf bezüglich des Augenbefundes sowie Metastasierung und Überleben nicht länger als 3 Monate verfolgt werden („lost to follow-up“), weil sie sich nicht mehr in der Klinik bzw. beim weiterbehandelnden Arzt gemeldet haben oder weil die Patienten aus Deutschland weggezogen waren. Diese wurden daraufhin aus der Studie ausgeschlossen und die Studie wurde mit 894 Patienten (894 Augen) fortgeführt.

5.1.1 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit für die Auswertung der Komplikationsrate, der Tumorkontrolle und des Augenerhalts betrug im Durchschnitt $4,2 \pm 3,2$ Jahre (Median 3,2 J.; 0,09–14,1 J.) (Tab. 2). Nach 5 Jahren konnte der Augenbefund noch bei 33,1 % ($n = 296$) der Patienten verfolgt werden, nach 10 Jahren bei 5,9 % ($n = 53$) der Patienten. Bei 7 Patienten betrug die Nachbeobachtungszeit bezüglich des Augenbefundes weniger als 3 Monate, da die Patienten sich schon kurzfristig zur Kontrolle vorstellten und die Charité-Augenklinik nie wieder besuchten; ihr Schicksal bezüglich Metastasierung und Überleben konnte aber weiter erfasst werden.

Die Nachbeobachtungszeit bezüglich der Metastasierung betrug $5,2 \pm 3,5$ Jahre (Median 4,3 J.; 0,19–14,1 J.). Nach 5 Jahren konnte der Befund bezüglich Metastasen bei 43 % ($n = 385$) der Patienten verfolgt werden, nach 10 Jahren bei 11,4 % ($n = 102$).

Die Nachbeobachtungszeit für die Auswertung des Überlebens betrug $5,3 \pm 3,5$ Jahre (Median 4,5 J.; 0,32–14,1 J.). Nach 5 Jahren konnte das Schicksal bezüglich Überleben bei 44,8 % ($n = 401$) der Patienten verfolgt werden und nach 10 Jahren noch bei 12,1 % ($n = 108$).

Tabelle 2: Die Nachbeobachtungszeit

Nachbeobachtungszeit		Augenbefund	Metastasierung	Überleben
		Jahre	Jahre	Jahre
N	Gültig	894	894	894
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		4,2	5,2	5,3
Median		3,2	4,3	4,5
Standardabweichung		3,2	3,5	3,5
Minimum		0,09	0,19	0,32
Maximum		14,1	14,1	14,1

5.1.2 Demographische Daten

Von den 894 Patienten, die in der Studie ausgewertet wurden, waren 56,8 % Frauen ($n = 508$) und 43,2 % ($n = 386$) Männer.

Das durchschnittliche Patientenalter bei Behandlungsbeginn betrug $61 \pm 13,5$ Jahre, Median 62,6 Jahre. Der jüngste Patient war 16,5 und der älteste 91,5 Jahre alt (Tab. 3). Die Patienten wurden in vier Altersgruppen aufgeteilt (Tab. 4).

Tabelle 3: Patientenalter bei der Behandlungsbeginn

Patientenalter	Jahre
Mittelwert	61
Median	62,6
Standardabweichung	13,5
Minimum	16,5
Maximum	91,5

Tabelle 4: Altersgruppen

Altersgruppen	N	Prozent
< 45	114	12,8
45–59	261	29,2
60–74	388	43,4
≥ 75	131	14,7

5.1.3 Ophthalmologischer Ausgangsbefund

Es wurden 48,5 % ($n = 434$) rechte und 51,5 % ($n = 460$) linke Augen behandelt. 17,7 % der Augen ($n = 158$) hatten eine Ziliarkörperinfiltration, 3,8 % ($n = 34$) hatten zusätzlich auch eine Irisbeteiligung bzw. einen Tumoreinbruch in die Vorderkammer. In 3,1 % der Augen ($n = 28$) wurde ein Extraokularwachstum diagnostiziert. Eine Begleitablatio zeigte sich in 49,3 % der Augen ($n = 441$). Bei 1,7 % der Patienten ($n = 15$) gab es keine Angaben bezüglich der Netzhautablösung. In 13,4 % der Fälle ($n = 120$) lag der Tumor an der Papille, bei 8 Patienten fehlten die Angaben zur Tumorumlage.

Vor der Behandlung hatten 31,1 % Patienten ($n = 278$) eine Katarakt am betroffenen Auge, 5,4 % der Patienten ($n = 48$) hatten bereits eine Pseudophakie und 2 Patienten eine Aphakie. Bei 2 Patienten fehlten die Angaben über ihren Linsenstatus. Vor der Behandlung hatten 5,6 % Patienten ($n = 50$) ein Glaukom (Tabelle 5).

Bei 2 % Patienten ($n = 18$) wurde ein invasiver Eingriff zur Diagnosesicherung durchgeführt. Das waren:

- Pars-plana-Vitrektomie zwecks Tumorbiopsie bei 10 Patienten
- Transsklerale Tumorbiopsie ($n = 2$); bei einem Patienten erfolgte die Biopsie in einer externen Klinik, bei zweitem Patienten in unserem Zentrum bei Verdacht auf EOW.
- Vorderkammerpunktion mit Tumorbiopsie ($n = 2$)
- Pars-plana-Vitrektomie bei Glaskörperblutung bzw. Netzhautablösung ($n = 4$)

Ergebnisse

Tabelle 5: Augenbefund vor der Behandlungsbeginn

Ausgangsdaten	N	Prozent
Ziliarkörperinfiltration		
Ja	158	17,7 %
Nein	736	82,3 %
Iris- bzw. Vorderkammerbeteiligung	34	3,8 %
Extraokularwachstum		
Ja	28	3,1 %
Nein	866	96,9 %
Begleitablatio		
Ja	441	49,3 %
Nein	438	49 %
Fehlend	15	1,7 %
Juxtapapilläre Tumorlage		
Ja	120	13,4 %
Nein	766	85,7 %
Fehlend	8	0,9 %
Katarakt		
Ja	278	31,1 %
Nein	564	63,1 %
Pseudophakie	48	5,4 %
Aphakie	2	0,2 %
Fehlend	2	0,2 %
Glaukom		
Ja	50	5,6 %
Nein	844	94,4 %
Pars-plana-Vitrektomie/Biopsie		
Ja	18	2 %
Nein	877	98 %

5.1.4 Tumorcharakteristika

Der Mittelwert der Tumorprominenz betrug $4,8 \pm 1,7$ mm, Median 4,7 mm. Die minimale Prominenz betrug 1 mm, die maximale bei einem Patienten 10,4 mm (Tab. 6).

Tabelle 6: Tumorcharakteristika vor der Behandlung

Tumorcharakteristika		Tumorprominenz (mm)	Tumorbasis (mm)	Abstand Tumor-Papille (mm)	Abstand Tumor-Fovea (mm)
N	Gültig	894	752	886	886
	Fehlend	0	142	8	8
Mittelwert		4,8	11,7	6,6	6,5
Median		4,7	11,7	5,5	6,0
Standardabweichung		1,7	3,0	5,3	5,4
Minimum		1,0	2,7	0	0
Maximum		10,4	23,4	21,0	21,0

Bei der Einteilung der Tumorgröße nach der Tumorprominenz (Abb. 15) werden 7,3 % der Tumoren ($n = 65$) als klein (Prominenz von $< 2,5$ mm), 80,9 % ($n = 723$) als mittelgroß ($\geq 2,5$ und < 7 mm) und 11,8 % ($n = 106$) als große Tumoren (≥ 7 mm) bezeichnet.

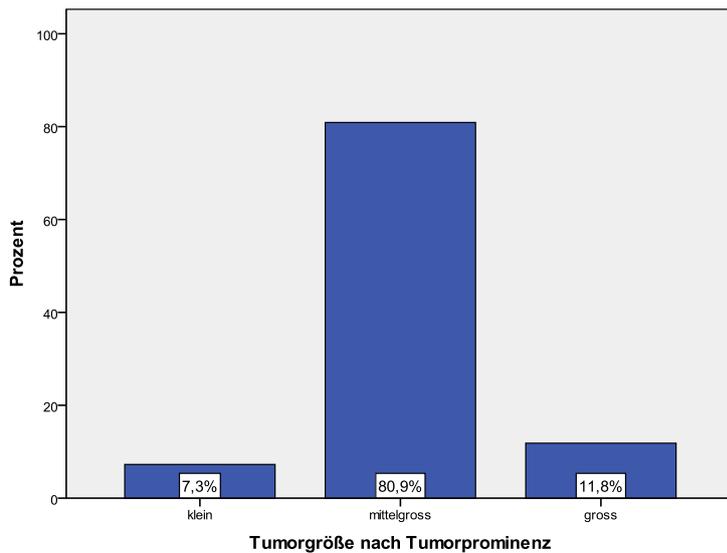


Abbildung 15: Die Einteilung der Tumorgröße nach Tumorprominenz

Ergebnisse

Der Mittelwert des Tumordurchmessers ist $11,7 \pm 3$ mm, Median 11,7 mm. Die minimale Tumorbasis ist im Durchmesser 2,7 mm, die maximale 23,4 mm groß (Tab. 7).

Bei der Einteilung der Tumorgröße nach der Tumorbasis (Abb. 16) werden 0,9 % der Tumoren ($n = 8$) als klein bezeichnet, als mittelgroß 76,7 % ($n = 686$) und 6,5 % ($n = 58$) als große Tumoren. Bei 15,9 % der Patienten ($n = 142$) fehlen die Tumorbasisangaben, so dass sie als nicht klassifiziert bezeichnet werden.

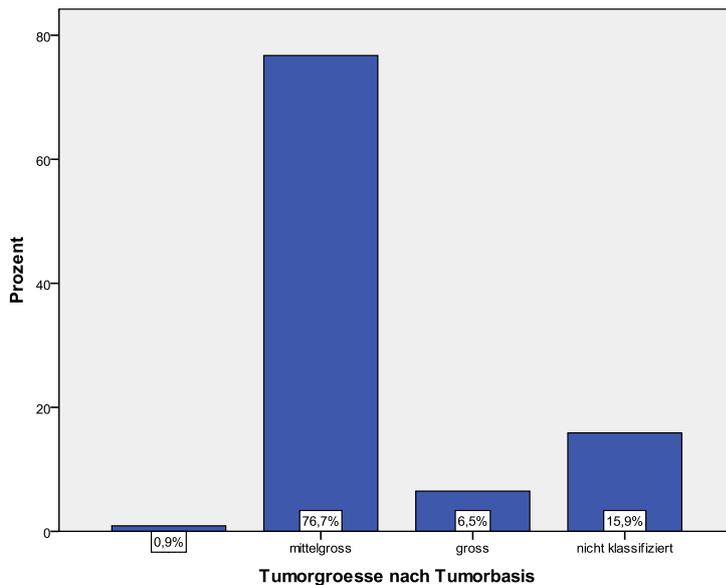


Abbildung 16: Tumorgroße nach Tumorbasis

5.1.5 Tumorlage

Die Verteilung der Tumoren im Augenhintergrund ist in der Tab. 7 dargestellt. Bei 1,6 % der Patienten ($n = 14$) lag der Tumor zentral; bei 13,4 % ($n = 120$) lag der Tumor unmittelbar an der Papille.

Der mittlere Abstand des zentralen Randes des Tumors von der Papille lag bei $6,6 \pm 5,4$ mm (Median 5,5 mm), der kürzeste Abstand betrug 0 mm (parapapillär liegende Tumoren) und der größte 21 mm. Der Abstand Tumorrand – Fovea betrug im Mittel $6,5 \pm 5,4$ mm (Median 6 mm) mit einem minimalen Abstand von 0 mm (Makulabereich vom Tumor erfasst) und einem maximalen Wert von 21 mm.

Ergebnisse

Tabelle 7: Verteilung der Tumorlokalisation im Augenhintergrund

Lage	N	Prozent
temporal oben	154	17,2 %
Temporal	122	13,6 %
temporal unten	153	17,1 %
Unten	74	8,3 %
nasal unten	122	13,6 %
Nasal	65	7,3 %
nasal oben	126	14,1 %
Oben	64	7,2 %
Zentral	14	1,6 %
Gesamt	895	100,0 %

5.1.6 Bestrahlungsdaten

Es wurden folgende ¹⁰⁶Ru-Applikatoren benutzt: CCA, CCB, CCD, CIB, COB, COE, CCX, CCY, CGD (Tab. 8).

Tabelle 8: ¹⁰⁶Ru-Applikatortypen, die für die Bestrahlung benutzt wurden

Applikatortyp	N	Prozent
CCA	173	19,4
CCB	354	39,6
CCD	198	22,1
CIB	16	1,9
COB	72	8,0
COE	20	2,2
CCX	15	1,7
CCY	1	0,1
CGD	26	2,9
Applikatorwechsel	18	2,0
Keine Angaben	1	0,1
Gesamt	894	100

Ergebnisse

Die Tumoren haben eine durchschnittliche Dosis von $146,8 \pm 53,1$ Gy (Median 131,7 Gy; 42,3–391,7 Gy) an der Spitze und $829,8 \pm 273,8$ Gy (Median 800 Gy; 250–3000 Gy) an der Sklera erhalten (Tab. 9). Die Liegedauer des Applikators betrug im Durchschnitt $7,1 \pm 3,7$ Tage (Median 6,2 Tage; 1,2–28,2 Tage). Die mittlere Dosisleistung des Applikators betrug $0,032 \pm 0,017$ cGy/h (Median 0,028 cGy/h; 0,005–0,128 cGy/h). Dosisleistung-Angaben fehlten bei 112 Patienten. Die Patienten ($n = 6$), die eine Sklerakontaktdosis größer als 1500 erhalten haben, hatten eine durchschnittliche Tumorprominenz von $6,73 \pm 0,71$ mm (Median 6,5 mm, 5,9–7,9 mm).

Tabelle 9: Bestrahlungsdaten

Bestrahlungsdaten		Bestrahlungsdosis an der Tumorspitze (Gy)	Kontaktdosis auf der Sklera (Gy)	Liegezeit des Applikators (Tage)	Dosisleistung (cGy/h)
N	Gültig	811	811	894	782
	Fehlend	83	83	0	112
Mittelwert		146,8	829,8	7,1	0,032
Median		131,7	800,0	6,2	0,028
Standardabweichung		53,1	273,8	3,7	0,017
Minimum		42,3	250,0	1,2	0,005
Maximum		391,7	3000,0	28,2	0,128

Bei 83 Patienten (9,3 %) wurde der Applikator verlagert bzw. es erfolgte ein Applikatorwechsel ($n = 18$), und zwar bei 74 Patienten, um den Tumor sicher komplett bei der Bestrahlung zu erfassen, und bei 9 Patienten aufgrund einer Entwicklung von Stauungszeichen an der Papille nach der Applikatoraufnäherung. Diese Gruppe von Patienten wurde in den Spalten „Bestrahlungsdosis an der Tumorspitze“ und „Kontaktdosis auf der Sklera“ der Tabelle 10 nicht berücksichtigt und als fehlend bezeichnet.

5.2 Tumorkontrolle

Ein lokales Tumorrezidiv zeigten 6,2 % der Patienten ($n = 55$) auf. Bei 1 Patienten fehlten die Angaben bezüglich der Tumorkontrolle. Die Rezidive traten frühestens nach 4 Monaten (Tab. 10), spätestens nach 7,1 Jahren auf, im Durchschnitt nach $1,7 \pm 1,5$ Jahren (Median 1,2 J.).

Tabelle 10: Der Zeitpunkt des Auftretens der Rezidiven

Zeitpunkt des Rezidivauftritts	Jahre
Mittelwert	1,7
Median	1,2
Standardabweichung	1,5
Minimum	0,4
Maximum	7,1

Nach der Kaplan–Meier-Analyse betrug die Wahrscheinlichkeit für ein lokales Tumorrezidiv 8,2% nach 5 Jahren und 9,1% nach 10 Jahren. Das entspricht einer Tumorkontrolle von 91,8% und 90,9% für den gleichen Zeitpunkt (Abb. 17).

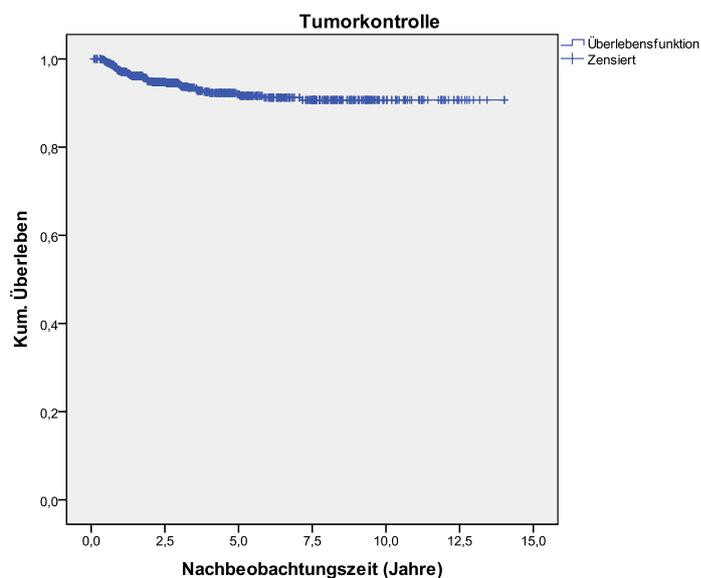


Abbildung 17: Kaplan–Meier-Analyse bezüglich der Tumorkontrolle

Für die univariate statistische Kaplan–Meier-Analyse mit Log-Rank-Test für die Tumorkontrolle wurden die folgenden Einflussfaktoren explorativ eingebracht: Alter, Netzhautablösung vor der Behandlung, Ziliarkörperinfiltration, Tumorbasis, Tumorprominenz, Tumor–Papillen-Abstand, Tumor–Makula-Abstand, Tumorspitzen-Dosis, Sklerakontaktdosis, extraokulares Wachstum, juxtapapilläre Lage, Irisbeteiligung/Vorderkammereinbruch (Tab. 11).

Ergebnisse

Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied, bzw. ein erhöhtes Rezidivrisiko bei sechs Variablen:

- Netzhautablösung vor der Bestrahlung
- Ziliarkörperinfiltration
- Tumorbasisgröße
- Extraokulares Wachstum
- Juxtapapilläre Lage
- Irisbeteiligung/Vorderkammereinbruch

Tabelle 11: Ergebnisse der Kaplan–Meier-Analyse bezüglich Tumorkontrolle

Variablen	p-Wert
Alter (Altersgruppen)	0,422
Ziliarkörperinfiltration	0,001
Tumorbasisgröße (Perzentile)	0,001
Tumorprominenz (Perzentile)	0,092
Tumor-Papillen-Abstand (Perzentile)	0,569
Tumor-Makula-Abstand (Perzentile)	0,665
extraokulares Wachstum	0,054
Netzhautablösung vor der Therapie	0,002
Tumorspitzen-Dosis (Perzentile)	0,352
Sklerakontaktdosis (Perzentile)	0,204
Irisbeteiligung/Vorderkammereinbruch	0,005
Juxtapapilläre Tumoralage	0,002

Bei der rückwärts und vorwärts Cox-Regressions-Analyse zeigten sich die Tumorbasisgröße, Netzhautablösung vor der Bestrahlung und juxtapapilläre Tumoralage als signifikante Einflussfaktoren auf die Tumorkontrolle (Tab. 12). Die Ziliarkörperinfiltration war hier nicht mehr signifikant (Signifikanz 0,054; 95 % Konfidenzintervall 0,9–4,1). Die Tumorkontrolle bei juxtapapillären Tumoren betrug nach 5 Jahren 83,6 %, bei Tumoren mit einer Netzhautablösung 88,3 % und 86,1 % bei Tumoren mit einer Tumorbasis von 13–23 mm.

Tabelle 12: Ergebnisse der Cox-Regressions-Analyse bezüglich Tumorkontrolle

Variablen	Signifikanz	Relatives Risiko Exp(B)	95,0 % Konfidenzintervall	
			für Exp(B)	
			Untere	Obere
Tumorbasis	0,042	1,5	1,0	2,4
Ziliarkörperinfiltration	0,054	2,0	0,9	4,1
Netzhautablösung	0,022	2,4	1,1	5
Juxtapapilläre Lage	0,008	2,5	1,3	5

5.2.1 Adjuvante Tumorthherapie

Die Rezidivbehandlung bei insgesamt 55 von 894 Patienten bestand aus erneuter ^{106}Ru -Brachytherapie in 34 Fällen, Enukleation in 14 Fällen, TTT in 4 Fällen, Laserkoagulation in 2 Fällen und Protonentherapie bei 3 Patienten.

Bei 3 Patienten erfolgte eine sekundäre ^{106}Ru -Brachytherapie bei fehlender Tumorrogression nach 11 Monaten, fehlender Strahlennarbe nach knapp 6 Monaten und beim Randrezidivrisiko bei exzentrisch gelegenem Applikator nach 3,9 Jahren. Eine Protonentherapie wurde bei 3 Patienten als Rezidivtherapie durchgeführt, bei einem Patienten 8 Monate nach der primären Brachytherapie, bei dem zweiten nach 10 Monaten. Beim dritten Patienten wurde die Protonenbestrahlung nach 4,6 Jahren und nach der bereits erfolgten sekundären ^{106}Ru -Brachytherapie 3 Jahre nach der primären Bestrahlung. Ein Patient wurde 9 Monate nach der primären Therapie einer kombinierten $^{106}\text{Ru}/^{125}\text{Jod}$ -Brachytherapie unterzogen. Ein Patient hat kurz nach Entfernung des Auges wegen eines Rezidivs mit Extraokularwachstum eine Orbitabestrahlung bekommen.

Bei insgesamt 17,6 % der Patienten ($n = 157$) wurde eine sekundäre Lasertherapie durchgeführt, überwiegend um eine sichere Tumorkontrolle zu leisten, z. B. bei exzentrischer Applikatorlage, und seltener zur Behandlung manifester Rezidive. Bei 85 der 157 Patienten wurde eine transpupilläre Thermotherapie und bei 65 eine Laserkoagulation des Tumorrandes bzw. Tumorstestes durchgeführt. Bei 7 Patienten wurden im Verlauf beide Lasertherapien angewandt. Eine Wiederholung der Laserbehandlung war bei 45 Patienten nötig.

Bei 6 Patienten wurde eine Endoresektion im Rahmen einer Vitrektomie bei Glaskörperblutung oder Netzhautablösung ohne Nachweis eines Rezidivs durchgeführt.

5.3 Augenerhalt

Bei 35 (3,9 %) von 894 Patienten wurde nach der ^{106}Ru -Brachytherapie eine sekundäre Enukleation des betroffenen Auges durchgeführt. Die Enukleation fand frühestens nach 2,5 Monaten und spätestens nach 11,9 Jahren statt, im Durchschnitt $2,8 \pm 2,8$ Jahre nach der Erstbehandlung (Tab. 13).

Tabelle 13: Zeitpunkt der durchgeführten Enukleationen

Zeitpunkt der Enukleation	Jahre
Mittelwert	2,8
Median	1,9
Standardabweichung	2,7
Minimum	0,21
Maximum	11,9

Der Grund für die Enukleation waren in 65,7 % ($n = 23$) ein Tumorrezidiv und in 34,3 % ($n = 12$) Komplikationen nach der Bestrahlung. Von den 23 aufgrund eines Tumorrezidivs enukleierten Augen wurden 14 unmittelbar nach Feststellung des Rezidivs entfernt und 9 Augen erst nach erfolglosen weiteren bulbuserhaltenden Therapien mittels Bestrahlung oder Laserkoagulation.

Bei der Kaplan–Meier-Analyse (Abb. 18) betrug der Anteil der enukleierten Augen 4,9 % nach 5 Jahren und 6,3 % nach 10 Jahren. Das entspricht einem Augenerhalt von 95,1 % und 93,7 % für den gleichen Zeitpunkt.

Ergebnisse

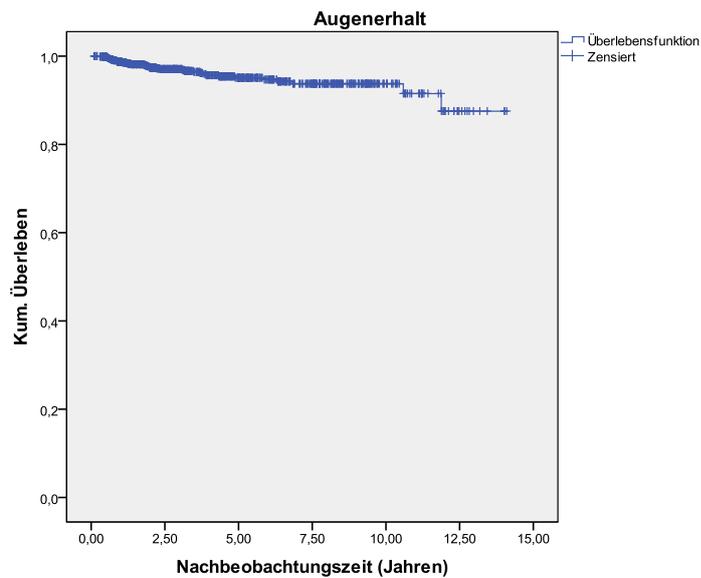


Abbildung 18: Kaplan–Meier-Analyse bezüglich des Augenerhalts

Für die univariate statistische Kaplan–Meier-Analyse mit Log-Rank-Test für die Augenerhalt wurden die folgenden Einflussfaktoren explorativ eingebracht: Alter, Netzhautablösung vor der Behandlung, Ziliarkörperinfiltration, Tumorbasis, Tumorprominenz, Tumor-Papillen-Abstand, Tumor-Makula-Abstand, Tumorspitzen-Dosis, Sklerakontaktdosis, juxtapapilläre Tumorage und extraokulares Wachstum (Tab. 14).

Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei sechs Variablen:

- Netzhautablösung vor der Bestrahlung
- Ziliarkörperinfiltration
- Tumorbasisgröße
- Tumorprominenz
- Extraokulares Wachstum
- Sklerakontaktdosis

Bei der Sklerakontaktdosis war ein steigender Dosiswert mit einer schlechteren Prognose für den Augenerhalt verbunden.

Tabelle 14: Ergebnisse der univariaten Kaplan-Meier-Analyse bezüglich Augenerhalt

Variablen	p-Wert
Alter (Altersgruppen)	0,910
Netzhautablösung vor der Therapie	0,030
Ziliarkörperinfiltration	0,000
Tumorbasis (Perzentile)	0,002
Tumorprominenz (Perzentile)	0,002
Tumor-Papillen-Abstand (Perzentile)	0,704
Tumor-Makula-Abstand (Perzentile)	0,831
extraokulares Wachstum	0,000
Tumorspitzen-Dosis (Perzentile)	0,052
Sklerakontaktdosis (Perzentile)	0,008
Irisbeteiligung/Vorderkammereinbruch	0,001
Juxtapapilläre Tumorage	0,633

Bei der schrittweisen rückwärts und vorwärts durchgeführten Cox-Regressions-Analyse zeigten sich das Extraokularwachstum und die Sklerakontaktdosis als wesentlich signifikante Einflussfaktoren auf den Augenerhalt (Tab. 15).

Tabelle 15: Ergebnisse der Cox-Regression-Analyse bezüglich Augenerhalt

Variablen	Signifikanz	Relatives Risiko Exp(B)	95,0 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Untere	Obere
			Extraokularwachstum	0,002
Sklerakontaktdosis	0,006	2,5	1,3	4,9

Von insgesamt 28 Patienten mit EOW wurde bei 5 eine Enukleation durchgeführt, bei 4 davon aufgrund eines Rezidivs und bei 1 Patienten bei Sekundärkomplikationen nach der Bestrahlung.

5.4 Metastasierung

Bei 102 Patienten (11,4 %) traten Metastasen auf. Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasenentwicklung betrug in 5 Jahren 12,5 %, in 10 Jahren 18,5 % (Abb. 19).

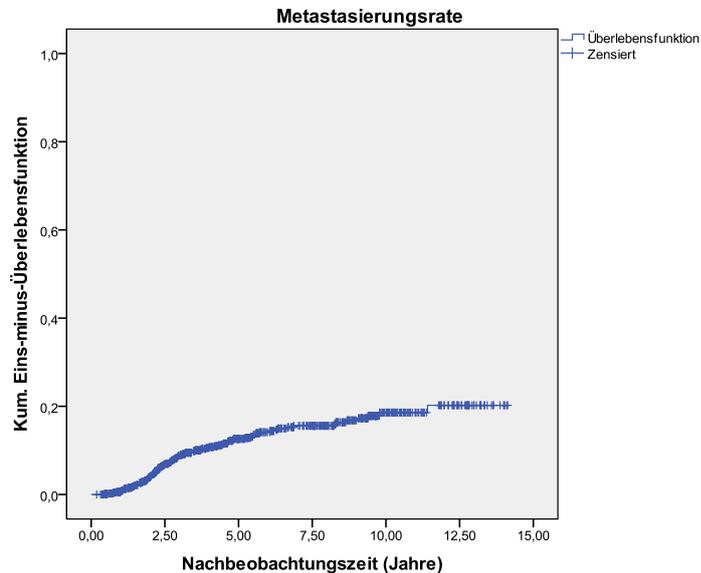


Abbildung 19: Kaplan–Meier-Analyse: Warscheinlichkeit der Metastasenentwicklung

Metastasen traten frühestens nach 5 Monaten, spätestens nach 11,4 Jahren auf, im Mittel bei $3,3 \pm 2,2$ Jahren (Median 2,5 J.) (Tab. 16).

Tabelle 16: Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen

Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen	Jahre
Mittelwert	3,3
Median	2,5
Standardabweichung	2,2
Minimum	0,44
Maximum	11,4

Bei der Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die Aderhautmelanometastasen wurden folgende Einflussfaktoren eingebracht: Ziliarkörperinfiltration, lokales Tumorrezidiv, Tumorprominenz, Tumorbasis, Tumor-Papillen-Abstand, Tumor-Makula-Abstand, Alter, Extraokularwachstum,

Ergebnisse

Netzhautablösung vor der Bestrahlung, juxtapapilläre Tumorumlage, Irisbeteiligung/Vorderkammereinbruch (Tab. 17).

Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei fünf Variablen:

- Tumorprominenz
- Netzhautablösung vor der Bestrahlung
- Ziliarkörperinfiltration
- Tumorbasisgröße
- Lokales Tumorrezidiv

Tabelle 17: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse bezüglich der Metastasierung

Variablen	p-Wert
Alter (Altersgruppen)	0,118
Ziliarkörperinfiltration	0,004
Tumorbasisgröße (Perzentile)	0,000
Tumorprominenz (Perzentile)	0,002
Tumor-Papillen-Abstand (Perzentile)	0,812
Tumor-Makula-Abstand (Perzentile)	0,298
Lokales Tumorrezidiv	0,001
Netzhautablösung vor der Therapie	0,000
Irisbeteiligung/Vorderkammereinbruch	0,612
Extraokulares Wachstum	0,146
Juxtapapilläre Tumorumlage	0,944

Bei der rückwärts und vorwärts gerechneten Cox-Regressions-Analyse erwiesen sich die Tumorbasisgröße, die Ziliarkörperinfiltration und lokales Rezidiv als signifikante Einflussfaktoren auf die Metastasierung (Tab. 18).

Tabelle 18: Ergebnisse der Cox-Regressions-Analyse bezüglich der Metastasierung

Variablen	Signifikanz	Relatives Risiko Exp(B)	95,0 % Konfidenzintervall	
			für Exp(B)	
			Untere	Obere
Tumorbasisgröße	0,010	1,4	1,1	1,9
Netzhautablösung	0,001	2,3	1,4	3,8
Rezidive	0,024	1,9	1,1	3,7

5.5 Überleben

Bei der Überlebensanalyse wurden das Gesamtüberleben und das tumorbezogene Überleben unterschieden. Bei dem tumorbezogenen Überleben wurden Todesfälle anderer und unbekannter Ursache ausgeschlossen. Nach 5 Jahren betrug das gesamte bzw. das tumorbezogene Überleben 90,8 % bzw. 94,9 %, nach 10 Jahren 84,1 % bzw. 90,8 % (Abb. 20–21). Es wurden hier keine Risikofaktoren definiert. Auf eine uni- und multivariate Analyse wurde hier verzichtet.

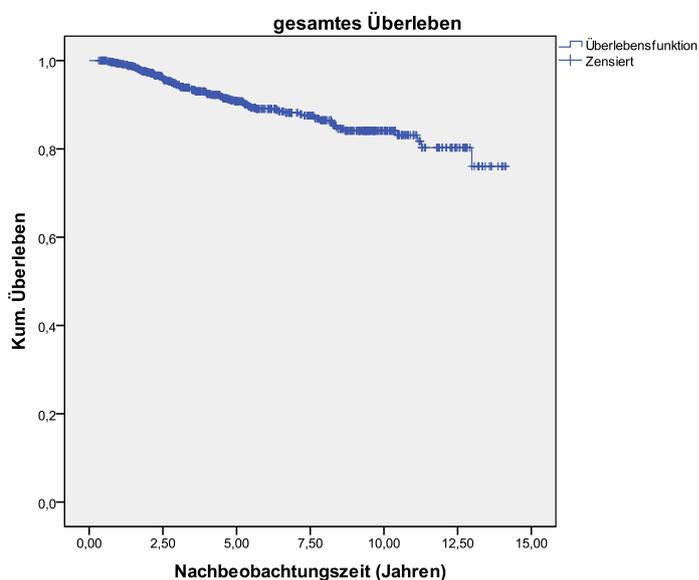


Abbildung 20: Gesamtes Überleben bei AHMM

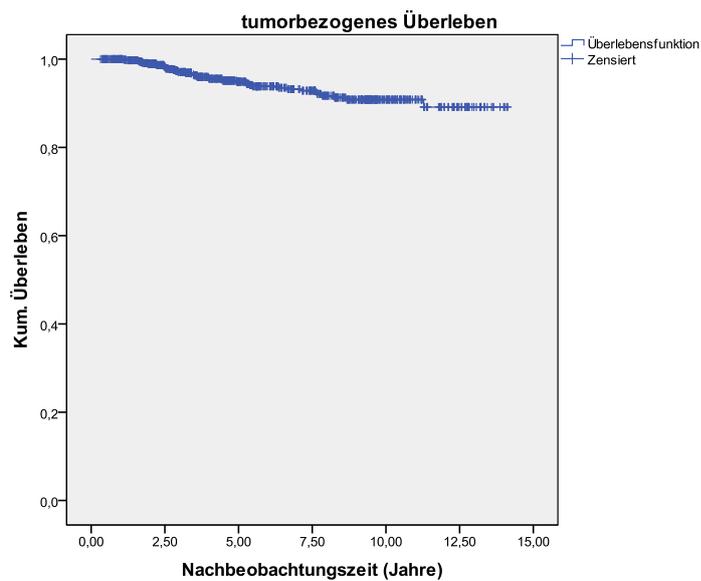


Abbildung 21: Tumorbezogenes Überleben

5.6 Komplikationen nach der Behandlung

Die Häufigkeiten der therapiebezogenen Komplikationen sind in der Tabelle 19 zusammengefasst. Eine Netzhautablösung persistierte bzw. entwickelte sich neu bei 38,2 % der Patienten, Rubeosis iridis bei 11 %, Katarakt bei 61 %, Sekundärglaukom bei 10,3 %, Strahlenretinopathie bei 43,3 % und eine Strahlenneuropathie bei 35,9 % der Patienten. Von 87 Patienten mit neu entwickeltem Glaukom hatten 32,2 % ($n = 28$) eine Rubeosis iridis.

Ergebnisse

Tabelle 19: Häufigkeit der therapiebezogenen Komplikationen

		N	Prozent	gültige Prozente
NH-Ablösung				
Gültig	nein	548	61,3	61,8
	ja	339	37,9	38,2
	Gesamt	887	99,2	100,0
Fehlend		7	0,8	
Gesamt		894	100,0	
Rubeosis iridis				
Gültig	nein	795	88,9	89,0
	ja	98	11,0	11,0
	Gesamt	893	99,9	100,0
Fehlend		1	0,1	
Gesamt		894	100,0	
Katarakt				
Gültig	nein	220	24,6	39,0
	ja	344	38,5	61,0
	Gesamt	564	63,1	100,0
Fehlend		330	36,9	
Gesamt		894	100,0	
Sekundärglaukom				
Gültig	nein	756	84,6	89,7
	ja	87	9,7	10,3
	Gesamt	843	94,3	100,0
Fehlend		51	5,7	
Gesamt		894	100,0	

Ergebnisse

		N	Prozent	gültige Prozente
Strahlenretinopathie				
Gültig	nein	506	56,6	56,7
	ja	387	43,3	43,3
	Gesamt	893	99,9	100,0
Fehlend		1	0,1	
Gesamt		894	100,0	
Strahlenneuropathie				
Gültig	nein	572	64,0	64,1
	ja	321	35,9	35,9
	Gesamt	893	99,9	100,0
Fehlend		1	0,1	
Gesamt		894	100,0	

Die Häufigkeiten der therapiebezogenen Komplikationen mit Berücksichtigung der in die Auswertung nicht einbezogenen Fälle (gültige Prozente) sind in der Abbildung 22 dargestellt.

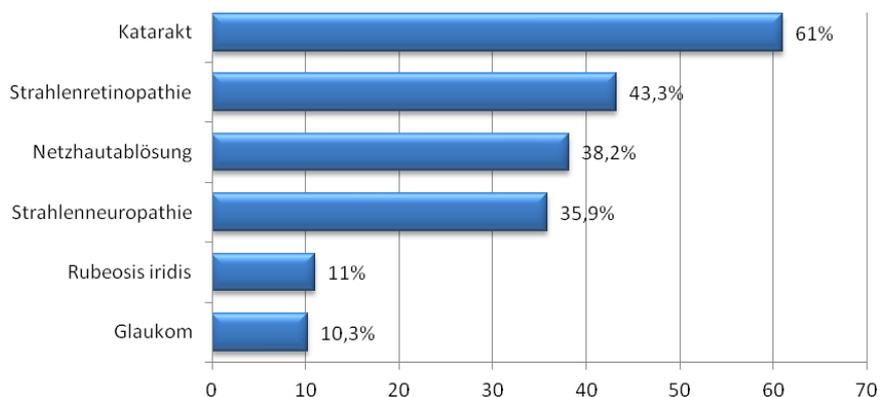


Abbildung 22: Die Häufigkeiten der therapiebezogenen Komplikationen (gültige Prozente)

Bei 61 % der Patienten ($n = 344$) entwickelte sich eine Katarakt. Die pseudophaken/aphaken Augen und Augen mit einer Katarakt vor der Behandlung ($n = 330$) wurden in diese Auswertung nicht einbezogen. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Katarakt nach der Behandlung beträgt laut der Kaplan–Meier-Analyse 63,6 % in 5 Jahren, 90,6 % in 10 Jahren (Abb. 23). Der

Ergebnisse

Log-Rank-Test (Mantel–Cox) zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit der Kataraktentwicklung in Augen mit Ziliarkörperinfiltration ($p = 0,000$) (Abb. 24).

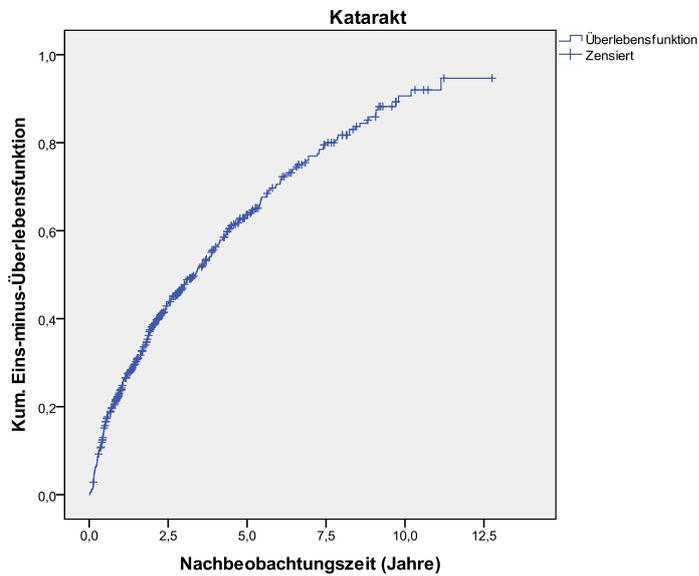


Abbildung 23: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Katarakt nach der Behandlung

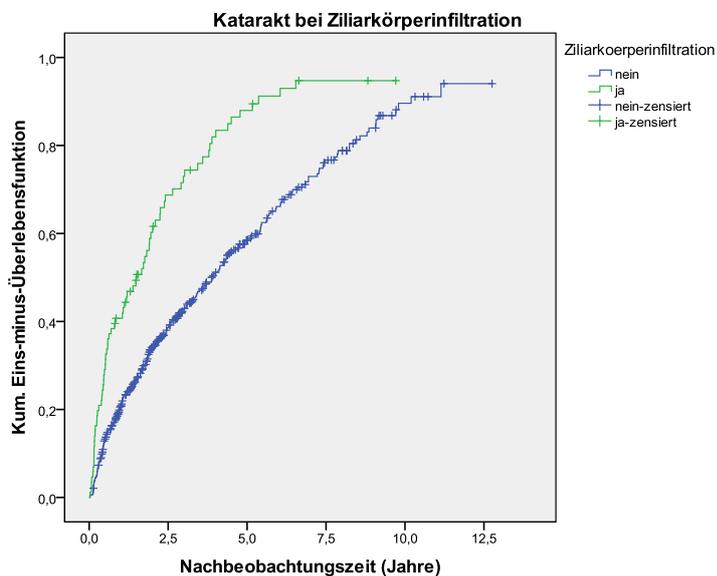


Abbildung 24: Wahrscheinlichkeit einer Kataraktentwicklung in Augen mit/ohne Ziliarkörperinfiltration

Eine Strahlenretinopathie trat bei 43,3 % der Patienten ($n = 387$) auf. Die Wahrscheinlichkeit einer Strahlenretinopathie nach 5 und 10 Jahren betrug 54,8 % bzw. 69,5 % (Abb. 25).

Ergebnisse

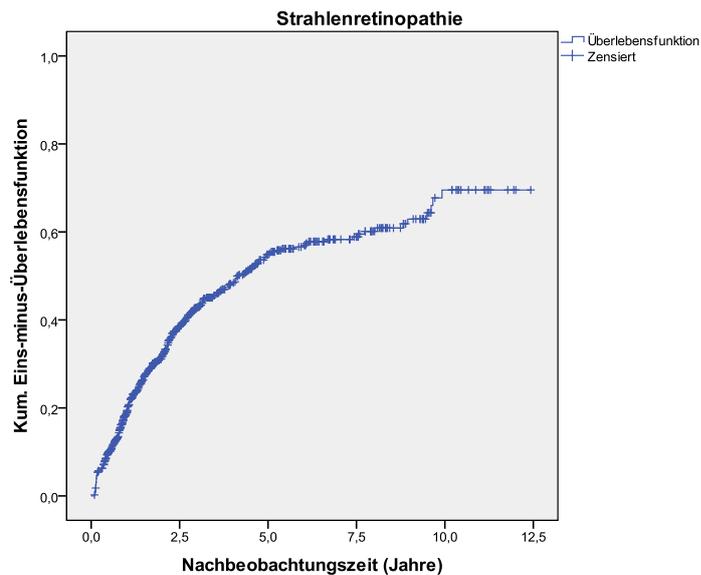


Abbildung 25: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit einer Strahlenretinopathie nach der Behandlung

Bei 35,9 % der Patienten ($n = 321$) zeigte sich eine Strahlenneuropathie. Die Wahrscheinlichkeit einer Strahlenneuropathie nach 5 und 10 Jahren lag bei 44,4 % bzw. 55,5 % (Abb. 26).

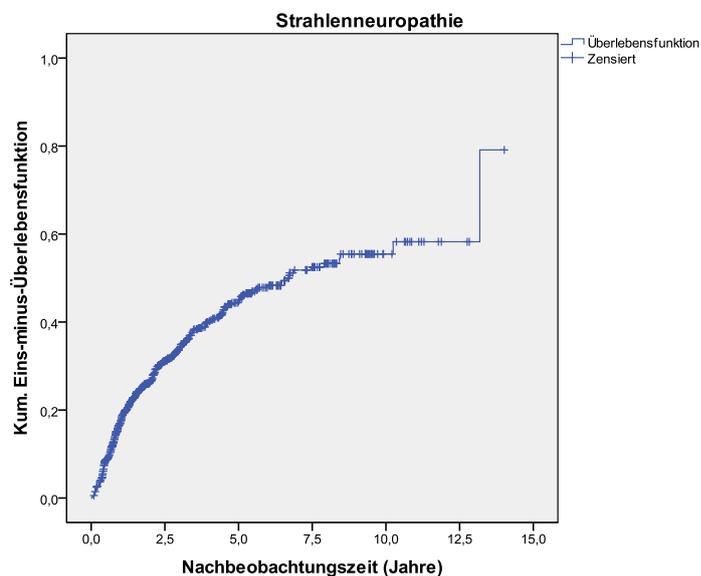


Abbildung 26: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit einer Strahlenneuropathie nach der Behandlung

Ergebnisse

In 10,3 % der Fälle ($n = 87$) kam es zu einem Sekundärglaukom. Die Wahrscheinlichkeit eines Sekundärglaukoms nach 5 und 10 Jahren betrug 12,4 % bzw. 19,1 % (Abb. 27). Patienten mit einem bereits vor der Behandlung vorhandenem Glaukom ($n = 51$) wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

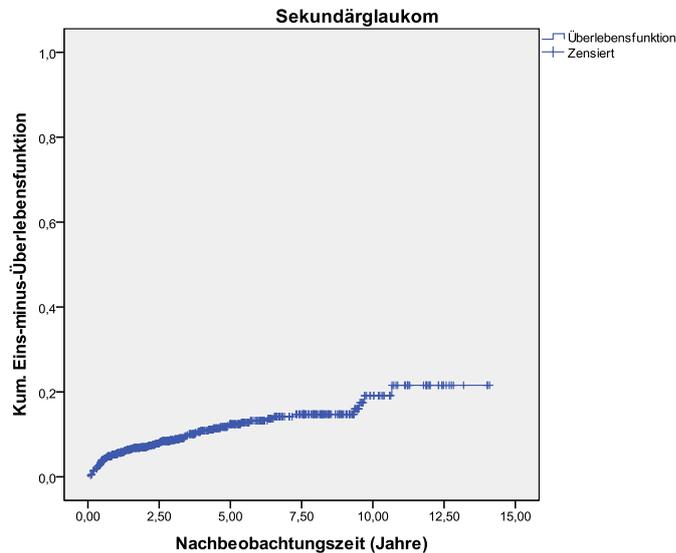


Abbildung 27: Kaplan–Maier-Analyse: Wahrscheinlichkeit eines Sekundärglaukoms nach der Behandlung

Insgesamt 11 % der Patienten ($n = 98$) entwickelten eine Rubeosis iridis. Die Wahrscheinlichkeit einer Rubeosientwicklung nach 5 bzw. 10 Jahren lag bei 13,2 % bzw. 14,7 % (Abb. 28).

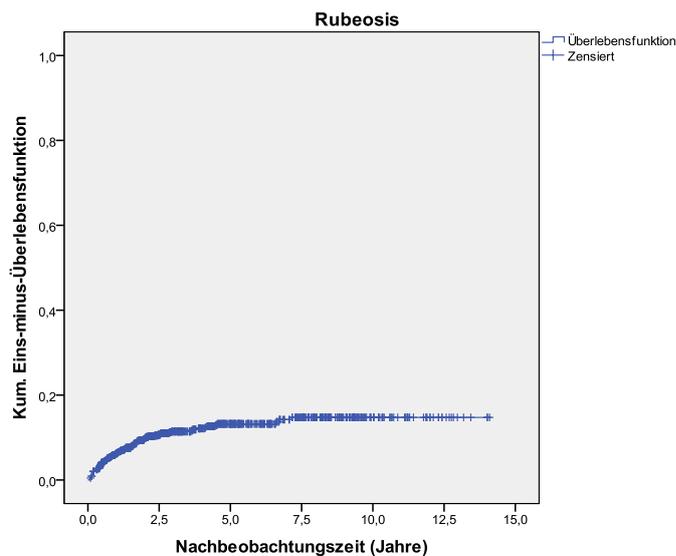


Abbildung 28: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Rubeosis iridis nach der Behandlung

Bei anfangs 49,4 % der Patienten mit Ablatio retinae bildete sich ein Teil der Netzhautablösungen zurück, bei einem anderem Teil der Patienten entstanden sie neu, so dass insgesamt 38,2 % der Patienten ($n = 339$) eine persistierende Netzhautablösung nach der Behandlung zeigten. Die Kaplan–Meier-Analyse wurde hier nicht durchgeführt.

5.7 Komplikationsbezogene Nachbehandlung

Insgesamt 41,4 % ($n = 370$) der Patienten wurden wegen Komplikationen und Tumorrezidiven bzw. zur Erlangung einer sicheren Tumorkontrolle nachbehandelt. Die Rezidivbehandlung wurde im Kapitel 4.2.1 bereits erwähnt.

In der Abbildung 29 werden die wichtigsten komplikationsbezogenen Nachbehandlungen dargestellt. Bei 7,3 % der Patienten ($n = 65$) erfolgte eine Pars-plana-Vitrektomie (ppV). Bei 17 Patienten (1,9 %) wurde eine mehrfache ppV durchgeführt. In 6,2 % der Fälle ($n = 55$) wurde die Netzhaut wegen einer Strahlenretinopathie bzw. Rubeosis iridis mit einer Laserkoagulation behandelt. 3,5 % der Patienten ($n = 31$) wurden mit Kryokoagulation behandelt.

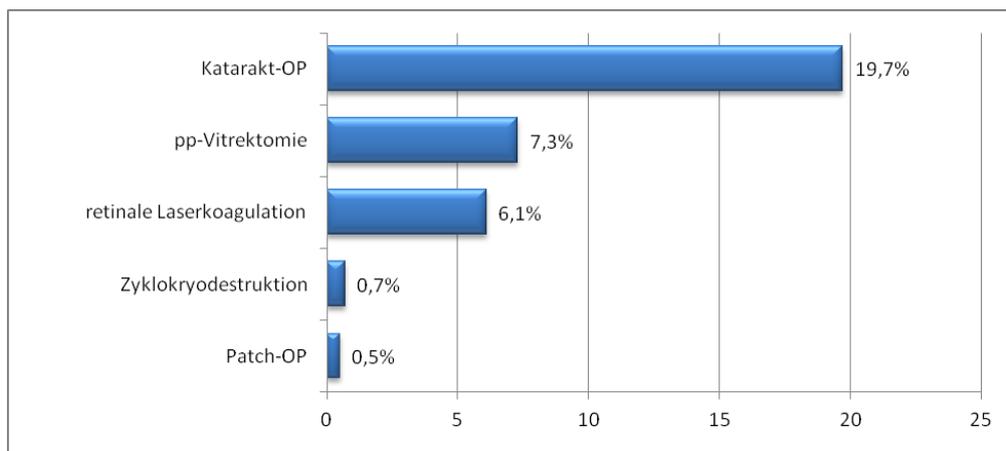


Abbildung 29: Die Häufigkeiten der komplikationsbezogenen Therapien (gültige Prozente)

Bei insgesamt 19,7 % ($n = 166$) der phaken Patienten ($n = 842$) war eine Katarakt-Operation nötig. Die Wahrscheinlichkeit einer Katarakt-Operation 5 und 10 Jahre nach der Bestrahlung lag bei 25,1 % bzw. 34 % (Abb. 30).

Ergebnisse

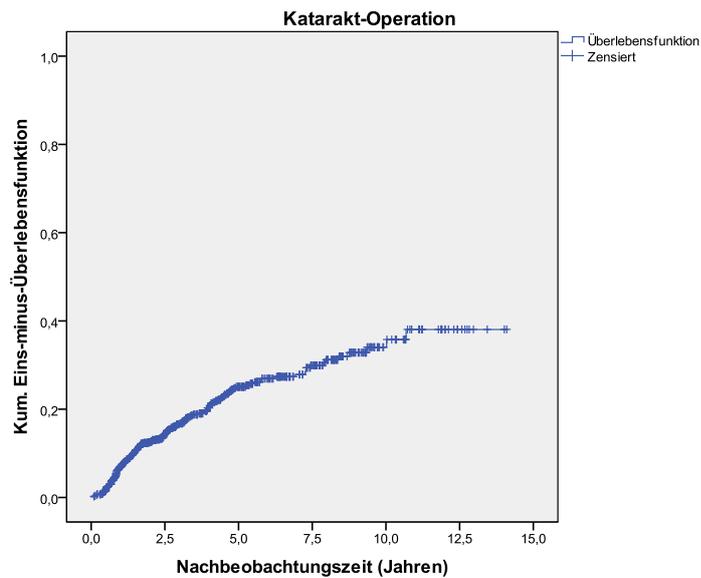


Abbildung 30: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit einer Katarakt-Operation

Bei 5 (0,6 %) Patienten war eine Patch-Aufnahme bei Skleranekrose notwendig, davon bei 2 Patienten zweimal. Drei dieser Patienten hatten eine Ziliarkörperinfiltration und zwei posterior liegende Tumoren, ein Patient zeigte ein EOW. Die Sklerakontaktdosis bei diesen fünf Patienten betrug im Durchschnitt 1000 Gy (570–1700 Gy). Bei zwei Patienten war eine Applikatorverlagerung nötig. Wenn die Sklerakontaktdosis bei Verlagerung addiert werden konnte (vereinfacht), hatte ein Auge insgesamt eine Dosis von 1700 Gy an der Sklera bekommen können und das andere 1520 Gy.

Bei manchen Patienten wurden im Verlauf mehrere der o. g. Therapien durchgeführt.

6. Diskussion

Diese Arbeit beschreibt 894 Augen von 894 Patienten mit uvealem Melanom und ist zu diesem Zeitpunkt die größte retrospektive Studie hinsichtlich Gesamtüberleben, Tumorkontrolle, Augenerhalt und Metastasierung nach ^{106}Ru -Brachytherapie. Darüber hinaus werden die Nebenwirkungen und Komplikationen dieser Behandlung ausgewertet.

Die Follow-up-Daten bezüglich der untersuchten Parameter ermöglichten eine substantielle statistische Auswertung. Zu den Schwachpunkten der Arbeit gehören das retrospektive Design der Studie und die relativ kurze Nachbeobachtungszeit bei einem Teil der Patienten. Eine histologische Klassifizierung des Tumors sowie zytogenetische Parameter konnten nicht in die Analyse einbezogen werden, da bei den meisten Patienten – wie dies zum Studienzeitpunkt üblich war – die Diagnose des Aderhautmelanoms rein klinisch gestellt wurde. Nur bei 14 Patienten wurde eine histologische Diagnosesicherung angestrebt und durchgeführt. Wegen der retrospektiven Datenerfassung aus den Patientenakten war es nicht möglich, das genaue Ausmaß der Netzhautablösung oder den Linsenstatus vor und nach der Behandlung zu erheben sowie die Ausprägung der Strahlenretinopathie und -neuropathie. Die funktionellen Ergebnisse (Sehschärfe) nach der ^{106}Ru -Brachytherapie waren nicht das Ziel dieser Arbeit; sie sind vielmehr Gegenstand einer separaten Arbeit.

In der Literatur ist die Inzidenz eines Aderhautmelanoms bei Männern höher (5,7 vs. 4,4 Fälle/pro 1.000.000 Personen und Jahr) als bei Frauen [5] [1] [6]. Die Geschlechterverteilung in unserer Studie zeigte einen etwas größeren Frauenanteil (43,2 % vs. 56,8 %). Das ist möglicherweise dadurch bedingt, dass sich Frauen aus psychoemotionalen und kosmetischen Gründen auch bei einem prognostisch ungünstigeren Tumorbefund dennoch eher für eine bulbuserhaltende Therapie entscheiden als Männer. Dieser Aspekt wurde jedoch nicht weiter untersucht. Das durchschnittliche Alter von 61 Jahren unserer Patientengruppe war etwas geringer als in epidemiologischen Studien über Aderhautmelanominzidenzen [1] [3] [4].

6.1 Tumorkontrolle

Ein erneutes Tumorwachstum nach einer Bestrahlung wird als Therapieversagen gewertet. Üblicherweise wird dabei der Begriff Lokalrezidiv verwendet. Mangelnde Tumorkontrolle zeigt sich in diesem Kontext auch als fehlende Regression nach Brachytherapie oder als Tumorprogression nicht adäquat bestrahlter Randbereiche oder initial subklinischer Tumorausläufer.

In mehreren Studien wurde nahegelegt, dass Lokalrezidive das Überleben negativ beeinflussen [116]. Studien über ^{60}Co -Brachytherapie zeigten eine 5-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit Lokalrezidiv von 58 % im Vergleich zu 82–87 % bei Patienten mit nachgewiesener lokaler Tumorkontrolle [112, 117]. Wir bestätigten diesen Effekt bezüglich der Metastasierung sowohl in der univariaten Analyse (Log-Rank-Test; $p=0,001$), als auch in der multivariate Analyse (Cox Regression) mit einem relativem Risiko von 1,9 (Tab. 19).

Die COMS-Studie hat die Kriterien für Tumorrezidive als eine Zunahme der Tumorprominenz von mehr als 15 % und eine Zunahme der Tumorbreite mehr als 250 μm definiert [116]. Andere Autoren definierten ein Rezidiv erst, wenn sonographisch eine Tumorgößenzunahme von mindestens 2 mm gemessen wird [118]. In unserem Patientenkollektiv war die Rezidivdefinition nicht festgeschrieben. Ein Rezidiv wurde jedoch bei jeder signifikanten Größenzunahme durch einen Tumorspezialisten der Augenklinik diagnostiziert und dokumentiert. In 3 Fällen wurde eine zweite ^{106}Ru -Brachytherapie ohne Nachweis einer Tumorprogression durchgeführt, und zwar zur Konsolidierung des Tumors bei fehlender Tumorregression nach 11 Monaten, bei fehlender Strahlennarbe nach knapp 6 Monaten und zur Antizipation eines Randrezidivs bei exzentrisch gelegenen Applikator nach 3,9 Jahren.

In unserer Studie betrug die 5- und 10-Jahres-Tumorkontrollrate nach Kaplan–Meier-Analyse 91,8 und 90,9 %, damit betrug die lokale- Rezidivrate nach 5 Jahren 8,2 % und nach 10 Jahren 9,1 %. Diese Ergebnisse sind den Ergebnissen der anderen Studien ähnlich (Tab. 21).

Damato et al. berichteten über eine exzellente Tumorkontrollrate von 98 % nach 5 Jahren [119]. Diese ist sicherlich mit sehr strenger Selektion der Patienten für ^{106}Ru -Brachytherapie zu erklären (die Tumorprominenz betrug hier im Durchschnitt 3,2 mm, die Tumorbasis 10,6 mm). Rouberol et al. in ihrer Studie über ^{106}Ru -Brachytherapie erklärten die höhere Rezidivrate von 21,7 % und 24,3 % nach 5 und 10 Jahren (Tumorkontrolle entsprechend 78,3 und 75,7 %) durch den größeren Anteil von Tumoren mit T3-Stadium (größte Tumorbasis > 15 mm, Tumorprominenz > 5 mm) [118]. Quivey et al. untersuchten 239 Patienten nach ^{125}Jod -Brachytherapie und zeigten eine Tumorkontrollrate von 82 % nach 5 Jahren [120]. Die COMS-Studie, in der ^{125}Jod -Applikatoren verwendet wurden, ergab eine im Vergleich zu unserer Studie etwas höhere Rezidivrate von 10,3 % nach 5 Jahren [116], in dieser Studie war fast die Hälfte aller behandelten Tumore aus der Gruppe T3 nach TNM-Klassifikation. Shields et al. [121] berichteten über Rezidive bei nur 30 von 1,019 Patienten (3 %) nach Brachytherapie mit überwiegend ^{125}Jod , daneben auch ^{60}Co - und ^{106}Ru -Applikatoren. Bei ^{60}Co -Applikatoren fanden Vrabec et al. dagegen in 16 % Rezidive (70 von 445 Patienten) und Karlsson et al. berichteten über eine 5-Jahres Rezidivrate von 12 % nach ^{60}Co -Brachytherapie [117].

In einigen Studien wurde über eine höhere Rezidivrate nach ^{106}Ru -Brachytherapie im Vergleich zur Helium-Ionen-Bestrahlung oder Protonenbestrahlung berichtet [121] [122] [123]. Die 5-Jahres-Rezidivrate betrug dabei 5,3 % nach Helium-Ionen-Bestrahlung [124] und nur 3 % nach Protonenbestrahlung [121] [123].

Als problematisch erweist sich die Applikatortherapie insbesondere bei juxtapapillären Tumoren bei denen die Positionierung des ^{125}Jod -Applikators, aber auch der ^{106}Ru -Applikatoren technisch schwierig ist [125]. Diese beweist auch unsere Studie, das relative Risiko eines Rezidivs beträgt in diesen Fällen 2,5 (Signifikanz 0,08; 95 % KI 1,3–5,0). Im Vergleich dazu wird z. B. bei der Teletherapie [123] der Tumor auf einfache Weise komplett mit dem Strahlenfeld erfasst. Allerdings muss bei beiden Verfahren eine ggf. visuskompromittierende Sehnervenbestrahlung in Kauf genommen werden. Tabandeh et al. berichteten über nur 1,7 % Rezidive nach ^{125}Jod -Brachytherapie nach im Mittel 3,1 Jahren Nachbeobachtungszeit (2 Patienten von 117). Dabei haben die Autoren die Rezidivrate durch genauere Applikatorpositionierung mittels intraoperativer Ultraschallkontrolle minimiert [126], die Studie untersuchte aber nur mittelgroße Tumore und verfügte auch nur über eine relativ kurze Nachbeobachtungszeit.

Eine Kaplan–Meier-Analyse der drei Behandlungsmethoden ^{106}Ru , ^{125}Jod und Protonen durch Wilson et al. zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Tumorkontrolle [122], jedoch erschien im Chi-Quadrat-Test, der den Vergleich im früherem Verlauf ermöglicht, wo noch nicht viele Fälle zensiert sind, die ^{106}Ru -Brachytherapie als nachteilig. In dieser Studie waren allerdings mit ^{106}Ru -Applikatoren auch Tumoren mit einer Prominenz größer als 6 mm bestrahlt worden (im Durchschnitt $4,2 \pm 1,5$ mm, 1,4mm–9,8mm).

In unserer Untersuchung traten Rezidive in der Regel im Durchschnitt nach $1,7 \pm 1,5$ Jahren auf (Median 1,2 J., 0,4–7,1 J.). In Übereinstimmung zu unseren Befunden beschreiben Quivey et al. in einer Studie mit 150 Patienten Rezidive nach ^{125}Jod -Brachytherapie ebenfalls nach 1,7 Jahren (Range 0,3–3,3 J.) [125]. Im Gegensatz dazu traten in der ^{106}Ru -Studie von Rouberol et al. die meisten Rezidive innerhalb von 4 Jahren (Range 0,4–4,5 J.) nach Bestrahlung auf [118]. Auch Wilson et al. berichteten in einer retrospektiven Vergleichsstudie über ^{106}Ru , ^{125}Jod und Protonen über einen späteren Zeitpunkt des Rezidivauftritts von im Durchschnitt 30,3 Monaten (Range 0,2–3,9 J.), wobei die Rezidive der ^{106}Ru -Gruppe erst nach $39 \pm 22,3$ Monaten (0,4–4,9 J.) auftraten [122]. Es wurde sogar ein Rezidiv nach 14 Jahren Nachbeobachtungszeit beschrieben [127]. Dies legt nahe, dass die Nachsorge bezüglich Tumorkontrolle langjährig erfolgen soll.

In unserer Studie konnten wir für die Rezidive folgende Faktoren bei der univariaten Analyse mit hoher Signifikanz identifizieren: Netzhautablösung vor der Bestrahlung, Ziliarkörperinfiltration, Tumorbasis, Irisbeteiligung bzw. Vorderkammereinbruch und juxtapapilläre Lage des Tumors. Bei multivariater Analyse waren die Ziliarkörperinfiltration und Iris-/VK-Beteiligung jedoch nicht mehr signifikant.

In der Literatur zeigten sich als Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv eine große Tumorbasis, eine ZK-Infiltration, größere Prominenz, ein extraokulares Tumorwachstum sowie ein Durchbruch durch die Bruchmembran [117] [118] [128] [129]. Interessanterweise war auch in der Vergleichsstudie von ^{106}Ru , ^{125}Jod und Protonen die Tumorbasisgröße als Risikofaktor wichtiger als die Tumorprominenz [122].

Die univariate Analyse von Quivey und Mitarbeitern [125] zeigte die Tumorbasis, Lokalisation nah zum Sehnerv und eine niedrigere Dosis an der Tumorspitze und Tumorbasis als Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv nach ^{125}Jod -Brachytherapie. Die multivariate Analyse konnte ebenfalls die Tumorbasisgröße, die Tumorspitzendosis und die Sklerakontaktdosis als Risikofaktoren identifizieren. In einer weiteren Studie von Quivey et al. [120] mit 239 Patienten waren die Risikofaktoren wiederum eine größere Tumorbasis und die Lage des Tumors in der Nähe zur Fovea. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen der COMS-Studie: Risikofaktoren bei univariater Analyse waren Tumorprominenz und Tumorbasis, Netzhautablösung und eine niedrigere Dosis an der Tumorspitze. Höheres Alter, schlechterer Visus und nähere Lage zu Fovea waren nur grenzwertig signifikant ($p < 0,10$). In multivariater Analyse zeigten sich Alter, nähere Lage zu Fovea und Tumorprominenz als Risikofaktoren für Rezidive nach 5 Jahren [116].

Bei juxtapapillären Tumoren ist die Positionierung des Applikators sehr erschwert. Außerdem ist eine Abkipfung des Applikators vom Auge nicht ausgeschlossen. Dadurch wird die therapeutische Dosis am Sehnervenebene nicht erreicht, was eine erhöhte Rezidivrate verursacht im Vergleich z. B. zur Helium-Ionen-Bestrahlung oder Protonenbestrahlung, wo der Tumor komplett mit dem Strahlenfeld erfasst wird [123]. Die juxtapapilläre Lage war gemeinsam mit Tumorbasis ein Risikofaktor in der Studie über ^{60}Co -Applikatoren [117]. Zusammengefasst erweist sich im Fall einer juxtapapillären Lage des Tumors die Brachytherapie als nachteilig im Vergleich zur Teletherapie.

Die Netzhautablösung wurde in unserer Studie als Prognosefaktor für die Tumorkontrolle identifiziert, wobei nur wenige Studien darüber berichten [116]. In der Literatur wurde jedoch beschrieben, dass die Tumorgröße der einzige signifikante prädisponierende Faktor für die Netzhautablösung ist [130].

Da die Rezidive die Metastasierung fördern und dadurch das Überleben negativ beeinflussen, hat In diesem Zusammenhang die möglichst exzellente Tumorkontrolle bei der Behandlung des Aderhautmelanoms die größte Priorität. Diese sollte durch adäquate Dosisanpassung an der Tumorspitze und Sklera, korrekte Applikatorlage sowie akkurate Patientenselektion erreicht werden. So sind die Patienten mit großen Tumoren mit einer Prominenz von mehr als 5 mm oder mit juxtapapillärer Lage des Tumors für die ^{106}Ru -Brachytherapie eher nicht geeignet.

6.1.1 Adjuvante Tumorthherapie

Die transpupilläre Therapie ist die häufigste adjuvante Therapieoption, die eine bessere Tumorkontrolle ermöglicht [90] [113], z. B. bei exzentrischer Applikatorlage [119]. In der vorgelegten Arbeit wurde bei 17,6 % der Patienten ($n = 157$) im Verlauf eine Laserbehandlung (TTT in 85 Fällen, Laserkoagulation des Tumors in 65 Fällen, beide Therapien bei 7) durchgeführt, jedoch wurde hier nicht unterschieden zwischen Lasertherapie am Tumorrand oder TTT des Tumors. Eine Wiederholung der Behandlung war bei 45 Patienten nötig.

Trotz eines Lokalrezidivs ist unter Umständen eine weitere bulbuserhaltende Therapie möglich. So wurde in unserem Patientenkollektiv nur bei 14 von 55 Patienten mit Rezidiven eine Eukleation durchgeführt, die restlichen Patienten wurden erneut bestrahlt (34 Patienten mit ^{106}Ru -Brachytherapie und 3 mit Protonen) oder mit Laser behandelt (6 Patienten).

6.2 Augenerhalt

Die Eukleationsrate in unserem Patientenkollektiv betrug 4,9 % nach 5 Jahren und 6,3 % nach 10 Jahren (Augenerhalt entsprechend 95,1 % und 93,7 %). In anderen großen Studien über ^{106}Ru -Brachytherapie (Tab. 21) betrug der Augenerhalt nach 5 Jahren 82–83,2 % [118] [127] und 80,8 % nach 10 Jahren [118]. In der COMS-Studie waren nach ^{125}Jod -Brachytherapie [128, 142] entsprechend 85 und 87,5 % und nach Helium-Ionen 82,8 und 77,6 % [135]. Nach Protonenbestrahlung lag der Augenerhalt bei 91 % nach 5 Jahren und bei 88–89 % nach 10 Jahren [143] [141].

Die Eukleation wurde im Durchschnitt $2,8 \pm 2,8$ Jahre (Median 1,9 Jahre, 2,5 Monate bis 11,9 Jahre) nach der Bestrahlung durchgeführt. In der Literatur wurde berichtet, dass die Eukleation meistens innerhalb des ersten Jahres nach der Bestrahlung nötig erschien [131]. In der Serie von Shields et al. [121] erfolgte die Eukleation zum größten Teil innerhalb von 29 Monaten nach der Therapie und überwiegend nach ^{60}Co -Bestrahlung.

Der Grund für eine Eukleation war in 65,7 % ($n = 23$) ein Rezidiv und in 34,3 % ($n = 12$) waren es Komplikationen nach der Bestrahlung. Vergleichbar dazu war bei Bergmann et al. die Ursache für eine Eukleation in 74,5 % eine unzureichende Tumorregression oder erneutes Tumorwachstum und in 19,8 % Strahlenkomplikationen wie Sekundärglaukom und Visusverlust [127].

Auch in weiteren Studien waren Rezidive die führende Ursache für die Eukleation nach Brachytherapie, die zweitwichtigste Ursache war das neovaskuläres Glaukom [118]. Bei Shields et al. wurden nach Brachytherapie mit ^{125}Jod , ^{106}Ru und ^{60}Co 15 Augen enukleiert (6 % der Fälle) [121], davon 51 % wegen erneuten Tumorwachstum, 31 % bei Neovaskularisationsglaukom, 8 % auf Wunsch des Patienten, 7 % bei Skleranekrose und bei jeweils einem Patienten wegen schmerzhafter bullöser Keratopathie oder hämolytischem Glaukom. Bei Lommatzsch erfolgte die Eukleation wegen eines erneuten Tumorwachstums bei 54 (84,4%) von insgesamt 64 Eukleationen, und nur bei 10 Patienten (15,6 %) wegen radiogener Komplikationen [131].

Die Risikofaktoren für den Augenerhalt bei der univariaten Analyse waren: Tumorbasis, Tumorprominenz, Netzhautablösung vor der Bestrahlung, Ziliarkörperinfiltration, extraokulares Wachstum (EOW), hohe Sklerakontaktdosis und Irisbeteiligung bzw. VK-Einbruch. Bei der multivariaten Analyse waren das EOW und die höhere Sklerakontaktdosis Risikofaktoren. Dabei wurde bei 4 von 5 Patienten mit EOW das Auge wegen eines Rezidivs entfernt.

Bergman et al. zeigten in Ihrer Arbeit, dass der einzige signifikante prädisponierende Faktor in der multivariaten Analyse für eine Eukleation die Tumorgöße war. Die univariate Analyse in dieser Studie zeigte Tumorgöße, Skleradosis und Tumorspitzendosis als prädisponierende Faktoren für die Eukleation [127].

Char et al. berichteten [124] nach Heliumionen-Bestrahlung eine Eukleationsrate nach 5 und 10 Jahren von 17,2 und 22,4 %. Eukleationsursache waren überwiegend Komplikationen im vorderen Augenabschnitt. 76 % der Eukleationen erfolgten wegen neovaskuläres Glaukoms oder Hornhautproblemen, 11 % aufgrund eines Lokalrezidivs und 13 bei Schmerzen bzw. auf Wunsch des Patienten.

Gragoudas et al. berichteten über 91 und 88 % Augenerhalt 5 und 10 Jahre nach Protonentherapie von Aderhautmelanomen. Eukleationen erfolgten überwiegend bei neovaskulärem Glaukom (46 %), weiterhin bei blindem, nicht komfortablem Auge (31 %) und Lokalrezidiv (23 %), Risikofaktoren für die Eukleation waren Tumorprominenz, zentrale Lage des Tumors, Tumorbasisgröße, höherer Pigmentgehalt und Tumorform (pilzförmiges oder diffuses Wachstum) [129] [132].

In der bereits zitierten Studie von Wilson et al. [122] ergab sich eine 7,8 % Eukleationsrate von 5,8 % nach ^{125}Jod -Brachytherapie, 5 % nach ^{106}Ru -Brachytherapie und 10,9 % nach Protonentherapie; Eukleationen erfolgten durchschnittlich nach $28 \pm 17,7$ Monaten (4–76 Mo.), häufiger (55 %) wegen Rezidiven als wegen anderer Komplikationen.

Die COMS-Studie [116, 133] zeigte einen Augenerhalt von 85–87,5 % nach 5 Jahren. Rezidive waren auch hier die Hauptursache für die Eukleation innerhalb der ersten 3 Jahre. Danach waren die Schmerzen bzw. ein unkontrolliertes Sekundärglaukom öfter für die Eukleation verantwortlich. Insgesamt war in 57 % das Rezidiv die Eukleationsursache, in 40 % Schmerzen und schlechter Visus am betroffenen Auge und in 3 % andere Ursachen. Risikofaktoren für die Eukleation waren bei univariater Analyse: männliches Geschlecht, größere Tumorprominenz und Basis, schlechterer initialer Visus, kragenknopfförmige Tumoren, Netzhautablösung, niedrigere Dosis an der Tumorspitze und höhere Dosis an der Sklera. Die Lage des Tumors zu foveolärer avaskulärer Zone war nur grenzwertig signifikant ($p=0,15$). Bei multivariater Analyse waren die Tumorprominenz, schlechterer Visus und Lage des Tumors zur foveolären avaskulären Zone signifikant. Das Geschlecht war als Risikofaktor an der Grenze der Signifikanz.

Egan et al. [134] in einer Studie mit 1541 Patienten nach Protonenbestrahlung zeigten einen 10-Jahres- Augenerhalt von 89 %. Die Ursache für die Eukleation waren in 25 % Rezidive, in 57 % ein Glaukom, in 18 % andere Ursachen wie Amaurose und Schmerzen. Die meisten Eukleationen (65–89 %) erfolgten innerhalb der ersten 3 Jahre [134, 135]. Das Eukleationsrisiko war mit Tumordicke und posteriorer Lage assoziiert. In einer früheren Studie von der Arbeitsgruppe aus Boston [135] war die Ziliarkörperinfiltration ein Risikofaktor für Verlust des Auges bei großen Tumoren, bei kleinen und mittelgroßen Tumoren war diese aber nicht signifikant.

6.3 Metastasierung

In unserem Patientenkollektiv betrug die Wahrscheinlichkeit der Metastasenentwicklung nach 5 und 10 Jahren 12,5 % und 18,5 % ähnlich im Vergleich zu der Literatur [120].

Im Durchschnitt traten die Metastasen 3,3 Jahren (5 Monaten bis 11,4 Jahre) nach der Bestrahlung auf. Bei Wilson et al. [122] traten Metastasen nach durchschnittlich $28,1 \pm 21,3$ Monaten (9–69 Monaten) und bei Quivey et al. nach durchschnittlich 35 Monaten auf [120].

Die in unserer Arbeit identifizierten Risikofaktoren für die Metastasierung in der univariaten Analyse waren Ziliarkörperinfiltration, Tumorbasisgröße, Tumorprominenz, Rezidive und Netzhautablösung vor der Bestrahlung. Die multivariate Analyse zeigte die Tumorbasisgröße, Netzhautablösung und Rezidive als Risikofaktoren.

Die in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für die Metastasierung sind unter anderem Tumorgroße, anteriore Lokalisation bzw. ZK-Infiltration, fortgeschrittenes Alter, EOW, histologischer Subtyp und Tumolvaskularisation [120] [136]. Damato et al. identifizierten neben den klinischen Parametern Tumorgroße, Ziliarkörperinfiltration und EOW, auch die zytogenetischen Tumorcharakteristika wie epitheloider Zelltyp, Mitosenanzahl, Chromosom-8-Anomalie und Monosomie 3. Sie alle waren signifikant für die Metastasierung in der univariaten Analyse [41].

6.4 Überleben

Nach 5 Jahren betrug das gesamte bzw. die tumorbezogene Überleben in unserem Patientenkollektiv 90,8 % bzw. 94,9 % und nach 10 Jahren 84,1 % bzw. 90,8 %. In der Studie von Bergman et al., in der Patienten mit ähnlichen Tumordimensionen behandelt wurden (nach den Kriterien der COMS-Studie waren dies: 10,5 % kleine, 78,4 % mittelgroße und 9,2 % große Tumoren), betrug das gesamte Überleben nach 5 und 10 Jahren 83,8 % und 71,5 %. In anderen Studien waren die Überlebensraten vergleichbar mit unserer Arbeit (s. Tabelle 21), das gesamte Überleben nach 5 und 10 Jahren betrug 72,5–75,6 / 61–2,3 %, das tumorbezogene Überleben betrug 81,4–83,9 % und 76,4–78,2 % [22] [124]

Bekannte ungünstige Prognoseparameter sind, ähnlich wie bei der Metastasierungsrate, Tumorgroße, höheres Alter, männliches Geschlecht, Augenfarbe, sekundäre Eukleation, Ziliarkörperinfiltration, EOW, histologische Faktoren wie epitheloider Zelltyp, bindegewebige Schleifenstrukturen und Mitosenanzahl sowie zytogenetische Veränderungen [22] [41] [118] [124] [127] [129] [133] [134]. In der Studie von Prescher et al. [42] war die Monosomie 3 sogar der wichtigste Prognosefaktor für die Metastasierung, gefolgt von Tumorlokalisierung und Tumorbasisgröße. Da das Gesamtüberleben wegen der hohen Mortalität des metastasierten Aderhautmelanoms stark von den Metastasierungsrisikofaktoren selbst abhängt und im Einzelfall die Todesursache oft nicht hinreichend sicher belegt werden kann, wurden in unserer Arbeit keine Risikofaktoren für die tumorbezogene Mortalität definiert.

Mehrere Studien legen nahe, dass die Überlebensprognose nicht von der Therapiemethode (augenerhaltende Bestrahlung versus Eukleation) abhängig ist [133] [137]. Die COMS-Studie [116] zeigte zwar einen Einfluss von Lokalrezidiven auf das Überleben, jedoch war dieses Ergebnis nur schwach. Die Frage, ob ein Lokalrezidiv grundsätzlich als ungünstiger Gesamtprognosefaktor zu werten sei, wird kontrovers diskutiert. Es wurde spekuliert, dass Lokalrezidive ein Ausdruck eines a priori aggressiveren Tumorverhaltens seien mit dem eine erhöhte Rezidivneigung einherginge. Bei Egan et al in einer Studie über 1541 Patienten nach Protonenbe-

Diskussion

strahlung waren Tumorrezidive streng mit schlechtem tumorbezogenem Überleben assoziiert (4-fach schlechtere Prognose) [134]. In jedem Fall sollte das Ziel einer lokalen Therapie unter anderem die Vermeidung von Lokalrezidiven sein, da zumindest Augenerhalt und ggf. Lokal- komplikationen durch Lokalrezidive ungünstig beeinflusst werden können[116].

Tabelle 20: Vergleich der Tumorkontrolle-, Augenerhalt-, Metastasierungs- und Überlebensrate nach Radiotherapie

	Kroll [22] 1998	Quivey [120] 1993	Bergman [127] 2005	Lommatzsch [131] 1986	COMS [116, 133] 2001-2004	Rouberol [118] 2004	Egan [134] 1998	Gragoudas [132] 2005	Charité- Gruppe
Therapie	Helium Ionen, ¹²⁵ Jod	¹²⁵ Jod	¹⁰⁶ Ru	¹⁰⁶ Ru	¹²⁵ Jod vs. Enu	¹⁰⁶ Ru (60Gy)	Protonen	Protonen	¹⁰⁶ Ru
Patientenzahl	737	239	579	309	660/657	213	1541	2069	894
Follow-up		2,9 J.	6,8; 0,5 – 24 J.	6,7 J.	5,6 J.	4,2 J.	3,8; 1 - 14,4 J.	9,4 J. (leben- de Patienten)	4,2 ± 3,2; 0,09 - 14,1 J.
Patientenalter	57,9 J.	58,1 J.	63; 17 – 93 J.	52,3 J.	61; 24 – 88 J.	60; 22 – 84 J.		61; 11 – 93 J.	61 ± 13,5; 16,5 - 91,5 J.
Tumorcharakteristi- ka/ Patientenkollektiv	ZK-Infiltration 17%		alle Tumor- größen	T1a (28,8%), T1b (42,1%), T2 (8,4%), T3 (20,7%)	Patienten mit Nebendiag- nosen ausge- schlossen	T1 (19%), T2 (36%), T3 (45%)		EOW < 4% Netzhautablö- sung 57%	alle Tumor- größen, ZK-Infiltration 17,7%
Tumor-Fovea- Abstand (Mittelwert, Range)	4,6 mm	4,2 mm	2 mm	--	3 mm				6,5; 0 – 21 mm
Tumorprominenz (Mittelwert, Range)	5,8 mm	5,5; 1,9 – 11,1 mm	4,3; 1 - 13,1 mm	--	4,2 mm	5; 1,5 – 13 mm		5,3 mm	4,8; 1 – 10,4 mm
Tumorbasis (Mittelwert, Range)	11,3 mm	10,9; 4 – 18 mm	10; 3 – 23 mm	--	11,5 mm	9; 3 – 20 mm		13,2 mm	11,7; 2,7 – 23,4 mm
Tumorkontrolle (5-/10-jährige Rate)	--	82% / -	--	--	89,7% / -	78,3 / 75,7%		97 / 95,8%	91,8 / 90,9%
Augenerhalt (5-/10-jährige Rate)	--		83,2% / -	--	85-87,5% / -	82 / 80,8%	-/ 89%	91 / 88%	95,1 / 93,7%
Metastasierung (5-/10-jährige Rate)	--	12% / -	--	--	--				12,5 / 18,5%
Tumorbezogenes Überleben (5-/10-jährige Rate)	83,9 / 78,2%		94,9% / -	88,7 / 79,5%	¹²⁵ Jod 90 / 82% Enu 89 / 83%		85 / 75%	86 / 77%	94,9 / 90,8%
Gesamtes Überle- ben (5-/10-jährige Rate)	75,6 / 62,3%		83,8 / 71,5%	84,3% / 65,8 %	¹²⁵ Jod 81% / - Enu 82% / -	82 / 72%	78 / 63%	79 / 64%	90,8 / 84,1%

6.5 Komplikationen

Tabelle 22 zeigt demografische Kennzeichen und Ergebnisse verschiedener radiotherapeutischer Studien von Aderhautmelanomen im Überblick.

In unserer Studie wurden insbesondere die chronischen und therapiebedürftigen Komplikationen der Bestrahlung untersucht: Strahlenretinopathie, Strahlenneuropathie, Skleranekrose, radiogene Katarakt, Rubeosis iridis und Sekundärglaukom. Frühkomplikationen der Behandlung wie Bindehautchemosis, Aderhautabhebung und transiente Netzhautablösung wurden wegen ihrer guter Prognose nicht explizit ausgewertet [131].

In einer der ersten Studien über ^{106}Ru -Brachytherapie von Lommatzsch, 1986 mit einem Kollektiv von 309 Patienten beschrieb er überwiegend Strahlenkomplikationen im hinteren Augenabschnitt (Sehnerv und Netzhaut): Sehnervenatrophie ($n=23$); makuläre Degeneration ($n=16$), Strahlenretinopathie mit Sehnervschwellung ($n=17$); Glaskörperblutung ($n=10$), Zentralvenenthrombose ($n=2$), Skleranekrose ($n=1$), Aderhaut- und Netzhautabhebung mit spontaner Resorption ($n=21$). Die Komplikationen des Vorderabschnittes, wie partielle Katarakt ohne Sehverschlechterung ($n=5$), totale Katarakt ($n=7$) und Sekundärglaukom ($n=3$), nahmen nur einen kleineren Anteil ein [131].

Foerster zählt Strahlenretinopathie und Neurooptikopathie zu den zwei häufigsten und für die Funktion problematischsten Komplikationen nach der Bestrahlung. Eine Strahlenretinopathie entwickelte sich in seiner Studie bei 10,5 % von 295 Patienten nach 14,5 Monaten (1,4–33,8 Mon.). Diese war öfter bei Patienten mit posterior liegenden Tumoren. Strahlenneuropathie in 4,1 %. Die insgesamt niedrige Komplikationsrate ist durch die kurze Nachbeobachtungszeit erklärbar [109].

Rouberol et al. berichteten, dass Makulopathie und Gefäßverschlüsse sich häufiger bei jüngeren Patienten (< 40 J.) und bei posterior lokalisierten Tumoren entwickelten [118]. Gragoudas publizierte ähnliche Erfahrungen nach Protonentherapie [138]. In der vorliegenden Studie war eine Korrelation der Strahlenretinopathie mit dem Alter bei univariater Analyse nicht signifikant. In einer anderen Studie zeigte Gragoudas, dass zentral liegende Tumoren eine höhere Retinopathie- und Neuropathierate hatten [132].

Die Strahlenretinopathie ist eine chronische Mikroangiopathie durch einen Verlust an Endothelien mit Abnahme der Kapillarisation und weiteren Gefäßveränderungen. Sie kann in ein atrophes, stabiles Stadium übergehen oder weitere Komplikationen wie Gefäßproliferation, Glaskörperblutung, Sekundärglaukom und Traktionsablösung der Netzhaut auslösen. In unserem Patientenkollektiv wurde bei 6,1 % der Patienten eine Laserbehandlung der Netzhaut vorgenommen, wobei 43,3 % dieser Patienten eine Strahlenretinopathie entwickelten. In unserer Studie wurde bei jedem typischen klinischen Zeichen (retinale vaskuläre Aneurysmen, Blutungen, harte Exsudate, Nervenfaserschichtinfarkte, neovaskuläre Proliferationen) eine Strahlenretinopathie dokumentiert, wobei viele der Veränderungen als mild und damit nicht therapiebedürftig eingestuft wurden und auf die spontane Stabilisierung abgewartet wurde. Sicherlich wird heutzutage die Strahlenretinopathie viel aktiver mit Laserkoagulation und bei Makulopathie mit intravitrealer anti-VEGF- oder Cortison-Therapie behandelt [139-141]. Mittels panretinaler Laserkoagulation kann eine Verdopplung der Rate des Augenerhaltes erreicht werden [129].

Eine gefürchtete Komplikation nach Radiotherapie ist das Neovaskularisationsglaukom, da es schwer therapierbar ist und meist zu einer starken funktionellen Einbuße oder zum schmerzhaften Auge führt. In der Studie von Kim et al. bei Helium-Ionen-Bestrahlung entwickelte sich ein Neovaskularisationsglaukom bei 22 (13 %) von 169 Patienten innerhalb von durchschnittlich 14,1 Monaten (7–31 Monat), meist bei großen Tumoren. Die Inzidenz war ansonsten nicht von der Lokalisation, subretinaler Flüssigkeit oder Grad der Tumorregression beeinflusst [142]. Eine größere Häufigkeit des Neovaskularisationsglaukom zeigte sich nach Protonentherapie (34,9 %), meistens bei anteriorer Tumorlage [124].

In einer Vergleichsstudie über ^{106}Ru , ^{125}Jod und Protonen von Wilson lag die Neovaskularisationsglaukom-Inzidenz bei 5,7 % bei Protonen, 2,1 % bei ^{125}Jod -Brachytherapie und 0 % bei ^{106}Ru . Die Autoren empfehlen die ^{106}Ru -Brachytherapie für kleineren Tumoren, da sie folgerten, dass die Komplikationsrate bei ^{106}Ru niedriger ist als bei ^{125}Jod -Brachytherapie [122]. In unserer Studie konnten wir durch das retrospektive Design nicht zwischen vaskulärem und nichtvaskulärem Glaukom unterscheiden. Insgesamt entwickelte sich ein Glaukom bei 10,3 % und Rubeosis iridis bei 11 %. Von 87 Patienten mit neu entwickeltem Glaukom hatten 32,2 % ($n = 28$) eine Rubeosis iridis.

Quivey et al. beschreiben die Glaskörperblutung als häufigste Komplikation nach ^{125}Jod -Brachytherapie; sie kam bei 20,8 % von 239 Patienten vor, Inzidenz der Strahlenmakulopathie bei 18,2 %, zystoides Makulaödem (MÖ) bei 16,1 %, Strahlenneuropathie bei 11,4 % und Neovaskularisationsglaukom bei 6,8 % [120].

Tabelle 21: Strahlenkomplikationen nach Radiotherapie im Vergleich in der Literatur

	Foerster [109] 1986	Rouberol [118] 2004	COMS [143] [133] 2007	Gragoudas [132] [129] 2005	Char [124] 1997	Quivey [120] 1993	Charité-Gruppe
Therapie	¹⁰⁶ Ru	¹⁰⁶ Ru (60Gy)	¹²⁵ Jod vs. Enu	Protonen	Helium Ionen	¹²⁵ Jod	¹⁰⁶ Ru
Patientenzahl	295	213	660/657	2069	218	239	89
Follow-up (Mittelwert; Range)	1,3 J.	4,2 J.		9,4 J. (lebende)	9,4 J.	2,9 J.	4,2 ± 3,2; 0,09 - 14,1 J.
Patientenalter (Mittelwert; Range)		60; 22 -84 J.		61 J.	58 J.	58,1 J.	61 ± 13,5; 16,5 - 91,5 J.
Tumorcharakteristika		T1 (19%), T2 (36%), T3 (45%)	Patienten mit Nebendiagnosen ausgeschlossen	EOW <4% Netzhautablösung 57%	ZK-Infiltration 24%		
Tumor-Fovea-Abstand (Mittelwert, Range)		67% anterior 28% posterior 5% ant. und post.	3 mm		5,4 mm	4,2 mm	6,5; 0 – 21 mm
Tumorprominenz (Mittelwert, Range)	5,74; 2,7 – 15,3 mm	5; 1,5 – 13 mm	4,8 mm	5,3 mm	6,7; 1,3 – 14,2 mm	5,5; 1,9 – 11,1 mm	4,8 ± 1,7; 1,0 – 10,4
Tumorbasis (Mittelwert, Range)		9; 3 – 20 mm	11,4 mm	13,2 mm	11,9; 5 – 24 mm	10,9; 4 – 18 mm	11,7 ± 3,0 2,7 – 23,4
Katarakt	%-Anteil	10,8%	12%	97 / 95,8%	94,7 / 94,7%	14%	61%
	KM 5/10 J.	--	--	91 / 88%	82,8 / 77,6%		63,6 / 90,6%
Strahlenretinopathie	%-Anteil	10,5%	Makulopathie 29% Gefäßverschlüsse 17%			Makulopathie 18,2% Zystoides MÖ 16,1%	43,3%
	KM 5/10 J.		--		81,4 / 76,4%		54,8 / 69,5%
Strahlenneuropathie	%-Anteil	4,1%	8,5%	79 / 64%	72,5 / 61%	11,4%	35,9%
	KM 5/10 J.		--				44,4 / 55,5%
Glaukom	%-Anteil	2,4%	7%			34,9%	10,3%
	KM 5/10 J.		--				12,4 / 19,1%
Rubeosis iridis	%-Anteil	0%	--				11%
	KM 5/10 J.		--				13,2 / 14,7%

6.5.1 Katarakt

Die Kataraktentwicklung war die am häufigsten dokumentierte Komplikation nach der Bestrahlung. Obwohl bei Erhebung der Befunde nicht klar unterscheiden werden konnte, ob die Katarakt radiogen oder altersabhängig war, zeigte der Log-Rank-Test der Kaplan–Meier Analyse ein deutlich höheres Risiko einer Kataraktentwicklung nach der Bestrahlung der Tumoren mit anteriorer Lokalisation im Vergleich zu posterior lokalisierten Tumoren ($p = 0,000$), wo die Linse fern vom Strahlenfeld des Applikators bleibt. Behandlungsbedürftig war die Katarakt nur bei 19,7 % der Patienten. Nach Kaplan–Meier-Schätzung bräuchten maximal ein Drittel der Patienten eine Katarakt-Operation im Verlauf (25,1 % in 5 und 34 % in Jahren). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Literatur.

Rouberol et al. bezeichnete eine Katarakt als radiogen bei posterioren kortikalen, subkortikalen oder sektoriellen Trübungen sowie bei deutlich asymmetrischer Progression und beschrieben nur bei 12 % der Patienten eine Katarakt nach ^{106}Ru -Brachytherapie, wobei 72 % der Tumoren anterior lagen [118].

In der COMS-Studie entwickelten nach 5 Jahren 83 % der behandelten Augen eine Katarakt und 12 % brauchten eine chirurgische Behandlung (Kaplan–Meier-Analyse). Die Kataraktentwicklung war dosisabhängig, wobei ältere Patienten eine deutlich größere Morbidität hatten. Eine Limitation dieser Studie war die ebenfalls fehlende Standardisierung der Katarakt-Diagnose [143].

Quivey et al. beschreiben eine signifikante Katarakt in 14 % der Fälle nach ^{125}Jod -Brachytherapie bei einer Nachbeobachtungszeit von 2,9 Jahren [120].

Gragoudas zeigte eine strenge Dosisabhängigkeit der Kataraktentwicklung nach Protonenbestrahlung. Laut seiner Studie entwickelten 19 % von den Patienten, bei denen nur 10 % der Linse bestrahlt wurde, eine Katarakt, dementsprechend bekamen nach der Bestrahlung der Hälfte der Linse 54 % der Patienten eine Katarakt [132].

Auch bei Char et al. entwickelte sich die Katarakt bei Patienten, bei denen größere Volumen von der Linse im Bestrahlungsfeld lagen. Hier benötigten insgesamt 50 % der Patienten eine Kataraktoperation [124].

Kleineidam beschrieb Tumorprominenz, anteriore Lage des Tumors und Applikatordurchmesser als Risikofaktoren für die Kataraktentwicklung nach ^{60}Co -Brachytherapie, aber keine Dosisabhängigkeit [144].

6.5.2 Komplikationsbezogene Behandlung

In der Literatur fehlen Daten über die Nachbehandlung weitgehend, so dass hier kein aussagekräftiger Vergleich möglich ist. Der Anzahl der Patienten, die eine Nachbehandlung wegen Komplikationen bzw. Rezidiven brauchten, betrug insgesamt 41,4 % ($n = 370$), was sicherlich bei der Beratung der Patienten prätherapeutisch zu berücksichtigen ist.

7. Zusammenfassung

Die ^{106}Ru -Brachytherapie ist zwar eine etablierte Therapie bei kleinen und mittelgroßen Aderhautmelanomen, allerdings liegen hochwertige evidenzbasierende Studien zu Sicherheit und Effektivität dieser Behandlungsform nicht vor. Ziel der Studie war, die Langzeitergebnisse bezüglich Rezidivrate, Komplikationsrate, Augenerhalt, Metastasierungsrate und Überleben bei malignem Aderhaut- und Ziliarkörpermelanom nach ^{106}Ru -Brachytherapie sowie die relevanten Prognosefaktoren zu untersuchen.

Bei dieser retrospektiven Studie aller Fälle mit Aderhautmelanom bzw. mit Ziliarkörpermelanom, bei denen eine primäre ^{106}Ru -Brachytherapie in dem Zeitraum vom Oktober 1992 bis zum Dezember 2005 an der Charité Augenklinik Campus Benjamin Franklin (CBF) Berlin durchgeführt wurde handelt es sich um die Studie mit der größten Fallzahl im Hinblick auf diese Behandlungsform.

Die Nachbeobachtungszeit für die Auswertung der Komplikationsrate, der Tumorkontrolle und des Augenerhalts betrug im Durchschnitt $4,2 \pm 3,2$ Jahre (Median 3,2 J.; 0,09–14,1 J.) und bezüglich der Metastasierung $5,2 \pm 3,5$ Jahre (Median 4,3 J.; 0,19–14,1 J.). Die Nachbeobachtungszeit für die Auswertung des Überlebens betrug $5,3 \pm 3,5$ Jahre (Median 4,5 J.; 0,32–14,1 J.). Damit ist eine substantielle Nachbeobachtungszeit gegeben. Die Ergebnisse können daher für die Beratung der Patienten hilfreiche Informationen bereitstellen.

Es wurden 434 rechte Augen (48,5 %) und 460 linke Augen (51,5 %) untersucht (insgesamt 894 Augen). Der Mittelwert der Tumorprominenz betrug $4,8 \pm 1,7$ mm (Median 4,7 mm; 1,0–0,4 mm).

Der Mittelwert des Tumordurchmessers war $11,7 \pm 3,0$ mm (Median 11,7 mm; 2,7–23,4 mm). 158 Augen (17,7 %) hatten eine Ziliarkörperinfiltration, 34 Augen (3,8 %) hatten zusätzlich auch eine Irisbeteiligung bzw. einen Tumoreinbruch in die Vorderkammer. Bei 120 Patienten (13,4 %) lag der Tumor unmittelbar an der Papille. In 28 Augen (3,1 %) wurde ein Extraokularwachstum diagnostiziert. 49,3 % der Augen ($n = 441$) hatten eine Begleitablatio. Damit findet sich in dieser Studie ein breites Spektrum der Ausprägung des uvealen Melanoms, was die breite Anwendungsmöglichkeit der ^{106}Ru -Brachytherapie unterstreicht.

Die Tumoren haben eine durchschnittliche Dosis von $146,8 \pm 53,1$ Gy (Median 131,7 Gy, 42,3–391,7 Gy) an der Tumorspitze und die Sklera hat durchschnittlich $829,8 \pm 273,8$ Gy (Median 800 Gy, 250–3000 Gy) erhalten (Tabelle 10). Dosisgrößen hatten einen geringen Einfluss auf die Tumorkontrolle, so dass wir von einem relativ breiten therapeutischen Fenster bei der Dosimet-

rie ausgehen können, was wegen der Schwierigkeiten der Dosimetrie von Betastrahlern als ein wichtiger Aspekt erscheint.

Ein lokales Rezidiv weisen 6,2 % der Patienten ($n = 55$) auf. Die Rezidive traten frühestens nach 4 Monaten, spätestens nach 7,1 Jahren auf, im Durchschnitt nach $1,7 \pm 1,5$ Jahren (Median 1,2 J.).

Nach der Kaplan-Meier-Analyse betrug die Wahrscheinlichkeit für ein lokales Tumorrezidiv 8,2 % nach 5 Jahren und 9,1 % nach 10 Jahren. Das entspricht einer Tumorkontrolle von 91,8 % und 90,9 % für den gleichen Zeitpunkt. Bei der Cox-Regressions-Analyse zeigten sich die Tumorbasisgröße, Netzhautablösung vor der Bestrahlung und juxtapapilläre Tumoralage als signifikante Einflussfaktoren auf die Tumorkontrolle. Der Grund für eine Eukleation war in 65,7 % ($n = 23$) ein Tumorrezidiv und in 34,3 % ($n = 12$) waren es Komplikationen nach der Bestrahlung.

Die Eukleationsrate in unserem Patientenkollektiv betrug 4,9 % nach 5 Jahren und 6,3 % nach 10 Jahren (Augenerhalt entsprechend 95,1 % und 93,7 %). Die Eukleation wurde im Durchschnitt $2,8 \pm 2,8$ Jahre (Median 1,9 Jahre, 2,5 Monate bis 11,9 Jahre) nach der Bestrahlung durchgeführt. Der Grund für eine Eukleation war in 65,7 % ($n = 23$) ein Rezidiv und in 34,3 % ($n = 12$) waren es Komplikationen nach der Bestrahlung. Der Anzahl der Patienten, die eine Nachbehandlung wegen Komplikationen bzw. Rezidiven brauchten, betrug insgesamt 41,4 % ($n = 370$). Die Risikofaktoren für den Augenerhalt bei der multivariaten Analyse waren das EOW und die höhere Sklerakontaktdosis.

Bei 11,4 % der Patienten ($n = 102$) traten im Verlauf Metastasen auf. Die Wahrscheinlichkeit der Metastasenentwicklung betrug in den ersten 5 Jahren 12,5 % und innerhalb von 10 Jahren 18,5 %. Der Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen lag im Mittel bei $3,3 \pm 2,2$ Jahren (Median 2,5 J.; 5 Monate–11,4 Jahre). Auch wenn bezüglich der Metastasierung eine lebenslange Nachbeobachtung notwendig ist, scheint die Mehrheit der Patienten in unserem Kollektiv ihr Tumorleiden zu überleben. Dies ist bei der Beurteilung der Brachytherapie als organ- und funktionserhaltende Therapie relevant.

Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von visusbedrohenden radiogenen Komplikationen ist relativ hoch (nach 5 und 10 Jahren betrug die Wahrscheinlichkeit einer Strahlenretinopathie 54,8 % und 69,5 %, sowie einer Neuropathie 44,4 % und 55,5 %) jedoch sind diese Komplikationen überwiegend behandelbar, erfordern jedoch eine qualifizierte Nachkontrolle und spezialisierte Nachbehandlung über Jahre. Die Kataraktentwicklung betrug 63,6 %, und 90,6 % nach 5 und 10 Jahren, Rubeosis entsprechend 13,2 % und 14,7 %, Glaukom 12,4 % und 19,1 %. Die

Therapie der Katarakt, ist heutzutage aber unproblematisch und ein Glaukom kann medikamentös oder chirurgisch gut kontrolliert werden.

Es verbleiben viele Fragen die sich mit dem vorliegenden retrospektiven Design nicht klären lassen, so die Frage nach optimaler Bestrahlungsdosis oder optimaler Komplikationstherapie.

Die Ergebnisse nach der ^{106}Ru -Brachytherapie, die wir in unserer Klinik erzielt haben, bezüglich der Tumorkontrolle sind ähnlich und bezüglich des Augenerhaltes sind besser, als bei dieser Behandlungsmethode bisher beschrieben wurde. Da die Rezidive die Metastasierung fördern und dadurch das Überleben negativ beeinflussen, hat in diesem Zusammenhang die möglichst exzellente Tumorkontrolle bei der Behandlung des Aderhautmelanoms die größte Priorität. Diese sollte durch adäquate Dosisanpassung an der Tumorspitze und Sklera, korrekte Applikatorlage, akkurate Patientenselektion sowie in einigen Fällen adjuvante Therapie erreicht werden. So sind die Patienten mit großen Tumoren mit einer Prominenz von mehr als 5–7 mm oder mit juxtapapillärer Lage des Tumors für die ^{106}Ru -Brachytherapie eher nicht geeignet. Insgesamt ist die ^{106}Ru -Brachytherapie in der Behandlung des Aderhautmelanoms eine sinnvolle Alternative zur primären Enukleation. Mit einem exzellenten Augenerhalt und potentiell guter Funktionsquote hat sich bei dieser Tumorkollektiv die Entfernung des Auges sogar als Fehlindikation erwiesen. Die Überlebensfähigkeit und Metastasierungsrate nach ^{106}Ru -Brachytherapie entsprechen den bisher in der Literatur publizierten Daten. Die ^{106}Ru -Brachytherapie erweist sich in der Behandlung des Aderhautmelanoms als ein effektives Verfahren mit akzeptabler Komplikationsrate, erfordert jedoch eine qualifizierte Nachkontrolle und spezialisierte Nachbehandlung über Jahre.

8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: A. Makropräparat eines Ziliarkörpermelanoms mit einem Vorderkammereinbruch;
B. Histologischer Schnitt des gleichen Auges..... - 11 -
- Abbildung 2: A: Spindel-Zellen-Typ; B: Gemischtzellig mit Spindellzell-Prädominanz; C:
Epitheloid-Zell-Typ des Aderhautmelanoms (mit freundlicher Genehmigung von Prof.
Bechrakis, Innsbruck)..... - 12 -
- Abbildung 3: Ein großes Ziliarkörpermelanom mit Vordekammereinbruch, klinisches Bild von
der selben Patientin wie Abbildung 1..... - 15 -
- Abbildung 4: Orangefarbenes Pigment auf der Oberfläche eines pigmentierten
Aderhautmelanoms - 16 -
- Abbildung 5: Sonographisches B-Bild eines pilzförmigen Aderhautmelanoms. Die umgebene
Netzhaut ist durch die Ansammlung von exsudativer Flüssigkeit vom Pigmentepithel
abgehoben (Pfeil), auf der Tumoroberfläche ist die Netzhaut in Kontakt mit dem Tumor. Die
Einschnürung des Tumors repräsentiert einen Durchbruch durch die Bruchsche Membran. -
16 -
- Abbildung 6: Die Kernspintomografie zeigt eine hypointense intraokulare Raumforderung in T2-
Sequenz und der gleiche Patient in T1-Sequenz nach Kontrastmittelgabe - 18 -
- Abbildung 7: Aderhautnaevus mit umgebender Depigmentierung (Halo-Naevus)..... - 19 -
- Abbildung 8: ¹⁰⁶Ru-Applikatorformen (Bebig GmbH, Berlin)..... - 26 -
- Abbildung 9: Die Formen und Abmessungen von 16 Applikatorarten (Bebig GmbH, Berlin) - 27 -
- Abbildung 10: Tiefendosisleistungskurve eines CCD-Applikators (Bebig GmbH, Berlin)..... - 28 -
- Abbildung 11: Oberflächendosisleistungverteilung eines CCD-Applikators (Bebig GmbH, Berlin)-
28 -
- Abbildung 12: Strahlennarbe 2 Jahre nach der Bestrahlung mit ¹⁰⁶Ru-Applikator (mit
freundlicher Genehmigung von Prof. Bechrakis, Innsbruck) - 30 -
- Abbildung 13: Legung eines CCD-Applikators - 36 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 14: Fragebogen zur Erfassung von "Follow-up" Daten bei Patienten mit Aderhautmelanom für niedergelassene Augenärzte	42 -
Abbildung 15: Die Einteilung der Tumorgröße nach Tumorprominenz.....	47 -
Abbildung 16: Tumorgröße nach Tumorbasis.....	48 -
Abbildung 17: Kaplan–Meier-Analyse bezüglich der Tumorkontrolle	51 -
Abbildung 18: Kaplan–Meier-Analyse bezüglich des Augenerhalts.....	55 -
Abbildung 19: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit der Metastasenentwicklung.....	57 -
Abbildung 20: Gesamtes Überleben bei AHMM.....	59 -
Abbildung 21: Tumorbezogenes Überleben.....	60 -
Abbildung 22: Die Häufigkeiten der therapiebezogenen Komplikationen (gültige Prozente) .-	62 -
Abbildung 23: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Katarakt nach der Behandlung.....	63 -
Abbildung 24: Wahrscheinlichkeit einer Kataraktentwicklung in Augen mit/ohne Ziliarkörperinfiltration	63 -
Abbildung 25: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit einer Strahlenretinopathie nach der Behandlung.....	64 -
Abbildung 26: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit einer Strahlenneuropathie nach der Behandlung.....	64 -
Abbildung 27: Kaplan–Maier-Analyse: Wahrscheinlichkeit eines Sekundärglaukoms nach der Behandlung.....	65 -
Abbildung 28: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Rubeosis iridis nach der Behandlung	65 -
Abbildung 29: Die Häufigkeiten der komplikationsbezogenen Therapien (gültige Prozente).-	66 -
Abbildung 30: Kaplan–Meier-Analyse: Wahrscheinlichkeit einer Katarakt-Operation.....	67 -

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TumorgröÙeeinteilung	- 35 -
Tabelle 2: Die Nachbeobachtungszeit	- 44 -
Tabelle 3: Patientenalter bei der Behandlungsbeginn.....	- 44 -
Tabelle 4: Altersgruppen	- 45 -
Tabelle 5: Augenbefund vor der Behandlungsbeginn	- 46 -
Tabelle 6: Tumorcharakteristika vor der Behandlung.....	- 47 -
Tabelle 7: Verteilung der Tumorlokalisation im Augenhintergrund	- 49 -
Tabelle 8: ¹⁰⁶ Ru-Applikatorarten, die für die Bestrahlung benutzt wurden	- 49 -
Tabelle 9: Bestrahlungsdaten	- 50 -
Tabelle 10: Der Zeitpunkt des Auftretens der Rezidiven.....	- 51 -
Tabelle 11: Ergebnisse der Kaplan–Meier-Analyse bezüglich Tumorkontrolle.....	- 52 -
Tabelle 12: Ergebnisse der Cox-Regressions-Analyse bezüglich Tumorkontrolle.....	- 53 -
Tabelle 13: Zeitpunkt der durchgeführten Enukleationen.....	- 54 -
Tabelle 14: Ergebnisse der univariaten Kaplan-Meier-Analyse bezüglich Augenerhalt.....	- 56 -
Tabelle 15: Ergebnisse der Cox-Regression-Analyse bezüglich Augenerhalt.....	- 56 -
Tabelle 16: Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen	- 57 -
Tabelle 17: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse bezüglich der Metastasierung	- 58 -
Tabelle 18: Ergebnisse der Cox-Regressions-Analyse bezüglich der Metastasierung.....	- 59 -
Tabelle 19: Häufigkeit der therapiebezogenen Komplikationen	- 61 -
Tabelle 20: Vergleich der Tumorkontrolle-, Augenerhalt-, Metastasierungs- und Überlebensrate nach Radiotherapie	- 76 -

Tabelle 21: Strahlenkomplikationen nach Radiotherapie im Vergleich in der Literatur - 79 -

10. Literaturverzeichnis

1. Chang, A.E., L.H. Karnell, and H.R. Menck, *The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer*, 1998. **83**(8): p. 1664-78.
2. McLaughlin, C.C., et al., *Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer*, 2005. **103**(5): p. 1000-7.
3. Singh, A.D., M.E. Turell, and A.K. Topham, *Uveal Melanoma: Trends in Incidence, Treatment, and Survival. Ophthalmology*, 2011. **118**(9): p. 1881-1885.
4. Singh, A.D. and A. Topham, *Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. Ophthalmology*, 2003. **110**(5): p. 956-61.
5. Virgili, G., et al., *Incidence of uveal melanoma in Europe. Ophthalmology*, 2007. **114**(12): p. 2309-15.
6. Vajdic, C.M., et al., *Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998. Int J Cancer*, 2003. **105**(1): p. 117-22.
7. Shields, C.L., et al., *Two discrete uveal melanomas in a child with ocular melanocytosis. Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 2006. **26**(6): p. 684-687.
8. Grabowska, A., et al., *Uveal melanoma in a 19-month-old child. Journal of Aapos*, 2011. **15**(6): p. 606-608.
9. Elwood, J.M. and J. Jopson, *Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. Int J Cancer*, 1997. **73**(2): p. 198-203.
10. Holly, E.A., et al., *Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. Epidemiology*, 1996. **7**(1): p. 55-61.
11. Singh, A.D., et al., *Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. Surv Ophthalmol*, 2004. **49**(4): p. 419-28.
12. Neugut, A.I., S. Kizelnik-Freilich, and C. Ackerman, *Black-white differences in risk for cutaneous, ocular, and visceral melanomas. Am J Public Health*, 1994. **84**(11): p. 1828-9.
13. Singh, A.D., et al., *Bilateral primary uveal melanoma. Bad luck or bad genes? Ophthalmology*, 1996. **103**(2): p. 256-62.
14. Singh, A.D., et al., *Uveal melanoma: genetic aspects. Ophthalmol Clin North Am*, 2005. **18**(1): p. 85-97, viii.
15. Seddon, J.M., et al., *Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. Arch Ophthalmol*, 1990. **108**(9): p. 1274-80.
16. Friend, S.H., et al., *A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature*, 1986. **323**(6089): p. 643-6.

-
17. Bataille, V., et al., *Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and iris naevi*. Int J Cancer, 1995. **60**(5): p. 622-6.
 18. Inskip, P.D., S.S. Devesa, and J.F. Fraumeni, Jr., *Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974-1998*. Cancer Causes Control, 2003. **14**(3): p. 251-7.
 19. Albert, D.M., A.S. Niffenegger, and J.K. Willson, *Treatment of metastatic uveal melanoma: review and recommendations*. Surv Ophthalmol, 1992. **36**(6): p. 429-38.
 20. Char, D.H., *METASTATIC CHOROIDAL MELANOMA*. American Journal of Ophthalmology, 1978. **86**(1): p. 76-80.
 21. Diener-West, M., et al., *Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23*. J Clin Oncol, 2004. **22**(12): p. 2438-44.
 22. Kroll, S., et al., *A comparison of cause-specific melanoma mortality and all-cause mortality in survival analyses after radiation treatment for uveal melanoma*. Ophthalmology, 1998. **105**(11): p. 2035-2045.
 23. Eskelin, S., et al., *Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited*. Cancer, 1999. **85**(5): p. 1151-9.
 24. Woll, E., A. Bedikian, and S.S. Legha, *Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease*. Melanoma Res, 1999. **9**(6): p. 575-81.
 25. Klingenstein, A., et al., *Receiver operating characteristic analysis: calculation for the marker 'melanoma inhibitory activity' in metastatic uveal melanoma patients*. Melanoma Research, 2011. **21**(4): p. 352-356.
 26. Becker, J.C., et al., *Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2*. Br J Cancer, 2002. **87**(8): p. 840-5.
 27. Becker, J.C., E. Kampgen, and E. Brocker, *Classical chemotherapy for metastatic melanoma*. Clin Exp Dermatol, 2000. **25**(6): p. 503-8.
 28. Fournier, G.A., et al., *Resection of solitary metastasis. Approach to palliative treatment of hepatic involvement with choroidal melanoma*. Arch Ophthalmol, 1984. **102**(1): p. 80-2.
 29. Baggetto, L.G., et al., *Major cytogenetic aberrations and typical multidrug resistance phenotype of uveal melanoma: current views and new therapeutic prospects*. Cancer Treat Rev, 2005. **31**(5): p. 361-79.
 30. COMS, *Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6*. Am J Ophthalmol, 1998. **125**(6): p. 745-66.
 31. Scotto, J., J.F. Fraumeni, Jr., and J.A. Lee, *Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects*. J Natl Cancer Inst, 1976. **56**(3): p. 489-91.
 32. 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.

-
33. Albert, D. and N. Syed, *Protocol for the examination of specimens from patients with retinoblastoma: a basis for checklists*. Arch Pathol Lab Med, 2001. **125**(9): p. 1183-8.
 34. Gamel, J.W., I.W. McLean, and J.B. McCurdy, *Biologic distinctions between cure and time to death in 2892 patients with intraocular melanoma*. Cancer, 1993. **71**(7): p. 2299-305.
 35. Bechrakis, N.E., et al., *Transformation of cell type in uveal melanomas: a quantitative histologic analysis*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(10): p. 1406-12.
 36. Albert, D.M., et al., *The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma - II: Initial mortality findings COMS report no. 10*. American Journal of Ophthalmology, 1998. **125**(6): p. 779-796.
 37. Young, L.H., et al., *Familial uveal melanoma*. Am J Ophthalmol, 1994. **117**(4): p. 516-20.
 38. Smith, J.H., et al., *Genetic study of familial uveal melanoma: association of uveal and cutaneous melanoma with cutaneous and ocular nevi*. Ophthalmology, 2007. **114**(4): p. 774-9.
 39. Bercher, L., et al., *[Familial uveal melanoma]*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1995. **206**(5): p. 384-7.
 40. Singh, A.D., et al., *Familial uveal melanoma. Clinical observations on 56 patients*. Arch Ophthalmol, 1996. **114**(4): p. 392-9.
 41. Damato, B., et al., *Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience*. Ophthalmology, 2007. **114**(10): p. 1925-31.
 42. Prescher, G., et al., *Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma*. Lancet, 1996. **347**(9010): p. 1222-1225.
 43. Sisley, K., et al., *Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis*. Genes Chromosomes Cancer, 1997. **19**(1): p. 22-8.
 44. Scholes, A.G., et al., *Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(3): p. 1008-11.
 45. Scholes, A.G.M., et al., *Monosomy 3 in uveal melanoma: Correlation with clinical and histologic predictors of survival*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2003. **44**(3): p. 1008-1011.
 46. Sisley, K., et al., *Association of specific chromosome alterations with tumour phenotype in posterior uveal melanoma*. Br J Cancer, 2000. **82**(2): p. 330-8.
 47. Tschentscher, F., et al., *Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities*. Cancer Res, 2003. **63**(10): p. 2578-84.
 48. Hearle, N., et al., *Contribution of germline mutations in BRCA2, P16(INK4A), P14(ARF) and P15 to uveal melanoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(2): p. 458-62.
 49. Bergman, L., et al., *Uveal melanoma: a study on incidence of additional cancers in the Swedish population*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(1): p. 72-7.

-
50. Scelo, G., et al., *Associations between ocular melanoma and other primary cancers: an international population-based study*. Int J Cancer, 2007. **120**(1): p. 152-9.
51. Diener-West, M., et al., *Second primary cancers after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: COMS Report No. 25*. Arch Ophthalmol, 2005. **123**(5): p. 601-4.
52. Nettelbeck, D.M., *Cellular genetic tools to control oncolytic adenoviruses for virotherapy of cancer*. Journal of Molecular Medicine-Jmm, 2008. **86**(4): p. 363-377.
53. Damato, B., *Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival?* British Journal of Cancer, 2010. **103**(3): p. 285-290.
54. Shields, C.L., et al., *PREVALENCE AND MECHANISMS OF SECONDARY INTRAOCULAR-PRESSURE ELEVATION IN EYES WITH INTRAOCULAR TUMORS*. Ophthalmology, 1987. **94**(7): p. 839-846.
55. *Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1*. Arch Ophthalmol, 1990. **108**(9): p. 1268-73.
56. Khan, J. and B.E. Damato, *Accuracy of choroidal melanoma diagnosis by general ophthalmologists: a prospective study*. Eye, 2007. **21**(5): p. 595-7.
57. Eskelin, S. and T. Kivela, *Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland*. Br J Ophthalmol, 2002. **86**(3): p. 333-8.
58. Bove, R. and D.H. Char, *Nondiagnosed uveal melanomas*. Ophthalmology, 2004. **111**(3): p. 554-7.
59. Char, D., ed. *Diagnosis of choroidal melanoma*. ed. e.R. In: Ryan SJ, ed 4. St. Louis. 2005, Mosby.
60. Shields, C.L., J.A. Shields, and P. Depotter, *PATTERNS OF INDOCYANINE GREEN VIDEOANGIOGRAPHY OF CHOROIDAL TUMORS*. British Journal of Ophthalmology, 1995. **79**(3): p. 237-245.
61. Singh, A.D., P. Bhatnagar, and B. Bybel, *Visualization of primary uveal melanoma with PET/CT scan*. Eye, 2006. **20**(8): p. 938-40.
62. De Potter, P., et al., *The role of fat-suppression technique and gadopentetate dimeglumine in magnetic resonance imaging evaluation of intraocular tumors and simulating lesions*. Arch Ophthalmol, 1994. **112**(3): p. 340-8.
63. Shields, J.A., et al., *Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture*. Ophthalmology, 1993. **100**(11): p. 1677-84.
64. Bechrakis, N.E., M.H. Foerster, and N. Bornfeld, *Biopsy in indeterminate intraocular tumors*. Ophthalmology, 2002. **109**(2): p. 235-42.
65. Sen, J., et al., *Transretinal choroidal tumor biopsy with a 25-gauge vitrector*. Ophthalmology, 2006. **113**(6): p. 1028-31.
66. Midena, E., et al., *In vivo monosomy 3 detection of posterior uveal melanoma: 3-year follow-up*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008. **246**(4): p. 609-14.

-
67. Maat, W., et al., *The heterogeneous distribution of monosomy 3 in uveal melanomas: implications for prognostication based on fine-needle aspiration biopsies*. Arch Pathol Lab Med, 2007. **131**(1): p. 91-6.
68. Dopierala, J., et al., *Genetic Heterogeneity in Uveal Melanoma Assessed by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2010. **51**(10): p. 4898-4905.
69. Shields, J.A., et al., *Pseudomelanomas of the posterior uveal tract - The 2006 Taylor R. Smith Lecture*. Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases, 2005. **25**(6): p. 767-771.
70. Sumich, P., P. Mitchell, and J.J. Wang, *Choroidal nevi in a white population - The Blue Mountains Eye Study*. Archives of Ophthalmology, 1998. **116**(5): p. 645-650.
71. Gass, J.D.M., *PROBLEMS IN DIFFERENTIAL-DIAGNOSIS OF CHOROIDAL NEVI AND MALIGNANT MELANOMAS - 33 JACKSON, E MEMORIAL LECTURE*. American Journal of Ophthalmology, 1977. **83**(3): p. 299-323.
72. Mashayekhi, A., et al., *Slow Enlargement of Choroidal Nevi: A Long-Term Follow-Up Study*. Ophthalmology, 2011. **118**(2): p. 382-388.
73. Bechrakis, N.E., ed. *Aderhautnävus-Aderhautmelanom*. Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes, ed. K.U. In. Heimann H., Foerster M.H. eds. 2004, Georg Thieme Verlag.
74. Damato, B., *Treatment of primary intraocular melanoma*. Expert Rev. Anticancer Ther., 2006. **6** (4): p. 493-506.
75. Shields, C.L. and J.A. Shields, *Clinical features of small choroidal melanoma*. Curr Opin Ophthalmol, 2002. **13**(3): p. 135-41.
76. Zimmerman, L.E., I.W. McLean, and W.D. Foster, *Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells*. Br J Ophthalmol, 1978. **62**(6): p. 420-5.
77. Zimmerman, L.E. and I.W. McLean, *An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas*. Int Ophthalmol Clin, 1980. **20**(2): p. 1-31.
78. Foulds, W.S. and B.E. Damato, *Alternatives to enucleation in the management of choroidal melanoma*. Aust N Z J Ophthalmol, 1986. **14**(1): p. 19-27.
79. *The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings*. COMS report no. 10. Am J Ophthalmol, 1998. **125**(6): p. 779-96.
80. Char, D.H., et al., *Long term visual outcome of radiated uveal melanomas in eyes eligible for randomisation to enucleation versus brachytherapy*. Br J Ophthalmol, 1996. **80**(2): p. 117-24.
81. Seddon, J.M., et al., *Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma*. Ophthalmology, 1990. **97**(6): p. 769-77.
82. Augsburger, J.J., et al., *Survival following enucleation versus plaque radiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas: results in patients*

-
- treated between 1980 and 1987. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1999. 237(7): p. 558-67.*
83. Diener-West, M., et al., *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. Arch Ophthalmol, 2001. 119(7): p. 969-82.*
84. Hungerford, J.L., *Current trends in the treatment of ocular melanoma by radiotherapy. Clin Experiment Ophthalmol, 2003. 31(1): p. 8-13.*
85. Moore, R.F., *Choroidal Sarcoma Treated by the Intraocular Insertion of Radon Seeds. Br J Ophthalmol, 1930. 14(4): p. 145-52.*
86. Stallard, H.B., *Pathological study of retinoblastoma treated by radon seeds and radium disks. Br J Ophthalmol, 1952. 36(5): p. 245-54.*
87. Stallard, H.B., *Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. Br J Ophthalmol, 1966. 50(3): p. 147-55.*
88. Lommatzsch, P., *Treatment of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh beta-ray applicators. Surv Ophthalmol, 1974. 19(2): p. 85-100.*
89. Lommatzsch PK, V.R., *Ein neuer Weg zur konservativen Therapie intraokularer Tumoren mit Betastrahlen (Ru-106/Rh-106) unter Erhaltung der Sehfähigkeit. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1966. 148: p. 682-699.*
90. Shields, C.L., et al., *Radiation therapy for uveal malignant melanoma. Ophthalmic Surg Lasers, 1998. 29(5): p. 397-409.*
91. Robertson, D.M., J. Earle, and J.A. Anderson, *Preliminary observations regarding the use of iodine-125 in the management of choroidal melanoma. Trans Ophthalmol Soc U K, 1983. 103 (Pt 2): p. 155-60.*
92. Lommatzsch, P.K., C. Werschnik, and E. Schuster, *Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000. 238(2): p. 129-37.*
93. Parsons, J.T., et al., *Response of the normal eye to high dose radiotherapy. Oncology (Williston Park), 1996. 10(6): p. 837-47; discussion 847-8, 851-2.*
94. Augsburger, J.J., et al., *Cobalt-60 plaque radiotherapy vs enucleation for posterior uveal melanoma. Am J Ophthalmol, 1990. 109(5): p. 585-92.*
95. Augsburger, J.J., J.W. Gamel, and J.A. Shields, *Cobalt plaque radiotherapy versus enucleation for posterior uveal melanoma: comparison of survival by prognostic index groups. Trans Am Ophthalmol Soc, 1989. 87: p. 348-59; discussion 359-61.*
96. Bechrakis, N.E., et al., *Proton beam irradiation of uveal melanomas of the posterior pole. Spektrum Der Augenheilkunde, 2010. 24(1): p. 11-16.*
97. Meyer-Schwickerath, G., *The preservation of vision by treatment of intraocular tumors with light coagulation. Arch Ophthalmol, 1961. 66: p. 458-66.*

-
98. Jalkh, A.E., et al., *Treatment of small choroidal melanomas with photocoagulation*. Ophthalmic Surg, 1988. **19**(10): p. 738-42.
99. Oosterhuis, J.A., et al., *Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(3): p. 315-21.
100. Shields, C.L., et al., *Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations*. Ophthalmology, 2002. **109**(2): p. 225-34.
101. Robertson, D.M., *TTT as rescue treatment for choroidal melanoma not controlled with iodine-125 brachytherapy*. Ocul Immunol Inflamm, 2002. **10**(4): p. 247-52.
102. Char, D.H., R. Bove, and T.L. Phillips, *Laser and proton radiation to reduce uveal melanoma-associated exudative retinal detachments*. Am J Ophthalmol, 2003. **136**(1): p. 180-2.
103. Damato, B., et al., *Endoresection of choroidal melanoma*. Br J Ophthalmol, 1998. **82**(3): p. 213-8.
104. Bechrakis, N.E., et al., *[Endoresection following proton beam irradiation of large uveal melanomas]*. Ophthalmologie, 2004. **101**(4): p. 370-6.
105. Kaulich, T.W., et al., *On the actual state of industrial quality assurance procedures with regard to 106 Ru ophthalmic plaques*. Strahlentherapie und Onkologie, 2004. **180**(6): p. 358-364.
106. Hermann, R.M., et al., *Does escalation of the apical dose change treatment outcome in beta-radiation of posterior choroidal melanomas with 106Ru plaques?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(5): p. 1360-6.
107. Tjho-Heslinga, R.E., et al., *Results of ruthenium irradiation of uveal melanomas: the Dutch experience*. Radiother Oncol, 1999. **53**(2): p. 133-7.
108. Heindl, L.M., et al., *High-dose (106)Ruthenium plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma. A clinico-pathologic study*. Ophthalmologie, 2007. **104**(2): p. 149-157.
109. Foerster, M.H., et al., *COMPLICATIONS OF LOCAL BETA RADIATION OF UVEAL MELANOMAS*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 1986. **224**(4): p. 336-340.
110. Harbour, J.W., et al., *Metastatic risk for distinct patterns of postirradiation local recurrence of posterior uveal melanoma*. Ophthalmology, 1997. **104**(11): p. 1785-92; discussion 1792-3.
111. Gragoudas, E.S., et al., *Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation*. Ophthalmology, 1992. **99**(5): p. 760-6.
112. Vrabc, T.R., et al., *IMPACT OF LOCAL TUMOR RELAPSE ON PATIENT SURVIVAL AFTER COBALT 60 PLAQUE RADIOTHERAPY*. Ophthalmology, 1991. **98**(6): p. 984-988.
113. Shields, C.L., et al., *REGRESSION OF UVEAL MELANOMA AFTER PLAQUE RADIOTHERAPY AND THERMOTHERAPY BASED ON CHROMOSOME 3 STATUS*. Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases, 2008. **28**(9): p. 1289-1295.

-
114. Kaiserman, I., et al., *Changes in ultrasound findings in posterior uveal melanoma after ruthenium 106 brachytherapy*. Ophthalmology, 2002. **109**(6): p. 1137-1141.
115. Georgopoulos, M., et al., *Tumour regression of uveal melanoma after ruthenium-106 brachytherapy or stereotactic radiotherapy with gamma knife or linear accelerator*. Ophthalmologica, 2003. **217**(5): p. 315-319.
116. 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 (vol 109, pg 2197, 2002)*. Ophthalmology, 2004. **111**(8): p. 1514-1514.
117. Karlsson, U.L., et al., *RECURRENCE OF POSTERIOR UVEAL MELANOMA AFTER CO-60 EPISCLERAL PLAQUE THERAPY*. Ophthalmology, 1989. **96**(3): p. 382-387.
118. Rouberol, F., et al., *Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays)*. American Journal of Ophthalmology, 2004. **137**(5): p. 893-900.
119. Damato, B., et al., *Local tumor control after Ru-106 brachytherapy of choroidal melanoma*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2005. **63**(2): p. 385-391.
120. Quivey, J.M., et al., *HIGH-INTENSITY 125-IODINE (I-125) PLAQUE TREATMENT OF UVEAL MELANOMA*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1993. **26**(4): p. 613-618.
121. Shields, C.L., et al., *REASONS FOR ENUCLEATION AFTER PLAQUE RADIOTHERAPY FOR POSTERIOR UVEAL MELANOMA - CLINICAL FINDINGS*. Ophthalmology, 1989. **96**(6): p. 919-924.
122. Wilson, M.W. and J.L. Hungerford, *Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma*. Ophthalmology, 1999. **106**(8): p. 1579-1587.
123. 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. 1547-1554.
124. Char DH, K.S., Castro J., *Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy*. Trans Am Ophthalmol Soc., 1997. **95**: p. 171-87; discussion 187-91.
125. Quivey, J.M., et al., *I-125 plaque therapy for uveal melanoma - Analysis of the impact of time and dose factors on local control*. Cancer, 1996. **77**(11): p. 2356-2362.
126. Tabandeh, H., et al., *Intraoperative echographic localization of iodine-125 episcleral plaque for brachytherapy of choroidal melanoma*. American Journal of Ophthalmology, 2000. **129**(2): p. 199-204.
127. Bergman, L., et al., *Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003 - Survival and functional outcomes in the Swedish population*. Ophthalmology, 2005. **112**(5): p. 834-840.

-
128. Gragoudas, E.S., et al., *INTRAOCULAR RECURRENCE OF UVEAL MELANOMA AFTER PROTON-BEAM IRRADIATION*. *Ophthalmology*, 1992. **99**(5): p. 760-766.
129. Gragoudas, E., et al., *Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma*. *Archives of Ophthalmology*, 2002. **120**(12): p. 1665-1671.
130. Kivela, T., et al., *Exudative retinal detachment from malignant uveal melanoma: Predictors and prognostic significance*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2001. **42**(9): p. 2085-2093.
131. Lommatzsch, P.K., *RESULTS AFTER BETA-IRRADIATION (RU-106/RH-106) OF CHOROIDAL MELANOMAS - 20 YEARS EXPERIENCE*. *British Journal of Ophthalmology*, 1986. **70**(11): p. 844-851.
132. Gragoudas ES, L.A., *Uveal Melanoma: Proton Beam Irradiation*. *Ophthalmol Clin N Am* 2005(18): p. 111 – 118.
133. Diener-West, M., et al., *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: Initial mortality findings*. *Archives of Ophthalmology*, 2001. **119**(7): p. 969-982.
134. Egan, K.M., L.M. Ryan, and E.S. Gragoudas, *Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma - An example of regression on time-dependent covariates*. *Archives of Ophthalmology*, 1998. **116**(3): p. 366-370.
135. Munzenrider, J.E., et al., *CONSERVATIVE TREATMENT OF UVEAL MELANOMA - PROBABILITY OF EYE RETENTION AFTER PROTON TREATMENT*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1988. **15**(3): p. 553-558.
136. Robertson, D.A., *Changing concepts in the management of choroidal melanoma*. *American Journal of Ophthalmology*, 2003. **136**(1): p. 161-170.
137. Collaborative Ocular Melanoma, G., *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma - V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report no. 28*. *Archives of Ophthalmology*, 2006. **124**(12): p. 1684-E3.
138. Gragoudas, E.S., et al., *Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation*. *Ophthalmology*, 1999. **106**(8): p. 1571-1577.
139. Shields CL, D.H., Dai V, Marr BP, Mashayekhi A, Materin MA, Manquez ME, Shields JA., *Intravitreal triamcinolone acetate for radiation maculopathy after plaque radiotherapy for choroidal melanoma*. *Retina*, 2005. **25**(7): p. 868-74.
140. Tarmann L, L.G., Mayer C, Weger M, Haas A, Wackernagel W., *Ozurdex(®) reduces the retinal thickness in radiation maculopathy refractory to bevacizumab*. *Acta Ophthalmol*, 2014. **92**(8): p. e694-6.
141. Shah NV, H.S., Markoe A, Murray TG., *Combination therapy with triamcinolone acetate and bevacizumab for the treatment of severe radiation maculopathy in patients with posterior uveal melanoma*. *Clin Ophthalmol*, 2013(7): p. 1877-82.
142. Kim, M.K., et al., *NEOVASCULAR GLAUCOMA AFTER HELIUM ION IRRADIATION FOR UVEAL MELANOMA*. *Ophthalmology*, 1986. **93**(2): p. 189-193.

143. Mann, A.L., et al., *Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine 125 brachytherapy in the collaborative ocular melanoma study - COMS Report No. 27*. Ophthalmology, 2007. **114**(7): p. 1363-1371.
144. Kleinedam, M., et al., *CATARACTOGENESIS AFTER CO-60 EYE PLAQUE RADIOTHERAPY*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1993. **26**(4): p. 625-630.

11. Lebenslauf

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

Lebenslauf

Lebenslauf

12. Publikationsliste

1. N. Lakotka, L. Alekian, L. Krause, J. Wachtlin, A. Stroux, M. H. Foerster, N. E. Bechrakis. Langzeitergebnisse nach ^{106}Ru -Brachytherapie bei Aderhautmelanom. Vortrag: Internationales Symposium „Tumore und tumorähnliche Erkrankungen des Auges“, Moskau, Dezember 2007
2. N. Lakotka, L. Alekian, L. Krause, J. Wachtlin, A. Stroux, M. H. Foerster, N. E. Bechrakis. Langzeitergebnisse nach ^{106}Ru -Brachytherapie bei Aderhautmelanom. Tagung der Berlin-Brandenburgischen augenärztlichen Gesellschaft, Berlin, Dezember 2007
3. N. Lakotka, L. Alekian, L. Krause, J. Wachtlin, G. Willerding, A. Stroux, N. E. Bechrakis, M. H. Foerster. Langzeitergebnisse nach ^{106}Ru -Brachytherapie bei Aderhautmelanom. Vortrag: 106. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Berlin, September 2008
4. N. Lakotka, L. Alekian, L. Krause, J. Wachtlin, G. Willerding, A. Stroux, N. E. Bechrakis, M. H. Foerster. Tumorkontrolle und Augenerhalt nach ^{106}Ru -Brachytherapie bei Aderhautmelanom. Vortrag: Tagung der Berlin-Brandenburgischen augenärztlichen Gesellschaft, Berlin, Dezember 2008
5. N. Lakotka. Bakterielle Keratitis. Vortrag: von der Ärztekammer Berlin anerkannte Fortbildungsveranstaltung Steglitzer Augenärztliche Fortbildung, Juli 2009
6. N. Lakotka, L. Alekian, G. Willerding, L. Krause, J. Wachtlin, N. E. Bechrakis, M. H. Foerster. Komplikationsrate nach ^{106}Ru -Brachytherapie bei Aderhautmelanom. Poster: 107. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Berlin, September 2009
7. N. Lakotka. Makulärer exsudativer Tumor. Vortrag: XXXVII. Jahrestagung der DOP, Tübingen, September 2009
8. N. Lakotka, G. Willerding, M. Foerster. Histopathologische Korrelationen bei AMD. Vortrag: Tagung der Berlin-Brandenburgischen augenärztlichen Gesellschaft, Berlin, Dezember 2009
9. N. Lakotka, A. Gabel-Pfisterer, G. Willerding. Unklare ischämische Makulopathie. Fallvorstellung: 23. International Congress of Ophthalmology (ICO), Juni 2010
10. N. Lakotka, G. Willerding, L. Krause, J. Wachtlin, M. H. Foerster, N. E. Bechrakis. Tumorkontrolle und Augenerhalt nach ^{106}Ru -Brachytherapie bei Aderhautmelanom. Vortrag: 23.

Publikationsliste

- Jahrestagung der Deutschen Retinologischen Gesellschaft, Freiburg, September 2010
11. N. Lakotka. Spontan nekrotisches Aderhautmelanom. Fallvorstellung: XXXVII. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen, Basel, November 2010
 12. N. Lakotka, G. Willerding, M. H. Foerster, N. E. Bechrakis. Long-term outcomes after ¹⁰⁶Ruthenium Plaque Radiation Therapy of Uveal Melanoma. ARVO, Fort Lauderdale, Florida, USA, Mai 2011. Der Vortrag wurde als Hot Topic ausgezeichnet.
 13. N. Lakotka, G. Willerding, A. Joussem. ¹⁰⁶Ruthenium-Brachytherapie bei großen Aderhautmelanomen (≥8 mm Prominenz) Vortrag: 109. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Berlin, September 2011
 14. Willerding G, Cordini D, Bechrakis NE, Foerster MH, Heufelder J, Joussem AM, Lakotka N, Moser L. Proton beam therapy of parapapillary choroidal melanoma. Vortrag-Koautor: International Society of Ocular Oncology, Buenos Aires, November 2011
 15. Nona Lakotka, Gregor Willerding, Aline I. Riechardt, Antonia Joussem Limitierungen der ¹⁰⁶Ru-Brachytherapie bei großen Aderhautmelanomen. Vortrag: 25. Jahrestagung der Deutschen Retinologischen Gesellschaft, Münster, Juni 2012
 16. A.-S. Zeisberg, D. Cordini, L. Moser, N. Lakotka, G.D. Willerding, M.H. Foerster, A.M. Joussem. Langzeitergebnisse bei Aderhauthämangiomen nach Protonentherapie. Vortrags-Koautor. 20. Jahrestagung der Gesellschaft der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens, Jena, September 2012
 17. N. Lakotka. Aderhautmelanom: Rutheniumapplikatoren. Vortrag: 110. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Berlin, September 2012
 18. N. Lakotka. Strahlentherapie bei Aderhautmelanom, Festvortrag (in russischer Sprache) anlässlich des 90. Jahrestages der Gründung der Universitätsaugenklinik Minsk, April 2013
 19. Willerding GD, Cordini D, Hackl C, Karle B, Lakotka N, Foerster MH, Bechrakis NN, Heufelder J, Moser L, Joussem AM. Proton beam radiotherapy of diffuse iris melanoma in 54 patients. Br J Ophthalmol. 2014 Dec 10
 20. Riechardt AI, Cordini D, Willerding GD, Georgieva I, Weber A, Seibel I, Lakotka N, Bechrakis NE, Foerster MH, Moser L, Joussem AM. Proton beam therapy of parapapillary choroidal melanoma. Am J Ophthalmol. 2014 Jun;157(6):1258-65.

13. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, **Nona Krause**, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Langzeitergebnisse bei Aderhautmelanom nach ¹⁰⁶Ruthenium-Brachytherapie] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

14. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Michael Foerster möchte ich für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und herzliche Aufnahme in die von ihm geleitete Klinik herzlich danken. Ich verdanke ihm darüber hinaus jede erdenkliche, hilfreiche Unterstützung bei der Aufnahme der Forschungstätigkeit in Berlin und viele anregende Diskussionen. Sein kompetenter Rat und die jahrzehntelange Erfahrung auf dem Gebiet der Augentumorthherapie kamen mir sehr zugute. Dankbar anerkennen will ich auch seine immer freundliche, uneingeschränkte und geduldige Bereitschaft mir sein großes Wissen weiterzugeben.

Mein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. Nikolaos Bechrakis. Jederzeit gewährte er mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit außerordentlich sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung. Desgleichen danke ich Prof. Dr. Antonia Jousen, ihre wegweisenden und kreativen Ideen haben wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen.

Herrn Dr. Utz Foerderreuther danke ich, dass er mir den Weg nach Berlin geebnet hat und mit seinem analytischen Sachverstand stets für kritische, interdisziplinäre Fragen der Statistik Zeit für fachliche Diskussionen hatte. Insbesondere danke ich Herrn Dr. Josef Lautenschlager, München, für die großzügige finanzielle Unterstützung durch Gewährung eines Stipendiums während der Promotionszeit. Erst diese Unterstützung hat es mir ermöglicht, in Berlin die vorliegende Arbeit zu erstellen.

Für ihre konstruktiven Ideen, die zu hervorragenden Ergebnissen führten, gebührt meinen Kollegen Dr. Gregor Willerding, Dr. Miriam Doblhofer, Dr. Xenia Klamann und Dr. Uwe Boenigk ganz besonderer Dank. Vielen Dank auch für die zahlreichen konstruktiven Gespräche bei der Auswertung des untersuchten Fallmaterials.

Insbesondere möchte ich auf diesem offiziellen Weg meinen Eltern, denen diese Doktorarbeit gewidmet ist, danken. Sie haben mir diese Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich nicht zuletzt fortlaufend ermuntert, diese Doktorarbeit fertig zu stellen. Meinen Geschwistern und meinem Mann danke ich für ihre Unterstützung.