

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

**Habilitationsschrift**

**Risikofaktoren und Therapieoptionen zur Behandlung des Sekundärglaukoms  
nach Radiatio uvealer Melanome mittels Protonentherapie**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Augenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Aline Isabel Riechardt

geboren in Mainz

Eingereicht: Juli 2020

Dekan: Prof. Dr. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Bornfeld, Essen

2. Gutachter: Prof. Dr. Johann Roider, Kiel

# INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	3
1. EINLEITUNG .....	5
1.1.    Uveales Melanom: Inzidenz, Prävalenz, Risikofaktoren und Metastasierung .6	
1.2.    Behandlungsoptionen des Primärtumors .....	12
1.3.    Sekundärglaukome im Rahmen des uvealen Melanoms und nach Radiatio.19	
1.4.    Therapeutische Optionen zur Behandlung des Sekundärglaukoms.....	21
1.5.    Wissenschaftliche Fragestellungen .....	23
2. ORIGINALARBEITEN.....	24
2.1.    Nebenwirkungen der Protonentherapie des choroidalen Melanoms in Abhängigkeit der Papillendosis und der bestrahlten Länge des Sehnervs.....	24
2.2.    Neovaskularisationsglaukom nach Protonentherapie choroidaler Melanome: Inzidenz und Risikofaktoren .....	37
2.3.    Adjuvante <i>ab interno</i> Behandlung uvealer Melanome nach Protonentherapie.. .....	46
2.4.    Protonentherapie des Irismelanoms mit 50 CGE: Einfluss des Zielvolumens auf das klinische Ergebnis .....	56
2.5.    Trabekulektomie bei Patienten mit uvealem Melanom nach Protonentherapie.. .....	67
3. DISKUSSION .....	76
3.1.    Inzidenz, Risikozeit und Risikofaktoren für die Entwicklung eines Sekundärglaukoms nach Radiatio mittels Protonentherapie.....	76
3.2.    Prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung eines Sekundärglaukoms während der Bestrahlungsplanung .....	80
3.3.    Prophylaktische Interventionen zur Vermeidung eines Sekundärglaukoms nach Radiatio .....	83
3.4.    Chirurgische Interventionen zur Druckregulierung des Sekundärglaukoms ..	85
4. ZUSAMMENFASSUNG .....	90
5. LITERATURVERZEICHNIS.....	92
6. DANKSAGUNG .....	99
7. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	101

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
1p	Kurzer Arm des Chromosoms 1
16q	Langer Arm des Chromosoms 16
3p21.1	Genlocus: kurzer Arm des Chromosoms 3 Bande 21.1
6p	Kurzer Arm des Chromosoms 6
6q	Langer Arm des Chromosoms 6
8p	Kurzer Arm des Chromosoms 8
8q	Langer Arm des Chromosoms 8
95 % CI	95 % Konfidenzintervall
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATM	ataxia telangiectasia mutated
BAP1	Breast cancer-associated Protein-1
Ca.	circa
CGE	Cobalt Gray Equivalent
cGy	Zentigray
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume -klinisches Zielvolumen
CYSLTR2	Cysteinyl leukotriene receptor 2
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
EGS	European Glaucoma Society
EIF1AX	eukaryotic translation initiation factor 1A
Et al.	et alii
ggf.	gegebenenfalls
GNA11	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11
GNAQ	Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha
GTV	gross target volume - Tumolvolumen
Gy	Gray
HRT	Heidelberg-Retina-Tomographie
HZB	Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie
keV	Kiloelektronenvolt
LINAC	Linear accelerator - Linearbeschleuniger

LUMPO	Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MAPKAPK5	MAP kinase-activated protein kinase 5
MeV	Megaelektronenvolt
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
NCCN	National comprehensive cancer network
NSCLC	Non-small-cell lung carcinoma
OCT	Optische Kohärenztomographie
PLCB4	1-Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase beta-4
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
PTV	planning target volume - Planungszielvolumen
RNFL	retinale nerve fiber layer
Ru	Ruthenium
SCNA	somatic copy number alterations
SF3B1	splicing factor 3 subunit 1
SMG	significantly mutated genes
sog.	sogenannt
SRS	single fraction stereotactic radiosurgery
SRSF2	Serine and Arginine Rich Splicing Factor 2
SRT	Stereotactic radiation therapy
TNM	<u>T</u> umor, <u>N</u> odus (Lymphknoten), <u>M</u> etastasen
TTT	Transpupillare Thermotherapie
v.a.	Vor allem
VEGF	vascular endothelial growth factor
z. B.	zum Beispiel

# 1. EINLEITUNG

Das uveale Melanom ist eine sowohl visus- als auch lebensbedrohende Erkrankung. Erfreulicherweise hat sich in den letzten zehn Jahren unser Verständnis, insbesondere bezüglich der Genetik der uvealen Melanome, deutlich entwickelt und es bleibt zu hoffen, dass basierend auf diesen Erkenntnissen neue therapeutische Verfahren zur Behandlung des metastasierten uvealen Melanoms entstehen werden.

Bei der Behandlung des Primärtumors sind wir derzeit in der Lage Tumore in einer Größenordnung zu bestrahlen, die früher eine sichere Indikation zur Enukleation dargestellt hätten. Hierzu sind zum Teil aufwändige Operationen und insbesondere während der ersten Jahre engmaschige Kontrollen notwendig, um etwaige Spätfolgen einer Radiatio rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die lokale Tumorkontrollrate mittels Protonentherapie ist mit 95-98 % so hoch, dass der häufigste Grund für eine sekundäre Enukleation meist nicht das Lokalrezidiv darstellt, sondern bestrahlungsbedingte Komplikationen, allen voran das Sekundärglaukom.

In dieser Arbeit sollen daher die Risikofaktoren, die zur Entwicklung der Sekundärglaukome führen können, sowie mögliche prophylaktische Interventionen und Behandlungsoptionen erörtert werden.

## 1.1. Uveales Melanom: Inzidenz, Prävalenz, Risikofaktoren und Metastasierung

Das uveale Melanom ist der häufigste primäre maligne intraokuläre Tumor des Erwachsenen. Mit einer Inzidenz von 5,2/1.000.000 gehört es dennoch zu den seltenen Erkrankungen [1]. Das uveale Melanom entwickelt sich aus Melanozyten der Uvea und kann sowohl der Aderhaut, dem Ziliarkörper oder der Iris entspringen. Bei größeren Tumoren können auch mehrere uveale Strukturen beteiligt sein. Die häufigste Variante stellt mit 86,3 % das Aderhautmelanom dar, während Ziliarkörpermelanome und Iris melanome deutlich seltener vorkommen [2].

Das Geschlechterverhältnis ist in den meisten Studien relativ ausgeglichen (Männer: 52,3 % vs. Frauen: 47,7 %). Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 62 Jahre, wobei in seltenen Fällen bereits Kinder betroffen sein können [1] [3]. Ein gehäuftes Auftreten uvealer Melanome kann bei Patienten mit okulärer Melanozytose beobachtet werden [4]. Die Lebenszeitprävalenz bei diesen Patienten liegt mit 1:400 weit über dem Durchschnitt. Als Risikofaktoren gelten weiterhin das Vorkommen von typischen und atypische kutanen Nävi, Sommersprossen, helle Haut- und Augenfarbe, Neigung zu Sonnenbränden und Schweißarbeiten [5]. Auf genetischer Ebene spielen BAP1 (BRCA1-associated protein 1) Mutationen eine entscheidende Rolle [6]. Patienten mit einer BAP1-Keimbahnmutation haben zudem ein erhöhtes Risiko an einem kutanen Melanom, Lungenkarzinom, Meningeom oder Pleuramesotheliom zu erkranken, man spricht dann auch vom BAP1-Tumorprädispositionssyndrom [7].

Typischer Weise handelt es sich beim uvealen Melanom um einen solitären meist bräunlich pigmentierten, seltener auch amelanotischen, Tumor. In Einzelfällen können die Tumore jedoch auch primär multifokal [8] oder bilateral vorliegen [9]. In diesen Fällen wird eine Assoziation mit einer BAP1-Keimbahnmutation vermutet [9].

Das uveale Melanom kann sich entweder aus einem transformierten Nävus oder *de novo* entwickeln. Aderhautnävi kommen bei ca. 6 % der kaukasischen Bevölkerung vor [10]. Das kumulative Risiko für eine maligne Transformation liegt bei 1,2 %, 5,8 % bzw. 13,9 % nach einem, fünf bzw. zehn Jahren [11]. Für Iris melanome liegt das kumulative Risiko einer malignen Transformation bei 0,3 %, 2,6 %, 4,1 % bzw. 11,2 % nach einem, fünf, zehn bzw. 20 Jahren [12].

Bei der klinischen Einschätzung des Transformationsrisikos eines Aderhautnävus hilft der Merksatz: “**To find small ocular melanoma doing imaging**” [13]. Hierbei stehen die ersten Buchstaben der Wörter für: T: **thickness**/Tumordicke > 2 mm, F: **subretinal fluid**/subretinale Flüssigkeit, S: **symptoms vision loss**/Symptomatik, O: **orange pigment**/orangefarbene lipufuszinhaltige Ablagerungen, M: **melanoma hollow**/niedriges Binnenecho im A-Scan, DIM: **diameter**/Durchmesser > 5 mm.

Das mittlere geschätzte 5-Jahres Transformationsrisiko eines Aderhautnävus in ein Melanom lag bei 1 % (HR 0,8) bei Patienten ohne Vorliegen einer der oben genannten Risikofaktoren, bei 11 % (HR 3,09) mit einem Risikofaktor, 22 % (HR 10,6) mit zwei Risikofaktoren, 34 % (HR 15,1) mit drei Risikofaktoren, 51 % (HR 15,2) mit vier Risikofaktoren und 55 % (HR 26,4) bei fünf Risikofaktoren [13]. Zur Einschätzung des Transformationsrisikos von Irisnävi existiert die ABCDEF-Regel. A: Age/Alter < 40 Jahre, B: Blood/Blutungen, C: Clock-hours inferior/Tumorkonfiguration inferior, D: Diffuse configuration/diffuse Tumorkonfiguration, E: Ectropion/Ektropium, F: Feathery margin/gefiederter Tumorrand [12].

Warum einige Melanozyten sich zu uvealen Melanomen entwickeln und einige hiervon wieder zu einer Metastasierung neigen ist nicht abschließend geklärt. Dennoch muss man sagen, dass sich unser Verständnis für die genetischen Eigenschaften des uvealen Melanoms insbesondere in der letzten Dekade deutlich erweitert haben. Die folgende neun Veränderungen sind als sog. „significantly mutated genes“ (SMG) reproduzierbar gewesen: GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2, BAP1, SF3B1, SRSF2, MAPKAPK5 und EIF1AX [14]. Keine dieser Mutationen ist ein SMG des kutanen Melanoms [15]. Darüber hinaus finden sich somatischen Änderungen der chromosomalen Kopienanzahl (somatic copy number alterations, SCNA). Hierbei können sich zusätzliche Kopie bei den Chromosomen 6p und 8q finden, wohingegen es bei den Chromosomen 1p, 3, 6q und 16q zu einem Kopierverlust kommt [16]. Die Veränderungen können einen Arm partiell, ganz oder in Form sogenannter Isochromosome (z. B. zwei kurze Arme bei Chromosom 8) betreffen.

Einer der stärksten Prädiktoren für eine Metastasierung stellt der Verlust eines Chromosom 3, die sogenannte Monosomie 3, dar [17]. In der Publikation von Prescher et al. hatten insg. 30 von 54 Patienten (= 56 %) eine Monosomie 3. Die 3-Jahres Mortalitätsrate betrug 50 % bei Patienten mit einer Monosomie 3 und 0 % bei

Patienten mit einer Disomie. Der histopathologische Subtyp, Alter, Geschlecht, extraokuläres Wachstum und Tumordicke hatten keinen zusätzlichen prädiktiven Wert. Das Vorliegen einer Isodisomie 3 ist prognostisch vergleichbar mit einer Monosomie 3, hierbei kommt es nach dem Verlust einer Kopie des Chromosoms 3 zu einer Verdopplung der übriggebliebenen fehlerhaften Kopie [18].

Das uveale Melanom war einer der ausgewählten Tumore aus dem Bereich der seltenen Erkrankungen im Rahmen der „The cancer genome Atlas“-Studie. Hier wurde u. a. ein whole genome sequencing, die DNA-Methylierung, das Transkriptom und epigenetische Veränderungen von 80 uvealen Melanomen analysiert [14]. In der SCNA-Clusteranalyse ließen sich vier Subtypen mit unterschiedlichen aneuploiden Ereignissen abgrenzen, die mit jeweils zwei Subtypen bei uvealen Melanomen mit einer Monosomie 3 und einer Disomie 3 einhergingen [14].

- Im Cluster 1 fanden sich uveale Melanome mit einer Disomie 3 und partielle und totale Gewinne des kurzen Arms von Chromosom 6 ohne ein weiteres Auftreten anderer signifikanter chromosomaler Aberrationen.
- Im Cluster 2 fand sich darüber hinaus noch partielle Gewinne von 8q.
- Cluster 3 und 4 umfassen uveale Melanome mit einer Monosomie 3 und in fast allen Proben fanden sich darüber hinaus noch ganz-armige 8q Gewinne (Cluster 3: im Median eine zusätzliche Kopie; Cluster 4: im Median 3 zusätzliche Kopien). Darüber hinaus fanden sich in Cluster 4 in allen Proben 8q Isochromosome, während diese in Cluster 3 nur sporadisch zu finden waren.

Somatische Mutationen in GNAQ, GNA11, PLCB4 und CYSLTR2 betreffen die G-Protein  $\alpha_q$  Signalkaskade [14]. Bis auf wenige Ausnahmen schließen diese Mutationen sich in aller Regel gegenseitig aus. Auch SF3B1 (splicing factor 3 subunit 1) und EIF1AX (eukaryotic translation initiation factor 1A) schließen sich in der Regel gegenseitig aus. EIF1AX Mutationen finden sich v. a. in uvealen Melanomen ohne Monosomie 3 oder 8q gain und fanden sich ausschließlich im SCNA Cluster 1. Mutationen von EIF1AX werden v. a. bei nicht metastasierten Tumoren gefunden [19]. SF3B1 Mutationen hingegen finden sich v. a. im SCNA Cluster 2, häufig in Kombination mit einem partiellen 8q Gewinn. Mutationen des SF3B1 Genes scheinen mit einer späten Metastasierung assoziiert zu sein (Median: 8,2 Jahre, Range: 23-145 Monate) [20].



Das Tumorsuppressorgen BAP1 wurde bereits weiter oben erwähnt. Das Gen liegt auf Chromosom 3p21. In der Regel handelt es sich um inaktivierende Mutationen, die zu einem Funktionsverlust führen. Es können sowohl somatische als auch Keimbahnmutation von BAP1 auftreten, wobei insbesondere somatische Mutationen eine höheres Metastasierungsrisiko aufzuweisen scheinen [21]. Bei Patienten mit einer Monosomie 3 konnten in über 80 % der Fälle somatische BAP1 Mutationen nachgewiesen werden [14]. Zeitlich scheint das Auftreten einer Monosomie 3 dem Funktionsverlust von BAP1 voraus zu gehen.

Im Detail ist bisher weder die Entstehung noch die Metastasierung des uvealen Melanoms verstanden. Derzeit geht man davon aus, dass es durch somatische Mutationen in GNAQ [22] und seinem Paralog GNA11 [23] entweder in Exon 5 (q209) oder Exon 4 (R183) der Ras-like domain in der alpha-Untereinheit heterotrimerer G-Proteine zu einer konstitutiven Aktivierung des G-Proteins kommt [23]. Dies bedingt wiederum eine konstitutive Aktivierung des MAPK-Pfades. Darüber hinaus kann aber auch eine vermehrte Stimulierung des transkriptionalen Coaktivators YAP gefunden werden [24]. GNAQ und GNA11 Mutationen finden sich in > 80 % der uvealen Melanome, aber auch in benignen Tumoren wie blauen Nävi [23] [25]. Es besteht keine prognostische Korrelation zwischen dem Auftreten von Mutationen in GNAQ und GNA11. Man geht daher davon aus, dass die Mutationen, welche den  $G\alpha_q$  Pfad betreffen zu den frühesten Ereignissen in der Entwicklung des uvealen Melanoms zählen. Im weiteren Verlauf kann es dann zu einer zusätzlichen Kopie des Chromosoms 8q und Mutationen in BAP1, SF3B1 und EIF1AX kommen [26].

Während sich die Aderhautmelanome wie weiter oben beschrieben genetisch von den kutanen Melanomen deutlich abgrenzen, finden sich beim Irismelanom interessanter Weise sowohl molekulargenetische Veränderungen, die typisch für kutane Melanome sind (NRAS, BRAF, PTEN, c-KIT, TP53), als auch solche die bei den choroidalen Melanomen (GNAQ, GNA11, BAP1, EIF1AX, SF3B1) auftreten. Zudem besteht bei den Irismelanomen keine prognostische Signifikanz für BAP1. Man muss daher davon ausgehen, dass die Irismelanome eine eigenständige molekulare Subgruppe der uvealen Melanome darstellen [27].

Eine klinische Besonderheit des uvealen Melanoms stellt die primär hämatogene Metastasierung infolge des fehlenden Lymphabflusses im Bereich der Uvea dar. In ca.

90 % der Fälle ist die Leber betroffen. Extrahepatische Filiae sind u. a. in Lunge, Pleura, Haut, Hirn, Knochen und Lymphknoten dokumentiert worden [28]. Ein blandes Staging bei Erstdiagnose schließt eine Metastasierung im Verlauf nicht aus, da zu diesem Zeitpunkt bereits Mikrometastasen bestehen können. Basierend auf der Verdopplungszeit unbehandelter Metastasen wurde von Eskelin et al. errechnet, dass die meisten Metastasen vermutlich fünf Jahre vor Primärbehandlung initiiert wurden [29].

Außer für die bereits weiter oben aufgeführten genetischen Risikofaktoren, insbesondere der Monosomie 3 und BAP1, konnte eine erhöhte Metastasierungswahrscheinlichkeit auch für verschiedene klinische, anatomische und histopathologische Faktoren gezeigt werden. Eine schlechtere Prognose im Rahmen des Aderhautmelanoms konnte u. a. für die folgenden klinischen Parametern gezeigt werden: höheres Alter, Tumorbasis und -prominenz, Ziliarkörperbeteiligung, extraokulares Wachstum, subretinale Flüssigkeit sowie intraokulare Blutungen [30]. Ein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung besteht zudem bei den sog. Ringmelanomen, einer seltenen Variante die ca. 0,1 % der uvealn Melanome ausmacht. Sie weisen ein zirkuläres Tumorwachstum im Bereich des Ziliarkörpers oder der Iris auf und können aufgrund ihrer Lage leicht übersehen werden, was eine rechtzeitige Behandlung häufig verzögert. Eine Metastasierung wurde in bis zu 52 % der Patienten beschrieben [31]. Histopathologische Risikofaktoren stellen das Vorkommen von Epitheloidzellen [32], Gefäßschleifen und -netzwerke [33] sowie Makrophagen vom M2-Typ dar [34].

Für Irismelanome konnte ein erhöhtes Metastasierungsrisiko im Falle eines höheren Alters bei Erstdiagnose, erhöhtem intraokularem Augeninnendruck, einer Tumorbeteiligung des Kammerwinkels oder der Iriswurzel, extraokularem Wachstum und vorhergehenden chirurgischen Interventionen nachgewiesen werden [35]. Bei letzterem Punkt ist jedoch unklar, ob die chirurgische Manipulation per se oder die Behandlung an einem nicht-spezialisierten Zentrum die Prognose ungünstig beeinflussen.

Das Risiko für eine Metastasierung kann mit Hilfe verschiedener Systeme eingeschätzt werden. Im klinischen Alltag hat sich insbesondere das Stagingssystem der American Joint Committee on Cancer (AJCC) etabliert, welchem wiederum die

TNM-Klassifikation zugrunde liegt. Dieses unterscheidet zwischen Aderhautmelanomen mit und ohne Ziliarkörperbeteiligung sowie Irismelanomen [36]. Bei den Aderhautmelanomen basiert die primäre Einteilung auf dem maximalen Tumordurchmesser und der -prominenz. In den Untergruppen findet die Ziliarkörperbeteiligung und das extraokularen Wachstum Berücksichtigung. Die Irismelanome werden anhand ihrer Ausdehnung im Bereich der Iris selbst, der Infiltration des Ziliarkörpers, der Aderhaut und der Sklera sowie dem Vorliegen eines extraokularen Wachstums kategorisiert. In den Untergruppen wird zudem das Vorliegen eines Sekundärglaukoms berücksichtigt [36]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nimmt mit zunehmendem Tumorstadium ab. So beträgt das Risiko infolge einer Metastasierung eines Aderhaut- bzw. Ziliarkörpermelanoms zu versterben nach 5 Jahren 4 % (T1), 8 % (T2), 19 % (T3) und 51 % (T4) [37].

Dem Irismelanom wird häufig eine bessere Prognose unterstellt. Schaut man sich jedoch das metastasierungsspezifische Überleben nach 5 Jahren an finden sich mit 100 % (T0/T1a-c), 90,4 % (T2), 63,6 % (T2a) und 50 % (T3, T3a, T4) vergleichbar ungünstige Prognosen [38]. Der „Vorteil“ der Irismelanome liegt darin, dass diese häufiger in einem früheren Stadium entdeckt und behandelt werden können und infolgedessen höhere T-Klassifikationen bei Erstdiagnose seltener vorkommen. Umgekehrt verhält es sich mit den Ziliarkörpermelanomen. Diese können zum Teil eine beachtliche Größe erreichen bevor sie symptomatisch werden. Sofern es sich nicht um einen frühzeitigen Zufallsbefund handelt, haben Patienten mit einem Ziliarkörpermelanom tendenziell eine höhere T-Klassifizierung bei Erstvorstellung und eine entsprechend schlechtere Prognose. In einigen Studien konnte jedoch auch größenunabhängig ein erhöhtes Metastasierungsrisiko des Ziliarkörpermelanoms nachgewiesen werden, so dass es Hypothesen gibt, dass eventuell die Ziliarkörperkontraktionen und Ziliargefäße eine Metastasierung begünstigen könnten [39].

Die prognostische Vorhersage kann durch den Einsatz genetischer Faktoren, wie dem Monosomie 3- oder 8q-Status, deutlich verbessert werden [40]. Eine prognostische Einschätzung unter Berücksichtigung klinischer, histopathologischer und insbesondere auch genetischer Risikofaktoren in Bezug auf Alter, Geschlecht und Gesamtmortalität ist z. B. mittels LUMPO (Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online) möglich

[41]. Das Programm ist online frei verfügbar unter:

<https://mpcetoolsforhealth.liverpool.ac.uk/matsoap/lumpo3cr.htm>

Da es sich beim uvealen Melanom um somatische Mutationen handelt sind wir für eine genetische Untersuchung derzeit noch auf Tumorgewebe angewiesen. Dieses kann im Rahmen einer Enukleation, Resektion oder Biopsie gewonnen werden. Bei Biopsien ist jedoch zu bedenken, dass es aufgrund von Tumorerogenität zu falsch negativen Ergebnissen kommen kann [42]. Eine genetische Untersuchung anhand zirkulierender Tumorzellen oder zirkulierender freier Tumor-DNA („liquid biopsy“) wurde in diversen Studien auch für das uveale Melanom versucht [43, 44]. Derzeit ist die Methode für einen Routineeinsatz noch nicht ausreichend etabliert

Auch wenn die letzten Jahre einen deutlichen Fortschritt in unserem Verständnis für die Entwicklung des uvealen Melanoms und der Metastasierung insb. auf genetischer Ebene ergeben haben, so haben diese Parameter aktuell nur prognostische bzw. differentialdiagnostische Relevanz. Eine kausale Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms oder eine adjuvante Therapie für Hochrisikopatienten steht gegenwärtig leider noch nicht zur Verfügung.

## 1.2. Behandlungsoptionen des Primärtumors

Die therapeutischen Optionen zur Behandlung des uvealen Melanoms richten sich primär nach der Tumorage und -größe. Die AJCC konnte zeigen, dass ein Lokalrezidiv mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko einhergeht [45]. Primäres Ziel der Behandlung muss daher die gesicherte lokale Tumorkontrolle sein. Erst im Folgenden schließt sich dann der Erhalt des Auges als solches und nach Möglichkeit auch der Funktion an. Bedacht werden muss bei der Wahl der Behandlungsmethode aber auch der Allgemeinzustand, die Persönlichkeit und die weitere ophthalmologische Anbindung des Patienten. Des Weiteren kann die Entscheidung von anderen ophthalmologischen Begleiterkrankung sowie der Funktionalität des Partnerauges beeinflusst werden.

Initial wurden Patienten mit einem uvealen Melanom primär enukleiert. Die COMS (collaborative ocular melanoma study) Studie konnte jedoch zeigen, dass eine Radiatio im Vergleich zur Enukleation kein erhöhtes Mortalitätsrisiko birgt [46]. Hierauf

setzte ein Paradigmenwechsel mit dem Ziel einer organ- und wenn möglich auch funktionserhaltenden Therapie ein. Heutzutage umfasst die Behandlung des uvealen Melanoms außer der Enukleation im Wesentlichen strahlungsbasierte Methoden. Zwischenzeitlich waren auch primäre Resektionen ohne Radiatio oder auch Behandlungen mittels TTT (Transpupilläre Thermotheapie) [47], PDT (Photodynamische Therapie) [48] oder Laserkoagulation [49] versucht worden. Diese Methoden sind als alleinige Primärtherapie aufgrund ihrer unzureichenden lokalen Tumorkontrolle als obsolet anzusehen. Dennoch finden diese Methoden zum Teil noch ihre Berechtigung als adjuvante Therapie.

Die Bestrahlung des uvealen Melanoms erfolgt als Brachy- oder Teletherapie. Bei der Brachytherapie (brachys, griechisch: kurz, nah) erfolgt die Behandlung auf kurze Distanz, bei der Teletherapie (tele, griechisch: fern) entsprechend in räumlicher Entfernung zum Tumor. Die erste dokumentierte Brachytherapie eines Aderhautmelanoms mittels Radon-Seeds erfolgte 1930 durch Moore [50]. Des Weiteren wurden Cobalt-60, Palladium-103, Strontium-90, Cäsium-131, Iod-125 und Ruthenium-106 eingesetzt. Aufgrund ihrer günstigen Dosisverteilung werden heutzutage vorrangig Iod-125 und Ruthenium-106-Applikatoren genutzt. Gelegentlich auch in Form von Binuklidapplikatoren, bei denen Iod-125 und Ruthenium-106 kombiniert werden

Ruthenium-106 ist ein Betastrahler und zerfällt mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 373,6 Tagen zu Rhodium-106, welches wiederum unmittelbar zu Palladium-106 zerfällt (HWZ: ca. 30 Sekunden) [51]. Strahlentherapeutisch relevant ist die Betastrahlung des Nuklids Rhodium-106 [52]. Iod-125 ist ein Gammastrahler und zerfällt mit einer Halbwertszeit von 59,4 Tagen. Durch Elektroneneinfang entsteht angeregtes Tellur-125. Beim Übergang in den Grundzustand wird Gammastrahlung mit einer Energie 35,5 keV ausgesendet [51, 53]. Zur Verfügung stehen verschiedene Größen und Ausführungen, welche z. B. Aussparungen zur Schonung des Sehnervens oder der Cornea haben [52, 53].

Der größte kommerziell verfügbare Applikator hat einen Durchmesser von 22 mm. Nach Möglichkeit sollte allseitig ein Abstand von  $\geq 2$  mm zwischen Tumorrund und Applikatorrand bestehen. Entsprechend sind Applikatoren nur für einen maximalen Tumordurchmesser  $\leq 18$  mm einzusetzen. Rutheniumapplikatoren sind laut

Herstellerangaben für Tumore bis zu 5 mm Prominenz zugelassen [52]. Iodapplikatoren sind für Prominenzen bis zu 10 mm geeignet, wobei eine Tumorspitzendosis von mindestens 85 Gy ( $\geq 0,6$  Gy/h) empfohlen wird [54]. Für andere Radioisotope (Ruthenium-106, Palladium-103, Iod-125 - im Falle eines nicht-COMS-Applikator, etc.) wird eine Dosis von 60-100 Gy an der Tumorspitze in den NCCN Guidelines Version 1.2019 beschrieben. An unserem Standort wird bei uvealen Melanomen eine Tumorspitzendosis von 90-100 Gy und eine Skleradosis von mindestens 350 Gy angestrebt.

Rutheniumapplikatoren bestehen im Wesentlichen aus Silber. Der 0,7 mm dicke Grundkörper ist auf der konkaven Seite mit einer 0,2 mm dicken Ruthenium-106 beschichteten Silberfolie und einer weiteren 0,1 mm dicken Silberschicht versehen [52]. Der Applikator ist gebrauchsfertig und muss lediglich für die Anwendung sterilisiert werden. Iod- und Binuklidapplikatoren müssen vor Anwendung mit Iodseeds bestückt werden. Hierbei handelt es sich um Titanröhrchen in deren Inneren das Iod-125 in Form von Silberiodid in einer porösen Keramik eingelagert ist.

Der operative Vorgang per se ist bei beiden Applikatoren gleich. Die Brachytherapie des uvealen Melanoms erfolgt transskleral bzw. bei Bedarf auch transkorneal. Der Applikator wird für einen berechneten Zeitraum an seinen Ösen und in der Regel zusätzlich mit einer Bauchbinde fixiert, um ein Verkippen zu vermeiden. Da der Applikator direkt der Sklera aufliegen muss, kann es ggf. notwendig werden störende Augenmuskeln für die Zeit der Bestrahlung abzutrennen. Diese werden dann bei der Entfernung des Applikators an ihrer ursprünglichen Stelle wieder fixiert.

Bei der Teletherapie erfolgt die Radiatio perkutan mittels Protonen, Photonen oder Gammastrahlen. Unterschieden werden die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (SRT: fractionated stereotactic radiotherapy, LINAC) und die stereotaktische Radiochirurgie (SRS: single fraction stereotactic radiosurgery, Gamma Knife, Cyber-Knife). Bei der SRT erfolgt die Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger (LINAC) mit einer Gesamtdosis von 50-70 Gy (auf 80 % Isodose) in 4-5 Fraktionen. Eine chirurgische Markierung des Tumors zur Vorbereitung der SRT ist fakultativ. Im Wesentlichen erfolgt die Bestrahlungsplanung nur CT- und ggf. MRT-basiert [55-58].

Bei der SRS wird keine vorbereitende Operation benötigt. Das Gamma-Knife nutzt 201 Cobalt-60 Quelle. Der Patient liegt während der Bestrahlung mit seinem Kopf in einem

helmartigen Kollimator. Aufgrund der vergleichsweise geringen Flexibilität des Gamma-Knives nimmt die Bedeutung jedoch zunehmend ab. Das Cyber-Knife ist eine Weiterentwicklung des Gamma-Knife auf Basis eines 6 MV-Linearbeschleunigers auf einem hochbeweglichen Roboterarm. So wird eine Bestrahlung aus über 2000 Richtungen ermöglicht. Der Patient erhält eine Retrobulbäranästhesie. Innerhalb eines vergleichsweise kurzen Zeitfensters von ca. 4 Stunden muss dann das Planungs-CT, die Erstellung des Bestrahlungsplans und die eigentliche Bestrahlung erfolgen. Die Bestrahlung selbst erfolgt als Einzeitbestrahlung mit einer Dosis von 1 x 18-22 Gy (auf die 70 % Isodose). Prinzipiell ist jedoch mit allen Geräten eine fraktionierte Bestrahlung möglich [59, 60].

Der große Vorteil der teletherapeutischen Bestrahlungsverfahren ist die Unabhängigkeit von Tumorgröße, -form und -lage. Hauptindikation sind daher zentral gelegene Tumor in unmittelbarer Nähe zu Papille und/oder Makula sowie Tumore, die aufgrund ihrer Größe einem Applikator nicht mehr zugänglich sind. Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass die Wertigkeit von SRT und SRS bei kleinen Tumoren oder Tumoren mit flachen Ausläufern noch eingeschränkt ist, da ausschließlich CT- und MRT-Daten zur Planung eingesetzt werden und flache Strukturen somit nicht immer sicher erfasst werden können [61]. Der Vorteil von SRT und SRS besteht in der breiteren Verfügbarkeit und den etwas niedrigeren Kosten. Der wesentliche Nachteil ist jedoch die zum Teil erhebliche Bestrahlung umliegender Strukturen und insb. im Falle der SRS, die derzeit vergleichsweise noch sehr schlechte lokale Tumorkontrollrate [60, 62, 63].

Die Behandlung des uvealen Melanoms mittels Protonentherapie ist nur an einem dezidierten Augenbestrahlungsplatz möglich. Die erste Protonentherapie eines uvealen Melanoms wurde 1975 am Harvard Zyklotron in Boston durchgeführt [64]. Seit 1998 ist die Protonentherapie zur Behandlung uvealer Melanome auch in Berlin am heutigen Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Augenheilkunde etabliert. Der Protonenstrahl wird von einem 68 MeV Zyklotron am Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie (HZB), dem früheren Hahn-Meitner Institut, bereitgestellt.

Die Besonderheit der Protonen ist einerseits ihre energieabhängige definierte Eindringtiefe ins Gewebe und andererseits der steile Dosisabfall der sog. Bragg-Peak.

Legt man nun geschickt mehrere Bragg-Peaks unterschiedlicher Energie hintereinander kann ein homogenes Dosis-Plateau über mehrere Millimeter erzeugt werden. Aufgrund der exzellenten Energieschärfe des Protonenstrahls am HZB von 0,15 % beträgt der distale Dosisabfall lediglich 0,94 mm (90 % zu 10 % Isodose). Im Vergleich zu den Applikatoren kann mittels Protonentherapie eine nahezu homogene Dosisverteilung im gesamten klinischen Zielvolumen (CTV: clinical target volume) erzeugt werden. Rein technisch ist die Eindringtiefe am HZB auf ca. 35 mm beschränkt und eine Bestrahlung tiefer gelegener Strukturen nicht möglich [65]. Je nach Tumorage kann versucht werden durch den Einsatz von Keilen, die auf die für jeden Patienten individuell angefertigten Blenden aufgesetzt werden, strahlensensible Strukturen aus dem Strahlungsfeld auszuschließen. Hierdurch kann eine maximale Schonung umliegender Strukturen erreicht werden.

Zur Vorbereitung der Radiatio erfolgt bei Ziliarkörper- und Aderhautmelanomen eine Operation, bei der mehrere 2,5 mm große Tantalumclips skleral aufgenäht werden. An unserem Standort hat es sich etabliert vier Tantalumclips aufzubringen, wobei nach Möglichkeit drei um den Tumor und einer auf die Gegenseite gelegt wird. Die Position der Clips wird auf einem Fundusfoto eingezeichnet und in einem Protokoll wird die Lage, der Clip-Limbus-Abstand und ggf. der Clip-Clip-Abstand dokumentiert. Am Folgetag erhalten die Patienten eine Sonographie, in der eine wiederholte Messung des Tumors und eine Bestimmung der Clip-Papillen und Clip-Clip-Abstände durchgeführt wird. In jedem Fall erfolgt eine Planungs-CT. Patienten mit Tumoren > 6 mm oder in unmittelbarer Nähe zur Papille erhalten zum Ausschluss einer Infiltration des N. opticus zusätzlich eine hochauflösende MRT der Orbita [66]. Basierend auf diesen Daten wird ein virtuelles dreidimensionales Modell für die Bestrahlungsplanung erstellt. Bis 2006 erfolgte dies mit EYEPLAN (Version 1.2b und 2.1c) und seit 2006 mit OCTOPUS (Version 4.4.6 und 4.4.9, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg und HZB) [67, 68].

Das klinische Zielvolumen basiert auf den im Fundusfoto eingezeichneten und den in der Sonographie und/oder MRT gemessenen Tumorgrenzen. CTV und GTV (gross target volume) sind in der Regel identisch. Das Planungszielvolumen (PTV: planning target volume) entspricht dem klinischen Zielvolumen plus einem Sicherheitssaum von 1,0 mm, zum Ausgleich von apparativen Ungenauigkeiten und Lagerungsunsicherheiten. Dem wird in Bestrahlungsrichtung ein zusätzlicher



Sicherheitssaum von 1,5 mm hinzugefügt, um Unsicherheiten aufgrund der Beschaffenheit des Augengewebes bei der Bestimmung der Eindringtiefe der Protonen in das Auge zu kompensieren.

Um Bewegungen während der Bestrahlung soweit wie möglich zu reduzieren wird eine individuelle Maske angefertigt und ein Beißblock genutzt. Der Patient fixiert ein Licht in der gewünschten Blickposition. Die Position des Auges wird Anhand eines Monitors überwacht, so dass selbst feinste Bewegungen bemerkt und ggf. die Bestrahlung unterbrochen werden kann. Die Position des Auges wird Anhand der Clips mittels einer Röntgenaufnahme verifiziert und mit dem Modell abgeglichen. Zur Schonung der Lider wird zudem ein Lidsperrer eingesetzt und die Patienten erhalten einen Tropfen Lokalanästhetikum, z. B. Proparacain-POS® 0,5 % Augentropfen.

Die Vorbereitungen der Bestrahlung vor Ort sind vergleichsweise aufwendig und dauern auch bei einem complianten Patienten in etwa 20 Minuten. Die eigentliche Bestrahlungszeit beträgt lediglich ungefähr eine Minute. In den meisten Fällen, wie auch am HZB, wird eine Gesamtdosis von 60 CGE (Cobalt Gray equivalent, 1 Gy entspricht in etwa 1,1 CGE) an vier aufeinander folgenden Tagen zu jeweils 15 CGE appliziert. In der Literatur finden sich jedoch Angaben von 50-70 CGE in 4-8 Fraktionen [54] [69].

Prinzipiell ist heute die Radiatio von Tumoren in einer Größenordnung möglich, die früher eine sichere Eukleationsindikation dargestellt hätten. Um auch große Tumor bulbuserhaltend zu behandeln, bedarf es je nach Ausgangssituation einer entsprechenden adjuvanten Therapie. Das wesentliche Problem bei der Behandlung großer Tumore liegt in der sich an die Radiatio anschließenden Tumorreaktion: Es kommt zu einer sterilen Entzündungsreaktion, welche mit einer vermehrten Exsudation einhergeht [70]. Dieses Phänomen wird auch als „toxic tumor syndrome“ bezeichnet. Ein wesentlicher Faktor scheint eine vermehrte VEGF-Sekretion zu sein. Im ungünstigsten Fall entwickelt sich ein Neovaskularisationsglaukom, welches unbehandelt in einer schmerzhaften Amaurose und im Verlauf in einer sekundären Eukleation münden kann. Besteht nur wenig Exsudation kann der Befund ggf. beobachtet oder eine Therapie mit einer intravitrealen anti-VEGF- und/oder Corticoid-Applikation allein oder in Kombination mit einer TTT und/oder sektoriellen retinalen Laserkoagulation versucht werden [71]. Ist dies nicht zielführend kann je nach

Ausmaß der Exsudation und in Abhängigkeit der Tumorgöße und -lage eine Endodrainage oder eine Tumorsektion notwendig werden. Eine Resektion des Aderhautmelanoms kann entweder *ab interno* als Endoresektion oder *ab externo* als transsklerale Resektion durchgeführt werden [72, 73]. Die Endoresektion ist v. a. für posterior gelegene Tumor vorgesehen, während die transsklerale Resektion sich für anterior gelegene Ziliarkörper-/Aderhautmelanome eignet.

Die Erstbeschreibung der Endoresektion erfolgte 1986 durch Peyman et al. [74]. Im Rahmen einer pars-plana Vitrektomie wird der Tumor mit Hilfe eines Cutters transretinal abgetragen. Anschließend wird das Auge mit Silikonöl für mehrere Monate stabilisiert bevor dieses wieder entfernt werden kann. Eine der ersten Beschreibungen einer transskleralen Resektion findet sich 1966. Stallard beschrieb damals noch unter dem Begriff der partiellen Choroidektomie zwei Fälle, in denen er ein Aderhautmelanom und ein Iris-Ziliarkörpermelanom transskleral resezierte [75]. Die transsklerale Resektion kann entweder mit einer neoadjuvanten Protonentherapie [76] oder in Kombination mit einer adjuvanten Brachytherapie durchgeführt werden [77]. Da eine transsklerale Resektion nach Protonentherapie ein signifikant reduziertes Lokalrezidivrisiko aufweist, sollte eine neoadjuvante Radiatio, sofern verfügbar, bevorzugt werden [76, 77]. Eine alleinige Resektion ohne Radiatio ist aufgrund des signifikant erhöhten Rezidivrisikos heutzutage als obsolet anzusehen [76-78].

Bei einer transskleralen Resektion handelt es sich um eine sog. Open Sky Operation, d.h. dass das Auge intraoperativ eröffnet wird und mit seiner Umgebung in Verbindung steht. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein intraokularer Druck, weshalb ein erhöhtes Risiko für eine Expulsivblutung besteht. Um das intraoperative Blutungsrisiko zu reduzieren wird der mittlere arterielle Druck bei der Endoresektion auf < 50 mmHg und bei einer transskleralen Resektion sogar auf < 45 mmHg gesenkt. Die Operationsentscheidung für eine Resektion ist daher nicht nur von ophthalmologischen Faktoren, sondern insbesondere vom internistischen Zustand des Patienten abhängig. Patienten mit einem unzureichend eingestellten arteriellen Hypertonus oder mit einer nicht zu pausierenden Antikoagulation sind einer Resektion nicht zuführbar. Ophthalmologische Kontraindikationen stellen eine Tumorbeteiligung der Makula, der Papille oder des Ziliarkörpers über mehrere Uhrzeiten dar. Zudem sollte die Tumorbasis 18 mm nicht überschreiten.

Als Kompromiss kann bei Patienten, die einer Resektion nicht zugänglich sind, eine Endodrainage in Erwägung gezogen werden. Hierbei wird die subretinale Flüssigkeit im Rahmen einer pars plana Vitrektomie drainiert und das Auge anschließend mit Silikonöl tamponiert, welches im Verlauf wieder chirurgisch entfernt werden muss [79].

### 1.3. Sekundärglaukome im Rahmen des uvealen Melanoms und nach Radiatio

Sekundärglaukome werden von der European Glaucoma Society (EGS) als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen definiert, bei denen der erhöhte Intraokulardruck als wichtigster pathologischer Faktor eine glaukomatöse Optikusatrophie verursacht [80]. Diesen liegen, sowohl bei offenem als auch bei geschlossenem Kammerwinkel, meist komplexe Pathomechanismen zugrunde.

Die Entwicklung eines Sekundärglaukoms im Rahmen der uvealen Melanome kann eine Folge des Tumors oder der Bestrahlung darstellen. In einigen Fällen führt letztendlich erst die einseitige Druckerhöhung zur Detektion eines Melanoms [81, 82], wobei Sekundärglaukom bei der Erstdiagnose eines uvealen Melanoms mit 3% eher selten [83]. Bei den Irismelanomen hingegen kann bei bis zu 40 % der Patienten bereits vor Bestrahlung ein Sekundärglaukom gefunden werden [84].

Prinzipiell können das tumorinduzierte Offenwinkelglaukom und das tumorinduzierte Engwinkelglaukom unterschieden werden [85]. Ein tumorinduziertes Offenwinkelglaukom kann auf einer Infiltration des Tumors selbst oder einer Obstruktion des Trabekelmaschenwerkes infolge einer Tumorzellaussaat oder Melanomakrophagen beim sog. melanomalytischen Glaukom vorliegen [86, 87]. Seltener kommt es zu einem tumorinduzierten Engwinkelglaukom infolge einer Verlagerung des Iris-Linsendiaphragmas durch den Tumor, infolge einer intumeszenten Katarakt oder im Rahmen einer Iris bombata.

Insbesondere bei größeren Tumoren mit exsudativer Amotio kann es zudem zu einem Neovaskularisationsglaukom kommen. Sowohl in Tumor- als auch in retinalen Zellen konnten bei Patienten mit einem unbehandeltem uveal Melanom erhöhte VEGF-A-Konzentrationen nachgewiesen werden [88], welche eine Neovaskularisation begünstigen können. Sowohl die Neovaskularisation selbst als auch eine spontane Vorderkammereinblutung können hierbei zu einer intraokularen Druckerhöhung führen

[84]. Ursächlich für das Sekundärglaukom ist bei den Irismelanomen meist eine Infiltration des Kammerwinkels durch den Tumor. Bei den Ziliarkörpermelanomen besteht vorwiegend eine Tumorinvasion des Kammerwinkels oder eine Pigmentdispersion, wohingegen bei den choroidalen Melanomen die Irisneovaskularisation vorrangig ist [83].

Ein Sekundärglaukom stellt nicht nur eine therapeutische Herausforderung dar. Für die Irismelanome konnte in vereinzelt Studien gezeigt werden, dass ein erhöhter Intraokularer Druck mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko einhergeht [89]. Dies könnte jedoch auch der Tatsache geschuldet sein, dass insb. Patienten mit einem fortgeschrittenen Irismelanom oder solchen mit einer Infiltration des Kammerwinkels zu einer Tensioerhöhung neigen.

Sekundärglaukome nach Radiatio treten unabhängig von der Bestrahlungsart auf, die zur Behandlung des uvealen Melanoms gewählt wurde [90-95]. Je nach Bestrahlungsart und Tumorage/-größe werden Sekundärglaukomraten von 10 [96] bis über 40% angegeben [91]. Auch nach Radiatio extraokulärer Läsionen können Sekundärglaukome beobachtet werden, wenn auch deutlich seltener [97]. Eine besondere Bedeutung kommt *post radiationem* den Neovaskularisationsglaukomen zu. Meist basiert das Neovaskularisationsglaukom auf einem toxic tumor syndrome oder einer Strahlenretinopathie. In beiden Fällen können erhöhte VEGF-Konzentrationen gemessen werden. Beim toxic tumor syndrome vermutet man eine vermehrte VEGF-Sekretion aus dem residuellen Tumorgewebe. Die Strahlenretinopathie ist eine okklusive retinale Vaskulopathie [98]. Infolge der Ischämie kommt es auch hier zu einer vermehrten VEGF-Sekretion, welche eine Neovaskularisation und im weiteren Verlauf ein Neovaskularisationsglaukom begünstigt.

Bei den Irismelanomen hingegen spielt das Neovaskularisationsglaukom auch *post radiationem* eine eher untergeordnete Rolle [99]. Histologisch findet sich nach einer Bestrahlung eine Atrophie der Iris einhergehend mit einer reduzierten Dicke und Zellularität [100]. Die Strahlenfibrose ist eine bekannte Komplikation nach Radiatio [101]. In der Regel ist sie auf den Expositionsbereich beschränkt und geht mit einem abnormalen Remodelling der extrazellulären Matrix und einer pathologischen Fibrosierung einher. Bei Sekundärglaukomen ohne ersichtliche Neovaskularisation

besteht die Möglichkeit, dass es infolge der Bestrahlung zu (fibrotischen) Alterationen des vorderen Augenabschnittes kommt, welche mit einem erhöhten Abflusswiderstand einhergehen und somit eine Druckerhöhung begünstigen.

#### 1.4. Therapeutische Optionen zur Behandlung des Sekundärglaukoms

Der Therapie eines Sekundärglaukoms liegt, sofern möglich, immer die Behandlung der den Druckanstieg unterhaltenden Mechanismen zugrunde. Handelt es sich beispielsweise um ein Neovaskularisationsglaukom muss eine Reduktion der überschießenden VEGF-Sekretion versucht werden. Dies kann übergangsweise durch eine intravitreale Gabe von anti-VEGF erfolgen [102]. Um eine dauerhafte Regulation zu erzielen sollte im Fall von Ischämien eine suffiziente retinale Laserkoagulation der entsprechenden Areale erfolgen [102]. Im Fall eines toxic tumor syndroms wiederum kann eine Normalisierung der VEGF-Sekretion in der Regel am effizientesten durch die Resektion des residuellen Tumorgewebes in Kombination mit einer Drainage der subretinalen Flüssigkeit und einer anschließenden Wiederanlage der Netzhaut erzielt werden [103]. Jegliche Intervention muss im Falle eines uvealen Melanoms immer unter der Gewährleistung der Tumorkontrolle erfolgen.

Die EGS empfiehlt im Falle einer Druckentgleisung das folgende Vorgehen [80]:

- Behandlung des verursachenden Tumors (Bestrahlung, chirurgische Exzision, E nukleation)
- Topische und systemische drucksenkende Therapie.
- Cycloablation
- Eine filtrierende Glaukomchirurgie ist nur nach erfolgreicher Tumorthherapie indiziert.

Topische Betablocker, alpha-Agonisten, topische und systemische Carboanhydrasehemmer werden von der EGS als wirksam und sicher eingestuft. Vom Gebrauch von Prostaglandinanaloga (Verbesserung des uveoskleralen Abflusses) und Pilocarpin (Verbesserung des trabekulären Abflusses) wird aufgrund der theoretischen Möglichkeit eine Metastasierung eher abgeraten. Prostaglandinanaloga können zudem mit einer vermehrten Irispigmentierung einhergehen und die Verlaufskontrollen beeinflussen [104].

Die Trabekulektomie wird häufig als Goldstandard der Glaukomchirurgie bezeichnet. Aufgrund des Risikos einer Verschleppung vitaler Tumorzellen bestehen jedoch Vorbehalte gegenüber bulbuseröffnenden Verfahren zur Druckregulierung [105-107]. Daher haben sich im klinischen Alltag insbesondere zyklodestruktive Eingriffe wie die Zyklophotokoagulation (CPC) und Zyklokryokoagulation etabliert [108]. In der Literatur sind jedoch Fallserien mit erfolgreicher Anwendung von Ahmedvalves, Baerveldt-Shunts und Trabekulektomien beschrieben [109-112]. Die minimalinvasive Glaukomchirurgie (MIGS), die eine zunehmend wichtigere Rolle zur Behandlung der primären Offenwinkelglaukome spielt, hat bei der Behandlung der tumor- oder bestrahlungsassoziierten Sekundärglaukome aktuell keine nennenswerte Bedeutung.

Die im Folgenden ausgewählten Arbeiten sollen dazu beitragen Risikofaktoren sowie prophylaktische und therapeutische Behandlungsoptionen der Sekundärglaukome zu erörtern.

## 1.5. Wissenschaftliche Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Welche Risikofaktoren begünstigen die Entwicklung eines Sekundärglaukoms im Allgemeinen und eines Neovaskularisationsglaukoms im Speziellen beim uvealen Melanom nach Protonentherapie?
2. Welche Strukturen sollten bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden, um das Sekundärglaukomrisiko zu reduzieren?
3. Reduziert eine frühzeitige chirurgische Intervention das Sekundärglaukomrisiko?
4. Welche chirurgischen Behandlungsoptionen stehen zur Verfügung, wenn die konservative anti-glaukomatöse Therapie erschöpft ist? Sind diese mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko oder Metastasierungsrisiko vergesellschaftet?

## 2. ORIGINALARBEITEN

### 2.1. Nebenwirkungen der Protonentherapie des choroidalen Melanoms in Abhängigkeit der Papillendosis und der bestrahlten Länge des Sehnervs

Der Vorteil teletherapeutischer Verfahren liegt in der Unabhängigkeit von Tumorgröße und -lage. Die Protonentherapie stellt ein etabliertes Verfahren zur Behandlung uvealer Melanome dar. Hier besteht durch den Einsatz einer individuellen Lochblende sowie einem oder mehreren Keilen den Strahl bestmöglich an das CTV anzupassen und kritische Strukturen wie Makula, Papille und Sehnerv ggf. besser zu schonen. Da es sich bei Papille und Sehnerv um nachgeschaltete Organe handelt, stellt sich die Frage, ob bei Radiatio der Papille eine Schonung des Sehnervs noch einen Effekt hat. Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss der Papillendosis und der bestrahlten Optikuslänge besser zu verstehen.

Geprüft wurde der Einfluss der Papillendosis und der bestrahlten Optikuslänge im Vergleich mit anderen bekannten klinischen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertension, Linsendosis, Ziliarkörperdosis, Foveadosis, Abstand Tumorrand zu Fovea, Abstand Tumorrand zu Papille). Die Analysen wurden für die folgenden Parameter durchgeführt: Strahlenoptikopathie, Strahlenretinopathie, Irisneovaskularisation, Sekundärglaukom, E nukleation, Lokalrezidive. Die Auswertung erfolgte als Time-to-event Analyse mittels Kaplan-Meier Kurven und Log-Rank Test. Die potenziellen Faktoren wurden anschließend mit einer vorwärts/rückwärts Selektion in der Cox Regression analysiert.

Insgesamt wurden 1129 Patienten in dieser Studie berücksichtigt, die zur Behandlung eines choroidalen Melanoms eine primäre Protonentherapie erhalten hatten. Diese erfolgte mit 60 CGE zwischen 1998 und 2013 am Helmholtz-Zentrum Berlin. Die Bestrahlung erfolgt an vier konsekutiven Tagen mit jeweils 15 CGE (Cobalt Gray Equivalent) und einer Gesamtdosis von 60 CGE. Indikation, Planung und Durchführung sind im Detail in Kapitel 1.2 dargestellt.

Entsprechend ihrer anatomischen Anordnung zeigte sich eine hohe Korrelation bezüglich der Papillendosis und der bestrahlten Optikuslänge (Korrelationskoeffizient



0,93). In der Kaplan-Meier Analyse betrug der 5-Jahres Schätzer für das Sekundärglaukom-freie Überleben 82,2 % und das Strahlenoptikopathie-freie Überleben 40,9 %. Nach Einschluss der signifikanten Risikofaktoren aus der univariaten Cox-Regression war die Papillendosis ein unabhängiger Risikofaktor für die Notwendigkeit einer Eukleation ( $p < 0,001$ , HR 1,037, 95 % CI: 1,020-1,053) und dem Auftreten einer Strahlenoptikopathie ( $p < 0,001$ , HR 1,023, 95 % CI: 1,016-1,029), Irisneovaskularisationen ( $p < 0,001$ , HR 1,013, 95 % CI: 1,008-1,019) und Sekundärglaukomen ( $p < 0,001$ , HR 1,017, 95 % CI: 1,011-1,023). Die bestrahlte Optikuslänge war in der univariaten Analyse ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Strahlenoptikopathie ( $p < 0,001$ , HR: 1,661, 95 % CI: 1,572-1,755), Strahlenretinopathie ( $p < 0,001$ , HR: 1,202, 95 % CI: 1,145-1,262), Irisneovaskularisationen ( $p < 0,001$ , HR: 1,362, 95 % CI: 1,243-1,493), Sekundärglaukome ( $p < 0,001$ , HR: 1,526, 95 % CI: 1,375-1,692) und Eukleationen ( $p < 0,001$ , HR: 1,684, 95 % CI: 1,334-3,126). In der multivariaten Analyse aber stellt die bestrahlte Optikuslänge für keine der getesteten Variablen einen unabhängig signifikanten Risikofaktor dar.

Die Daten lassen daher die Vermutung zu, dass die Papillendosis gegenüber der bestrahlten Optikuslänge insbesondere bei der Entwicklung von Neovaskularisationen, Sekundärglaukomen, Strahlenoptikopathie und der Notwendigkeit einer Eukleation vorrangig ist. Die häufigste Form des Sekundärglaukoms nach Radiatio choroidaler Melanome stellt das Neovaskularisationsglaukom dar. Dieses wurde in diesem Paper jedoch nicht als separate Subgruppe berücksichtigt.

Aline I. Riehardt, Andrea Stroux, Ira Seibel, Jens Heufelder, Oliver Zeitz, Dirk Böhmer, Antonia M. Jousen, Johannes Gollrad. Side effects of proton beam therapy of choroidal melanoma in dependence of the dose to the optic disc and the irradiated length of the optic nerve. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2020)

<https://doi.org/10.1007/s00417-020-04780-y> (Online ahead of print)

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04780-y>

























## 2.2. Neovaskularisationsglaukom nach Protonentherapie choroidaler Melanome: Inzidenz und Risikofaktoren

Das Neovaskularisationsglaukom stellt einen der wesentlichen Gründe für eine sekundäre Enukleation nach Radiatio dar und kann mit unterschiedlicher Inzidenz bei jeglicher Form der Brachy- oder Teletherapie des Aderhautmelanoms gefunden werden.

Ziel dieser Studie war es potenzielle Risikostrukturen mit Hinblick auf etwaige Optimierungsmöglichkeiten während der Bestrahlungsplanung zu erfassen und kritische Phasen, in denen die Patienten einer besonderen Beobachtung während der Nachsorge bedürfen, ausfindig zu machen.

Hierzu wurden in einer retrospektiven Studie alle Patienten untersucht, die zwischen Mai 1998 und November 2008 wegen eines choroidalen Melanoms in der Klinik für Augenheilkunde an der Charité – Campus Benjamin Franklin und dem Helmholtz-Zentrum Berlin mittels primärer Protonentherapie behandelt wurden. Insgesamt traf dies auf 629 Patienten zu. Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit einem Glaukom bei Erstvorstellung und solche mit einer adjuvanten Resektion.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 5,1 Jahre (Range 0,3-14,2 Jahre). 20,8 % der Patienten entwickelten ein Neovaskularisation der Iris nach durchschnittlich 2 Jahren (Range: 0,45-8,4 Jahre). 47 % dieser Patienten wiederum entwickelten ein Neovaskularisationsglaukom durchschnittlich 2,0 Jahren (Range: 5 Monate -11,6 Jahre) nach Protonentherapie. Der Kaplan-Meier Schätzer für die Abwesenheit eines Neovaskularisationsglaukoms nach 5 Jahren betrug 89,5 %. Eine Enukleation wurde bei 25 Patienten (= 4 %) notwendig. Die meisten Patienten wurden als Folge eines Neovaskularisationsglaukoms (n = 12) oder eines Lokalrezidives (n = 10) enukleiert. Zwei Patienten erhielten eine Enukleation bei Phthisis bulbi. In einem weiteren Fall wurde eine Enukleation bei Druckdekompensation ohne bestehende Neovaskularisation und Amaurose nach multiplen vitreoretinalen Eingriffen durchgeführt.

Potenzielle Risikofaktoren für ein Neovaskularisationsglaukom, die bei der Analyse berücksichtigt wurden waren: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Amotio retinae,

maximale Tumorprominenz, größter basaler Tumordurchmesser, Abstand des Tumorrandes zur Fovea bzw. zur Papille, Ziliarkörperdosis, Linsendosis, Foveadosis, Papillendosis und die bestrahlte Länge des Nervus opticus. In der multivariaten Regressionsanalyse wurden die Ziliarkörperdosis ( $p < 0,001$ , HR: 4,39, 95 % CI: 2,28–8,44 (21–40 CGE), HR: 11,04, 95 % CI: 1,97–61,69 (41–60 CGE), die bestrahlte Länge des Nervus opticus ( $p < 0,001$ , HR: 3,88, 95 % CI: 2,11–7,16), Diabetes mellitus ( $p < 0,01$ , HR: 1,28, 95 % CI: 1,24–4,21) und die maximale Tumorprominenz ( $p < 0,05$ , HR: 2,28, 95% CI: 1,17–4,83 ( $> 6 \text{ mm} \leq 9 \text{ mm}$ ), HR: 3,74, 95 % CI: 1,05–13,23, ( $> 9 \text{ mm}$ ) als signifikante unabhängige Risikofaktoren ermittelt.

Eine Besonderheit der Protonentherapie stellt der steile Dosisabfall, der sog. Bragg-Peak, dar. Zudem erlaubt uns die Protonentherapie eine Anpassung des Bestrahlungsfeldes durch eine individuelle Bestrahlungsblende und bei Bedarf durch den zusätzlichen Einsatz von einem oder mehreren Keilen. Etwaige Optionen zur Schonung kritischer Strukturen sollten bereits bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden. Die Möglichkeiten diesbezüglich sind insofern begrenzt, als dass selbstredend eine Dosisreduktion kritischer Strukturen, auch bei ungünstiger Tumorlage oder Ausgangssituation, wie z. B. bei der Behandlung des (funktionell) besseren oder gar einzigen Auges, niemals zu Ungunsten der lokalen Tumorkontrolle erfolgen darf.

Die maximale Tumorprominenz wiederum kann operativ beeinflusst werden. Inwieweit eine Reduktion der maximalen Tumorprominenz das Risiko für ein Neovaskularisationsglaukom beeinflusst, geht aus dieser Analyse nicht hervor.

Riechardt AI, Pilger D, Cordini D, Seibel I, Gundlach G, Hager A, Jousseaume AM. Neovascular glaucoma after proton beam therapy of choroidal melanoma: incidence and risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255:2263–2269

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007%2Fs00417-017-3737-3>

















### 2.3. Adjuvante *ab interno* Behandlung uvealer Melanome nach Protonentherapie

Unter dem toxic tumor syndrome versteht man ein Krankheitsbild bei dem es als Folge der Bestrahlung zu einer sterilen Entzündung, Exsudationen und zur Entwicklung eines Neovaskularisationsglaukoms kommt. Es tritt insbesondere bei großen Tumoren auf. Ursächlich vermutet man eine vermehrte VEGF-Sekretion des residuellen Tumorgewebes und der exsudativ abgehobenen Netzhaut nach Radiatio. Eine Überlegung ist daher die Exsudation zu drainieren, die Netzhaut chirurgisch wieder anzulegen und ggf. den Tumor zu resezieren, um die dauerhafte VEGF-Sekretion zu unterbinden bzw. zu reduzieren.

In dieser retrospektiven Studie wurden sowohl Patienten mit Aderhaut- als auch Ziliarkörpermelanomen eingeschlossen, die eine primäre Protonentherapie zwischen Juni 1998 und Juni 2015 erhalten haben. Insgesamt wurden 2499 Patienten eingeschlossen.

In der Auswertung wurden folgende Subgruppen berücksichtigt: Patienten, die eine Endoresektion (n = 445) oder eine Endodrainage (n = 242) erhalten haben, Patienten mit einem Tumor mit einer maximalen Tumorprominenz von über 7 mm und einer Tumorbasis größer 8 mm mit exsudativer Amotio retinae, die weder eine Endoresektion oder Endodrainage erhalten haben (n = 216) sowie alle übrigen Patienten, die kein weiteres adjuvantes chirurgische Prozedere benötigten.

Schaut man sich die Neovaskularisationsglaukomrate für alle Patienten an, so liegt diese bei 12,6 % (n = 315/2499). Die niedrigste Rate an Neovaskularisationsglaukomen fand sich mit 5,7 % (n = 84/1471) bei den Patienten, die keine chirurgische adjuvante Therapie benötigten. In dieser Gruppe fanden sich erwartungsgemäß mit im Median 3,6 mm (1,0-14,1 mm) und 11,0 mm (1,0-22,4 mm) die Tumore mit der niedrigsten maximalen Tumorprominenz bzw. dem niedrigsten Tumordurchmesser. Die Endoresektionsgruppe enthielt die Tumoren mit der größten Prominenz (Median: 10,0 mm; Range: 6,0-16,4 mm) und dem größten basalen Durchmesser (Median: 14,5 mm; Range: 8,0-21,5 mm). Trotz allem war hier die Neovaskularisationsglaukomrate mit 12,1 % (n = 54/445) vergleichsweise niedrig. Die Gruppe der Patienten mit einer Endodrainage umfasst tendenziell kleinere Tumore mit

im Median 7,8 mm maximaler Tumorprominenz (Range: 5,9-11,2 mm) und 14,7 mm (Range: 12,1-26,1 mm) Tumorbasis, weist jedoch mit 21,2 % (n = 51/242) eine deutlich höhere Neovaskularisationsglaukomrate auf. Die höchste Neovaskularisationsglaukomrate findet sich bei den Patienten aus der Vergleichsgruppe: Mit 58,3 % (n = 126/216) liegt diese signifikant höher als bei den anderen Subgruppen, bei insg. ähnlicher Tumorprominenz (8,1 mm; Range: 7,0-15,1 mm) und Basis (14,4 mm, Range: 8,0-21,9 mm).

Ein ähnliches Bild zeichnet sich auch bei den Eukleationsraten ab, die bezogen auf alle Patienten 4,4 % betrug. Die Gesamtenukleationsraten waren vergleichbar in der Gruppe der Patienten, die keine chirurgische adjuvante Therapie benötigten (4,1 %) und den Patienten mit Endoresektion (4,3 %) und Endodrainage (4,1 %). In der Vergleichsgruppe mit den Patienten, die trotz ihrer Tumorgöße keine adjuvante Therapie erhalten haben, war die Gesamtenukleationsrate mit 9,7 % am höchsten. Darüber hinaus war der Anteil der Patienten, die als Folge eines Neovaskularisationsglaukoms enukleiert werden mussten mit 95,3 % signifikant höher als in allen anderen Gruppen. Interessanter Weise war der Anteil der Patienten, die infolge eines Neovaskularisationsglaukoms enukleiert werden mussten in der Endoresektionsgruppe mit 36,8 % am niedrigsten. Hier waren Eukleationen als Folge eines Lokalrezidives mit 42,1 % am häufigsten. In der Gruppe ohne Notwendigkeit für eine chirurgische adjuvante Therapie und in der Endodrainagegruppe war der Anteil der Eukleationen infolge eines Neovaskularisationsglaukoms mit 73,3 % bzw. 70,0 % vergleichbar.

Diese Studie legt nahe, dass bei großen Tumoren eine adjuvante chirurgische Therapie die Neovaskularisationsglaukomrate und die sekundäre Eukleationsrate senken kann. Die Endoresektion scheint diesbezüglich der Endodrainage überlegen, wobei eine Endodrainage als Alternative sinnvoll scheint, wenn eine Resektion aufgrund der Tumurlage, -größe oder internistischen Gründen nicht vertretbar ist.

Diese Arbeit hat sich mit der Möglichkeit einer Risikoreduktion des Neovaskularisationsglaukoms bei Aderhaut- bzw. Ziliarkörpermelanomen befasst. Irismelanome waren von dieser Studie ausgeschlossen, da sich die Protonentherapie in diesem Fall bei der Vorbereitung und in der Gesamtdosis unterscheidet.

Seibel I, Riechardt AI, Heufelder J, Cordini D, Jousseaume AM. Adjuvant Ab Interno Tumor Treatment After Proton Beam Irradiation. *Am J Ophthalmol.* 2017;178:94-100

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.03.027>

















## 2.4. Protonentherapie des Irismelanoms mit 50 CGE: Einfluss des Zielvolumens auf das klinische Ergebnis

Das Irismelanom nimmt nicht nur in genetischer Hinsicht eine Sonderrolle ein. Auch die Behandlung unterscheidet sich in gewissen Punkten von der der Ziliarkörper- bzw. Aderhautmelanome. Aufgrund der anterioren Lage hat es sich an unserem Standort etabliert, dass bei reinen Irismelanomen für die Bestrahlungsplanung keine Tantalumclips benötigt werden. Die Planung erfolgt anhand eines vom Limbusdurchmesser abhängigen Standardauges. Bei Tumoren, bei denen zusätzlich eine größere Ziliarkörper- oder gar Aderhautbeteiligung vorliegt, wird weiterhin eine Tantalumclip-Markierung sowie ein Planungs-CT benötigt. Die Bestrahlung kann als Ganzfeldbestrahlung oder im Falle von gut umschriebenen Läsionen auch als sektorielle Bestrahlung erfolgen. Es besteht grundsätzlich die Notwendigkeit einer Gonioskopie, um eine Kammerwinkelbeteiligung sicher zu erfassen sowie einer Diaphanoskopie und Funduskopie in Mydriasis, um eine Ziliarkörperbeteiligung oder ein Ringmelanom auszuschließen. Das klinische Zielvolumen wird anhand eines Vorderaugenabschnittfotos festgelegt. Für eine Ganzfeldbestrahlung wird eine ringförmige Blende genutzt. Diese inkludiert die gesamte Iris und einen zusätzlichen lateralen Rand von 3 mm. Das Bestrahlungsvolumen umfasst somit die gesamte Vorderkammer inklusive des Kammerwinkels und Großteile des Ziliarkörpers. Bei einer sektoriellen Bestrahlung wird jeweils eine Uhrzeit in jeder Richtung zum klinischen Zielvolumen berücksichtigt, um auch eine etwaige biomikroskopisch nicht sicher erfassbare Tumorausbreitung im Tumorrandbereich zu berücksichtigen. Hierzu wird eine individuelle Blende angefertigt. Der wesentliche Unterschied bei der Behandlung der Irismelanome im Vergleich zu den Ziliarkörper- bzw. Aderhautmelanomen an unserem Standort liegt in der reduzierten Dosis von 50 CGE. Diese werden ebenfalls fraktioniert an 4 konsekutiven Tagen appliziert - mit einer entsprechenden Einzeldosis von je 12,5 CGE. Bei Tumoren, die mehrere Anteile der Uvea betreffen, kann die Bestrahlung des gesamten Zielvolumens mit 50 CGE erfolgen und die posterioren Anteile erhalten während einer der Fraktionen einen zusätzlichen Boost von 10 CGE. Alternativ kann auch primär über zwei einzelne



Bestrahlungsfelder gearbeitet werden: ein anteriores Bestrahlungsfeld mit einer Gesamtdosis von 50 CGE und ein posteriores Bestrahlungsfeld mit 60 CGE.

In der hier vorliegenden Studie wurden jedoch nur reine Irismelanome berücksichtigt. Das Kollektiv umfasst 77 Patienten, die zwischen 1998 und 2013 eine primäre Protonentherapie eines Irismelanoms mit einer Gesamtdosis von 50 CGE erhalten haben. Unterschieden wurden hierbei zwei Subgruppen: Patienten mit einer Ganzfeldbestrahlung (n = 47) und einer sektoriellen Bestrahlung (n = 30).

Bereits vor Bestrahlung hatten 20,8 % (16/77) der Patienten einen erhöhten Augeninnendruck. Von den Patienten, die eine Ganzfeldbestrahlung erhielten, wiesen bei Erstvorstellung 25,5 % (12/47) einen erhöhten Augeninnendruck auf. Von den verbleibenden 35 Patienten entwickelten im Verlauf 26 Patienten (= 74,3 %) ein neu diagnostiziertes mit der Bestrahlung im Zusammenhang stehendes Glaukom. In der Gruppe der Patienten, die eine sektorielle Protonentherapie erhielten, hatten bei Erstvorstellung 13,3 % (4/30) einen erhöhten Augeninnendruck. Von den verbleibenden 26 Patienten entwickelten wiederum 5 (= 19,2 %) Patienten ein Sekundärglaukom. Betrachtet man alle 38 Glaukompatienten aus der Ganzfeldgruppe war eine chirurgische Intervention zur Drucksenkung bei 22 Patienten (= 57,9 %) notwendig. Keiner der Patienten mit einer sektoriellen Bestrahlung benötigte eine chirurgische Intervention zur Druckregulierung, wobei aber in einem Fall eine Eukleation im Zusammenhang mit einem Glaukom erfolgte. Trotz der signifikant höheren Glaukom- und Interventionsraten der Patienten mit einer Ganzfeldbestrahlung war eine glaukomassoziierte Eukleation nur bei einem Patienten nötig.

Die lokale Tumorkontrollrate bei den Patienten mit Ganzfeldbestrahlung betrug 100 %. Zwei der Patienten mit einer sektoriellen Protonentherapie entwickelten jedoch eine suspekta Pigmentdispersion außerhalb des Bestrahlungsfeldes 17 bzw. 27 Monate nach Radiatio. Da es im Falle einer Pigmentierung klinisch kaum zu unterscheiden ist, ob es sich hierbei lediglich um Melanozyten beispielsweise des Pigmentepithels der Iris, Melanomakrophagen oder doch um vitale Melanomzellen handelt wurde sich in diesen beiden Fällen für eine Salvage-Protonentherapie als Ganzfeldbestrahlung entschieden. Beide Patienten entwickelten im Verlauf ein Sekundärglaukom, welches medikamentös zu regulieren war.

Während der Visus der Patienten mit einer sektoriellen Protonenbestrahlung mit logMAR 0,1 auf hohem Niveau stabil blieb, zeigte sich bei Patienten mit einer Ganzfeldbestrahlung eine Visusreduktion von logMAR 0,1 auf 0,4.

Visusschwankungen im Verlauf waren zum Großteil eine Folge der Kataraktentwicklung. In beiden Gruppen bestand bei Erstvorstellung in ca. der Hälfte der Fälle eine Katarakt (Ganzfeldbestrahlung: 51 %, Sektorielle Bestrahlung: 60 %). Im Verlauf entwickelten von den verbleibenden Patienten nach Ganzfeldbestrahlung 91,3 % (21/23) bzw. nach sektorieller Bestrahlung 58,3 % (7/12) eine Katarakt. Im Verlauf erhielten 88,9 % (40/45) der Patienten nach Ganzfeldbestrahlung und 56,0 % (14/25) der Patienten nach sektorieller Bestrahlung eine Phakoemulsifikation mit intraokularer Linsenimplantation.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine sektorielle Bestrahlung mittels Protonentherapie eine Therapieoption des umschriebenen Irismelanoms mit guter Visusprognose und reduziertem Glaukomrisiko darstellt. Im Vergleich zur Ganzfeldbestrahlung besteht jedoch ein höheres Lokalrezidivrisiko. Die Ganzfeldbestrahlung ist im Falle eines diffusen Irismelanoms obligat. Die sehr hohe lokale Tumorkontrollrate wird jedoch durch ein signifikant erhöhtes Glaukomrisiko erkauft.

Insgesamt 57,9 % der Patienten mit einer Ganzfeldbestrahlung benötigten im Verlauf eine chirurgische Intervention zur Tensioregulierung. Auf die Möglichkeit einer Trabekulektomie zur Tensioregulierung nach Radiatio soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

Riechardt AI, Karle B, Cordini D, Heufelder J, Budach V, Jousseaume AM, Gollrad J. Proton therapy of iris melanoma with 50 CGE: Influence of target volume on clinical outcome. *Strahlenther Onkol.* 2017;193:943–950

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1166-1>



















## 2.5. Trabekulektomie bei Patienten mit uvealem Melanom nach Protonentherapie

Die Tensioregulierung bei Sekundärglaukomen nach Radiatio gestaltete sich meist anspruchsvoller. Häufig ist eine alleinige lokale oder systemische drucksenkende Pharmakotherapie nicht ausreichend. Laut den Empfehlungen der EGS besteht keine Kontraindikation für einen filtrierenden Eingriff, sofern eine gesicherte lokale Tumorkontrolle besteht.

In der hier vorliegenden retrospektiven Fallserie wurde der Verlauf von insgesamt 15 konsekutiven Patienten beobachtet, die eine Trabekulektomie zur Tensioregulierung bei Zustand nach Protonentherapie eines uvealen Melanoms erhalten hatten. Die Protonentherapie erfolgte am Helmholtz-Zentrum Berlin zwischen 1998 und 2010. Die mittlere Follow-up Zeit betrug  $82,6 \pm 32,4$  Monate nach Protonentherapie.

Zehn Patienten hatten ein reines Irismelanom, drei ein Irisziliarkörpermelanom und jeweils ein Patient ein Ziliarkörper- bzw. Aderhautmelanom. Das Sekundärglaukom wurde im Mittel  $15,9 \pm 11,3$  Monate nach Protonentherapie diagnostiziert, wobei drei Patienten bereits bei Erstvorstellung einen erhöhten Intraokulardruck aufwiesen. Alle Patienten mit einem anterioren uvealen Melanom hatten eine komplette Radiatio des Vorderaugenabschnittes erhalten.

Die Trabekulektomie wurde im Mittel nach  $32,1 \pm 9,3$  Monaten nach Protonentherapie durchgeführt. Sechs Monate nach Trabekulektomie kam es zu einer signifikanten Drucksenkung von präoperativ  $35 \pm 8,8$  mmHg auf  $16 \pm 8,2$  mmHg (= 52,3 %) ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen lokalen oder systemischen antiglaukomatösen Therapie. Ein dauerhafter Erfolg (Druck  $\leq 21$  mmHg ohne antiglaukomatöse Therapie) konnte während der Nachsorge bei insgesamt fünf Patienten beobachtet werden. Bei den übrigen zehn Patienten war im weiteren Verlauf eine lokale und /oder systemische drucksenkende Pharmakotherapie notwendig.

Zwei Patienten (= 13,3 %) entwickelten eine Hypotonie nach der initialen Trabekulektomie und wurden mit autologem Blutserum, einer Konjunktivaduplikatur und einer Fadennachlegung behandelt. Vier Patienten (= 26,7 %) benötigten ein Needling als Folge einer Zyste bzw. einer Vernarbungsreaktion des Filterkissens. In einem Fall musste diese Prozedur insg. viermal wiederholt werden. Eine komplette

Revision des Filterkissens wurde bei drei Patienten (= 20,0 %) notwendig. Eine ENUKLEATION wurde bei einem Patienten (= 6,7 %) 52,2 Monate nach Protonentherapie bei persistierenden Schmerzen sowie dem Verdacht auf Tumorrestaktivität durchgeführt. In einem weiteren Fall wurde ein choroidales Rezidiv mittels Rutheniumapplikatorbrachytherapie bei ursprünglichem Iris-Ziliarkörpermelanom behandelt. Aufgrund der Lage des Rezidivs ist davon auszugehen, dass dieses unabhängig von der Trabekulektomie ist. Einer der größten Vorbehalte gegenüber der Durchführung intraokularer Eingriffe nach Protonentherapie im Allgemeinen und einer Trabekulektomie im Speziellen besteht bezüglich des Risikos einer Inokulationsmetastasierung. In keinem der beiden Fälle ergab sich jedoch ein konkreter Hinweis für eine Inokulationsmetastase als Folge der Trabekulektomie.

Auch wenn die Fallzahl dieser Studie gering ist zeichnet sich ab, dass eine Trabekulektomie nach Protonentherapie eine therapeutische Option zur Druckregulierung darstellt, obgleich die Druckeinstellung und die Nachsorge im Vergleich zu Patienten mit einem klassischen Offenwinkelglaukom aufwändiger ist.

Ein Vorteil der Trabekulektomie gegenüber den weitaus häufiger durchgeführten zyklodestruktiven Eingriffen wie der Zyklphotokoagulation oder der Zyklorkryoagulation liegt in der Reversibilität des Eingriffs und dem deutlich niedrigeren Risiko für eine dauerhafte postoperative Hypotonie mit der Entwicklung einer Phthisis bulbi. Zudem stellt eine Trabekulektomie in der Regel kein Hindernis für zyklodestruktive Eingriffe dar, sollten diese im weiteren Verlauf doch noch erforderlich werden.

Riechardt AI, Cordini D, Rehak M, Hager A, Seibel I, Böker A, Gundlach E, Heufelder J, Jousen AM. Trabeculectomy in patients with uveal melanoma after proton beam therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:1379-1385

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3310-5>

















### 3. DISKUSSION

In der COMS-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Bestrahlung des uvealen Melanoms kein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu einer Enukleation birgt [46]. Auf dieser Studie basiert letztendlich die Berechtigung für eine bulbus- und in den meisten Fällen auch funktionserhaltende Therapie auf Basis einer Radiatio. Aufgrund der hohen lokalen Tumorkontrollrate der Protonentherapie ist der häufigste Grund für eine sekundäre Enukleation meist nicht die Entwicklung eines Lokalrezidives, sondern die Folgen bestrahlungsassoziierter Komplikationen, allen voran die Sekundärglaukome [113].

Die in dieser kumulativen Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten sollen dazu beitragen Risikofaktoren, die zur Entwicklung der Sekundärglaukome führen können zu erörtern und den Stellenwert möglicher prophylaktischer oder therapeutischer Behandlungsoptionen der Sekundärglaukome herauszuarbeiten.

#### 3.1. Inzidenz, Risikozeit und Risikofaktoren für die Entwicklung eines Sekundärglaukoms nach Radiatio mittels Protonentherapie

Die Entwicklung eines Sekundärglaukoms nach Radiatio kann unabhängig von der gewählten Bestrahlungsart beobachtet werden [90, 91, 93-95]. In unseren Analysen betrug der Kaplan-Meier Schätzer für die Abwesenheit eines Sekundärglaukoms nach Protonentherapie choroidaler Melanome 82,2 % nach fünf Jahren. Die Erstdiagnose eines Sekundärglaukoms war im Median 24 Monate nach Protonentherapie (Durchschnitt:  $31 \pm 18,7$  Monate, Range: 1 Monat bis über 11 Jahre) [114]. Der Kaplan-Meier Schätzer für ein Neovaskularisationsglaukom nach Protonentherapie eines choroidalen Melanoms betrug nach fünf Jahren 10,5 % [90]. Dies deckt sich mit den Werten von anderen Arbeitsgruppen, die eine Neovaskularisationsglaukomrate von 12,7 % fünf Jahre nach Protonentherapie (95% CI 10,2-15,9 %) ermittelt haben [95]. Schaut man sich die Kaplan-Meier Kurven an, so scheinen insbesondere die ersten fünf Jahre kritisch zu sein. Die mittlere Zeit bis zur Erstdiagnose eines Neovaskularisationsglaukoms betrug in unserer Arbeitsgruppe zwei Jahre (Range: 0,45 bis 11,6 Jahre). Bei Mishra et al. betrug die mediane Zeit bis zur Erstdiagnose eines Neovaskularisationsglaukoms 22 Monate (Range 3,6 -87 Monate) [95]. Der

breite Range verdeutlicht noch einmal, dass es auch Jahre und zum Teil Jahrzehnte nach einer Radiatio zur Entwicklung eines Sekundärglaukoms kommen kann. Dies betont auch die Notwendigkeit langfristiger Kontrollen nach einer Radiatio nicht nur mit Hinblick auf die Tumorkontrolle, sondern auch radiogener Komplikationen.

In einer unserer Arbeiten konnte gezeigt werden, dass unter anderem die maximale Tumorphöhe, der größte basale Tumordurchmesser und die Papillendosis unabhängige signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines Sekundärglaukoms im Allgemeinen darstellen [114]. Als Risikofaktor fand sich auch die Linsendosis. Hier muss man jedoch davon ausgehen, dass die Dosis der Linse stark mit der Dosis der Iris korreliert und diese wahrscheinlich von größerer Relevanz für die Entwicklung eines Sekundärglaukoms ist. Die Irisdosis wird *in domo* jedoch nicht separat bei der Bestrahlungsplanung berechnet und wurde daher nicht bei der Analyse berücksichtigt.

Schaut man sich die Risikofaktoren für ein Neovaskularisationsglaukom im Speziellen an so waren die maximale Tumorphöhe, die Ziliarkörperdosis, die bestrahlte Optikuslänge sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus signifikante unabhängige Risikofaktoren [90]. Ein Synergismus zwischen diabetischer Retinopathie und Strahlenretinopathie wird seit längerem diskutiert [115]. Während es bei der Strahlenretinopathie zu einer endothelialen Schädigung kommt, findet sich bei der diabetischen Retinopathie bereits ein frühzeitiger Verlust der Perizyten. Die synchrone Schädigung der Kapillaren könnte daher einen synergistischen Effekt bei der Entwicklung einer okklusiven Mikroangiopathie haben. Retinale Okklusionen können u. a. zu erhöhten VEGF-Konzentrationen führen, die wiederum eine Neovaskularisation begünstigen. Eine Neovaskularisation der Iris muss jedoch nicht zwingend mit einem Neovaskularisationsglaukom einhergehen. In unserer Studie fand sich bei 20,8 % der Patienten nach Protonentherapie eines choroidalen Melanoms eine Neovaskularisation der Iris [90]. Von diesen Patienten entwickelten wiederum 47,3 % ein Neovaskularisationsglaukom. Die Irisneovaskularisation ist daher ein wichtiger Hinweis für eine etwaige Konvertierung in ein Neovaskularisationsglaukom und gewissermaßen eine Handlungsaufforderung zur umgehenden Ursachenbehebung, der die Neovaskularisation unterhaltenden Faktoren.

Das Vorliegen der bestrahlten Optikuslänge als Risikofaktor beim Neovaskularisationsglaukom konnte auch von anderen Arbeitsgruppen nachgewiesen

werden [95]. Diese fanden ein erhöhtes Risiko für ein Neovaskularisationsglaukom für eine bestrahlte Länge des N. opticus > 1 mm. Hier muss jedoch einschränkend dazu gesagt werden, dass der Begriff „bestrahlte Länge des N. opticus“ nicht angibt, ob dieser beispielsweise 1 mm im gesamten Durchmesser oder nur tangential bestrahlt wurde. Da im Inneren des N. opticus die Zentralarterie und -vene verlaufen ist davon auszugehen, dass es für die Entwicklung radiogener Komplikationen einen erheblichen Unterschied macht, ob diese eine relevante Dosis erhalten haben oder nicht.

Im Gegensatz zu den choroidalen Melanomen weisen die Iris melanome häufig bereits bei Erstvorstellung einen erhöhten intraokularen Druck auf. Diffuse Iris melanome scheinen hiervon stärker betroffen zu sein als umschriebene Iris melanome (unsere Studie: 25,5 % vs. 13,3 %) [116]. Die mediane Zeit bis zur Entwicklung eines Sekundärglaukoms nach Ganzfeldbestrahlung war in unseren Studien mit 22,0 Monaten vergleichbar mit den Zeiten nach Protonentherapie choroidaler Melanome [90, 116]. Patienten mit einer sektoriellen Radiatio hingegen entwickelten das Sekundärglaukom mit im Median 28,1 Monate nach Protonentherapie tendenziell später. Zudem bestand eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Sekundärglaukoms nach Radiatio im Falle einer Ganzfeldbestrahlung im Vergleich zu einer sektoriellen Radiatio (5 Jahres Schätzer für die Abwesenheit eines neu diagnostizierten Sekundärglaukoms nach Protonentherapie: Ganzfeldbestrahlung: 25,9 % vs. Sektorielle Bestrahlung: 71,8 %,  $p < 0,001$ ). Höhere Sekundärglaukomraten vor und nach Protonentherapie bei Ganzfeldbestrahlung im Vergleich zur sektoriellen Radiatio konnten auch von anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden. Damato et al. fanden in ihrer Studie nach sektorieller Protonentherapie des Iris melanoms deutlich geringere Glaukomraten (*prä radiationem*: 13/88 Patienten, *post radiationem*: 16/88 Patienten) [117]. Konstantinidis et al. fanden nach Ganzfeldbestrahlung bei 11 von 12 Patienten *post radiationem* ein Glaukom, wobei bereits sieben Patienten *prä radiationem* einen erhöhten Intraokulardruck aufwiesen [118]. Dies dürfte im Wesentlichen mit der Tatsache zusammenhängen, dass größere oder diffuse Iris melanome zum einen eher eine Beteiligung des Kammerwinkels aufweisen und entsprechend ihrer Ausdehnung größere Bestrahlungsfelder benötigen. Nach Brachytherapie mit Iod-125 hingegen konnten hingegen vergleichsweise niedrige Sekundärglaukomraten mit 33 % nach fünf Jahren gefunden werden [99].

Diese Werte entsprechen eher unseren Werten bei sektorieller Protonentherapie [116]. In der Studie von Shields et al. wurde die Hornhaut zu 25-100 % (Median: 45 %) erfasst. Das Kollektiv dürfte somit Patienten mit sektorieller, als auch mit Ganzfeldbestrahlungen umfassen [99]. Es ist davon auszugehen, dass unser zusätzlicher Sicherheitssaum von 1,0-1,5 mm zur Seite sowie die Eindringtiefe von 7 mm eine höhere Dosis im Bereich des gesamten vorderen Augenabschnittes inklusive des Ziliarkörpers mit sich bringt. Dies könnte auch die im Vergleich höhere Rezidivrate von 8% pro fünf Jahre nach Brachytherapie mit Iod-125 erklären, wohingegen in unserer Studie lediglich zwei der insg. 77 Patienten eine unsichere Tumorkontrolle aufwiesen (= 2,6 %).

In den meisten Studien wird das Vorliegen eines Sekundärglaukoms pragmatischer Weise dadurch definiert, dass der Augeninnendruck 21 mmHg überschreitet. Man könnte natürlich monieren, dass dadurch ein relativ komplexes Ereignis auf einen einzigen Faktor reduziert wird. Im Idealfall basieren Screening, Diagnose und Monitoring eines Glaukoms neben der Messung des Augeninnendruckes und der klinischen Beurteilung des Papillenstatus insbesondere auf der Detektion von etwaigen Skotomen in der Perimetrie. Häufig erfolgt auch eine quantitative Bildgebung der Papille, der retinalen Nervenfaserschicht und der inneren Makulaschichten z. B. mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) oder dem Heidelberg Retina Tomographie (HRT). Dies ist jedoch bei Patienten mit einem uvealen Melanom meist nur eingeschränkt möglich. Eine Papillen-OCT ist insbesondere bei para- oder peripapillärer Lage, bei peritumorale Exsudation bzw. exsudativer Amotio nicht möglich, da in der OCT der RNFL (retinale nerve fiber layer) in den meisten Fällen nicht regelrecht erfasst werden kann. Für eine Perimetrie ist der Visus bei vielen Patienten nicht ausreichend. Es konnte gezeigt werden, dass Gesichtsfelddefekte mit dem Bestrahlungsfeld korrelieren [119]. Da die Radiatio von Papille und Sehnerv sowohl mit einem erhöhten Risiko für eine strahleninduzierte Optikopathie als auch einem Sekundärglaukom einhergeht [114, 120], ist eine Aussage darüber, inwieweit das Vorliegen einer Optikopathie bestrahlungs- und/oder glaukomassoziiert ist in der Regel nicht möglich. Für Screening und Monitoring des Sekundärglaukoms nach Radiatio beim uvealen Melanom steht daher auch im klinischen Alltag meist nur der Augeninnendruck zur Verfügung.

### 3.2. Prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung eines Sekundärglaukoms während der Bestrahlungsplanung

Die beste Therapie bleibt auch bei der Behandlung des Sekundärglaukoms die Prävention. Dementsprechend sollten potenzielle Risikostrukturen nach Möglichkeit geschont werden. Dennoch darf nie eine vorsätzliche Reduktion des Zielvolumens erfolgen, die ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko bergen könnte.

Wie bereits erwähnt liegt der Vorteil der teletherapeutischen Verfahren in der Unabhängigkeit von Tumorgröße, -form und -lage. Eine zusätzliche Besonderheit der Protonentherapie gegenüber den anderen teletherapeutischen Verfahren besteht zudem in dem abrupten Dosisabfall, dem sog. Bragg-Peak. Darüber hinaus kann der Protonenstrahl durch den Einsatz von Kollimatoren, Reichweitenmodulatoren, Keilen und individuellen Blenden ideal an den Tumor angepasst werden [121]. Je nach Tumorage können durch die Einnahme anderer Blickrichtungen zudem verschiedene Bestrahlungswinkel versucht werden. Hierdurch kann eine maximale Schonung umliegender Strukturen außerhalb des Zielvolumens erreicht werden. Bei der Bestrahlungsplanung sollte mit Hinblick auf das Sekundärglaukomrisiko vor allem der Papille eine größere Bedeutung zukommen. Aufgrund der seriellen Anordnung von Papille und Sehnerv scheint die Papillendosis laut unseren Analysen hier vorrangig zu sein [114]. Dennoch sollte der Einsatz von Keilen zur Reduktion der bestrahlten Optikuslänge, sofern möglich, versucht werden, da hier ein erhöhtes Risiko für Neovaskularisationsglaukome beschrieben wurde [90, 95]. Insbesondere bei einer Tumorage in unmittelbarer Nähe zur Papille muss jedoch vorab sichergestellt sein, dass keine Infiltration des N. opticus vorliegt. Dies kann sonographisch oder mittels hochauflösender MRT erfolgen [66].

Die Ganzfeldbestrahlung des Irmelanoms gewährleistet eine hohe lokale Tumorkontrolle, ist jedoch mit einer beinahe hundertprozentigen Glaukomrate assoziiert [116, 118]. Einschränkend muss hier jedoch erwähnt werden, dass bei bis zu 40 % der Patienten mit Irmelanom bereits vor Bestrahlung ein Sekundärglaukom gefunden werden kann [84]. Für diffuse Irmelanome ist eine Ganzfeldbestrahlung als obligat anzusehen. Handelt es sich jedoch um ein gut abgegrenztes Irmelanom kann alternativ auch eine sektorielle Radiatio erfolgen [117, 122-124]. Wir konnten zeigen, dass bei einer sektoriellen Radiatio eine signifikant reduzierte Sekundärglaukomrate



besteht (Ganzfeldbestrahlung: 74,3 % vs. sektorielle Bestrahlung: 19,2 %) [116]. Theoretisch besteht jedoch bei der sektoriellen Bestrahlung ein erhöhtes Rezidivrisiko [117, 122]. In unserer Fallserie gab es zwei Patienten (= 6,7 %) mit unklarer Tumorsituation infolge einer neu aufgetretenen Pigmentdispersion, wohingegen die lokale Tumorkontrollrate nach Ganzfeldbestrahlung 100 % während der gesamten Follow-up Zeit betrug. Die Patienten erhielten eine Ganzfeldbestrahlung als Salvage-Therapie. Für die salvage Protonentherapie des Irismelanoms konnten wir in einer Fallserie mit acht Patienten eine 100%ige lokale Tumorkontrollrate zeigen (medianes Follow-up 39 Monate). Sie weist jedoch, wie auch die primäre Ganzfeldbestrahlung, ein hohes Sekundärglaukomrisiko auf (7/8 Patienten = 87,5 %). Darüber hinaus fanden sich zum Teil schwere Affektionen des vorderen Augenabschnittes mit chronischen Erosiones und Hornhautdekomensationen, die in Einzelfällen sogar eine perforierende Keratoplastik sowie eine DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) nach sich zogen [125].

Die Protonentherapie wird an den meisten Standorten fraktioniert in 4-5 Sitzungen durchgeführt. Hintergrund ist die Überlegung, dass sich gesundes Gewebe nach einer Radiatio besser erholen soll als Tumorgewebe [126]. Prinzipiell könnte man eine noch höhere Fraktionierung anstreben mit dem Ziel diesen Effekt weiter auszureizen. Tatsächlich wurde auch an unserem Standort bei einzelnen Patienten mit einem uvealen Melanom eine Hyperfraktionierung mit 8 Fraktionen à 7,5 CGE z. B. bei (funktioneller) Unicussituation vorgenommen. Die Auswertung dieses Kollektives ist bereits in Planung. Aufgrund der derzeit niedrigen Fallzahl (n = 13) ist hier jedoch keine hohe statistische Aussagekraft zu erwarten.

Theoretisch wäre auch eine Dosisreduktion diskutabel, wenn man bedenkt, dass bei der Therapie mittels Cyberknife eine Einzeitbestrahlung mit lediglich 20 Gy erfolgt. Strahleninduzierte Komplikationen werden aber auch bei Patienten beschrieben, die eine reduzierte Dosis mit nur 20 CGE zur Behandlung benigner Läsionen, wie z. B. retinaler papillärer kapillärer Hämangiome [127] und choroidaler Hämangiome [128] erhalten haben. So betrug die Strahlenretinopathierate 46,0% und die Strahlenoptikopathierate 8 % nach Protonentherapie choroidaler Hämangiome mit 20 CGE [128]. Trotz der überwiegend zentralen Lage der Hämangiome fielen lediglich 6 % der Patienten mit einem erhöhten intraokularen Druck während des Follow-ups auf. Auch wenn die Inzidenzen hier signifikant niedriger liegen veranschaulicht dies,

dass eine alleinige Dosisreduktion zur Vermeidung radiogener Komplikationen nicht ausreichend ist. Zudem finden sich bei der Behandlung mit Cyberknifen trotz der signifikant niedrigeren Dosis Sekundärglaukomraten von 46,7 % nach 5 Jahren [93]. Grundsätzlich fällt bei der Behandlung mit Cyberknifen die vergleichsweise schlechte lokale Tumorkontrollrate auf. Mitverantwortlich hierfür dürfte zum einen die Tatsache sein, dass bei dieser Methode die Planung primär CT/MRT-basiert erfolgt und Tumoranteile kleiner 1 mm nicht adäquat berücksichtigt werden können sowie der vermutlich zu kleine Sicherheitssaum von 1,0 mm [58, 60, 61]. Es muss aber auch die Frage gestellt werden, ob eine Dosis von 20 Gy zur Gewährleistung einer sicheren Tumorkontrolle im Falle eines Malignoms ausreichend ist.

In der Zellkultur konnte für verschiedene uveale Melanomzelllinien letale Dosen von 400 cGy (= 4 Gy) appliziert als singuläre Dosis bis ca. 8 Gy appliziert in 5 Fraktionen gefunden werden [129]. *In vitro* findet sich eine hohe Variabilität bezüglich der Radiosensitivität der einzelnen Zelllinien [130, 131]. Es ist davon auszugehen, dass auch *in vivo* inter- und infolge der Tumorheterogenität auch intraindividuell deutliche Unterschiede in der Radiosensitivität bestehen. Es ist bekannt, dass Mutationen die Radiosensitivität der Zellen beeinflussen können. Für Mutationen in KEAP1/NRF2 konnte beim NSCLC (non-small-cell lung cancer) eine erhöhte Radioresistenz nachgewiesen werden [132]. Beim kolorektalen Karzinom sind KRAS und TP53 mit einer Therapieresistenz assoziiert [133]. Patienten mit ATM (ataxia telangiectasia mutated) Mutationen hingegen können aufgrund einer erhöhten Radiosensitivität schwere radiogene Schädigungen entwickeln [134]. Vice versa würde die Induktion einer erhöhten Radiosensitivität eine Möglichkeit der Dosisreduktion darstellen. So konnte beispielsweise *in vitro* und *in vivo* für PARP-Inhibitoren (PARP = Poly(ADP-Ribose) Polymerase) für Zelllinien verschiedener Tumore ein radiosensitivierender Effekt nachgewiesen werden [135]. Ein anderer Ansatz, um die Radiosensitivität unabhängig vom Genotyp zu erhöhen, besteht in der Anwendung von Goldnanopartikeln [136]. Aufgrund einer hohen photoelektrischen Absorption sollen diese die Radiosensitivität erhöhen. *In vitro* zeigte sich eine erhöhte Apoptoserate nach Gammabestrahlung bei uvealen Melanomzelllinien, die mit Goldnanopartikel inkubiert worden waren im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung [137].

Inwieweit entsprechende Veränderungen auf genetischer Ebene auch beim uvealen Melanom vorliegen und ob diese potenzielle Zielstrukturen darstellen ist derzeit noch

nicht hinreichend erforscht. Bisher spielt die Genotypisierung für eine zielgerichtete Therapie bzw. individualisierte Bestrahlung noch keine Rolle. Es ist aber davon auszugehen, dass eine Genotypisierung vor einer Radiatio in ferner Zukunft in der Strahlentherapie im Allgemeinen eine zunehmende Rolle spielen wird, um Non-Responder oder Patienten bei denen schwere Nebenwirkungen in Folge der Bestrahlung zu erwarten sind zu identifizieren [133].

### 3.3. Prophylaktische Interventionen zur Vermeidung eines Sekundärglaukoms nach Radiatio

Die häufigste Variante des Sekundärglaukoms nach Protonentherapie stellt das Neovaskularisationsglaukom dar. Es basiert auf einer unkontrollierten VEGF-Sekretion infolge einer Ischämie im Rahmen einer Strahlenretinopathie oder eines toxic tumor syndroms.

Die Strahlenretinopathie ist eine retinale Mikroangiopathie und weist sowohl klinische (u.a. Blutungen, Exsudate, Okklusionen, intraretinale Ödeme) als auch pathophysiologische (kapillare Okklusionen) Parallelen zur diabetischen Retinopathie auf [98, 138]. Es ist somit davon auszugehen, dass einige der bereits etablierten Anwendungen zur Behandlung der diabetischen Retinopathie auf die Strahlenretinopathie übertragbar sind [139]. So konnte unsere Arbeitsgruppe in der RadiRet Studie zeigen, dass das Risiko für den Übergang von einer nicht-proliferativen zu einer proliferativen Retinopathie sowohl durch eine panretinale Laserkoagulation als auch durch den Einsatz von anti-VEGF sehr wahrscheinlich gesenkt werden kann [140]. Es kann daher vermutet werden, dass eine frühzeitige und suffiziente Laserkoagulation ischämischer Areale auch das Risiko für die Entwicklung eines Neovaskularisationsglaukoms senken wird. Prinzipiell wäre, wie auch in der Studie getestet, eine regelmäßige intravitreale Injektion von anti-VEGF möglich. Mit Hinblick auf die Risiken (insb. Endophthalmitis, Amotio, etc.), die Kosten und den zeitlichen Aufwand, die mit einer wiederholten intravitrealen anti-VEGF Applikation vergesellschaftet sind, ist eine panretinale Laserkoagulation, welche in der Regel nur wenige Sitzungen erfordert, mit bei Bedarf ergänzender intravitrealer anti-VEGF Applikation, sicherlich am praktikabelsten. Diesbezüglich sind weiterführende Studien derzeit noch ausstehend. Ob auch eine prophylaktische anti-VEGF Gabe das

Risiko strahlungsinduzierter Nebenwirkungen senkt ist Fragestellung der Pre-Radiet Studie, welche demnächst an unserem Standort initiiert werden soll.

Beim toxic tumor syndrome geht man davon aus, dass die vermehrte VEGF-Sekretion u.a. Teil einer inflammatorischen Reaktion des Tumors infolge der Radiatio darstellt. Es tritt insbesondere bei großen Tumoren auf. Eine Behandlungsoption stellt daher die zeitnahe Entfernung des Tumors und eine Wiederanlage der Netzhaut nach Radiatio dar, um die VEGF-Sekretion zu reduzieren. In der oben aufgeführten Studie konnten wir zeigen, dass sowohl das Neovaskularisationsglaukomrisiko als auch das sekundäre Eukleationsrisiko durch eine Endoresektion gesenkt werden kann [113]. Patienten, die aufgrund der Tumorumlage oder aus internistischen Gründen keiner Endoresektion zugeführt werden konnten, profitierten dennoch von einer Endodrainage, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß.

Patienten mit großen Tumoren, die weder eine Resektion noch einer Endodrainage erhalten hatten, hatten ein massiv erhöhtes Risiko für ein Neovaskularisationsglaukom bzw. eine sekundäre Eukleation auf Grund des sich ausbildenden toxic tumor syndroms. In diesen Fällen könnte ggf. einen TTT in Kombination mit der intravitrealen Gabe eines Kortikoids in Erwägung gezogen werden. Desjardin et al. konnten zeigen, dass eine TTT ein, sechs und 12 Monate nach Protonentherapie eine signifikante Reduktion von Tumordicke, exsudativer Amotio und sekundärer Eukleation mit sich bringt [141]. In einer retrospektiven, nicht-randomisierten Fallserie konnte darüber hinaus eine signifikante Reduktion der exsudativen Amotio nach Brachytherapie posteriorer uvealer Melanome nach intravitrealer Triamcinoloninjektion gezeigt werden [71], wohingegen es keinen signifikanten Effekt nach Bevacizumab gab. Dies spricht dafür, dass beim toxic tumor syndrome die entzündliche Komponente überwiegt. Eine TTT in Kombination mit einer regelmäßigen (z. B. Triamcinolon) oder dauerhaften intravitrealen Kortikoidapplikation (z. B. Ozurdex® oder Iluvien®) könnte daher eine therapeutische Option für Patienten darstellen, die weder einer Resektion noch einer Endodrainage zueinführbar sind. Die Studienlage ist derzeit allerdings diesbezüglich noch dürftig und bedarf weiterer, insbesondere auch prospektiver Studien, um die Wertigkeit dieser Therapieoptionen besser evaluieren zu können.

Verständlicherweise wünschen Patienten mit einem uvealen Melanom den Erhalt des Auges und seiner Funktion, da sie die Einschränkungen, aber auch eine ästhetische

Entstellung durch eine Enukleation fürchten. Es ist essenziell Patienten mit großen Tumoren vor der Bestrahlung ausführlich darüber aufzuklären und ein Bewusstsein für die Tatsache zu schaffen, dass in ihrem Fall die alleinige Bestrahlung nicht ausreichend sein wird und über einen Zeitraum von mehreren Monaten weitere Folgeoperationen im stationären wie ambulanten Rahmen notwendig werden, um das Auge und möglicherweise seine Funktion zu erhalten.

Zeichnet es sich ab, dass der Patient z. B. aus gesundheitlichen, psychologischen oder kognitiven Gründen oder ggf. einer unzureichenden ophthalmologischen Anbindung hierzu nicht in der Lage sein wird, sollte die Möglichkeit einer Enukleation noch einmal im Detail besprochen werden, da hierdurch Folgeoperationen und Nachkontrollen deutlich minimiert werden. Es sollte vermieden werden, dass ein Patient aus Angst vor einer Enukleation, z. B. infolge eines dekompensierten Sekundärglaukoms, eine schmerzhafte Amaurose entwickelt, da gezeigt werden konnte, dass es auch nach einer Enukleation zu einem Phantomschmerz kommen kann [142-144].

#### 3.4. Chirurgische Interventionen zur Druckregulierung des Sekundärglaukoms

Ein häufiger Grund für die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention nach Radiatio ist nicht nur die unzureichende Druckregulierung unter Therapie, sondern in vielen Fällen auch eine Unverträglichkeit gegenüber den Wirkstoffen bzw. den Konservierungsmitteln der Lokaltherapie. Infolge der Radiatio und den zum Teil multiplen Operationen kann es zu einer ausgeprägten Affektion des vorderen Augenabschnittes mit persistierendem trockenem Auge, schweren Keratopathien, Vernarbungen, chronischen Erosionen bis hin zu Ulzerationen kommen [125, 145, 146].

Ist eine lokale und/oder systemische antiglaukomatöse Therapie nicht mehr zielführend muss eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden. Am meisten etabliert sind zyklodestruktive Eingriffe, z. B. Zyklphotokoagulation (CPC) und Zyklodykryokoagulation [108], da hierbei der Bulbus nicht eröffnet werden muss. Die Vorbehalte gegenüber den bulbuseröffnenden Eingriffen sind v. a. mit dem theoretischen Risiko einer Verschleppung vitaler Tumorzellen begründet [105]. Der

Nachteil der zyklodestruktiven Eingriffe liegt im erhöhten Risiko der zumeist irreversiblen Hypotension. So berichten Piirtola et al. in einer retrospektiven Fallserie, dass es bei sechs von 27 Patienten zu einer postinterventionellen Hypotonie kam [108]. Bei drei Patienten bereits nach der ersten CPC. Zu einer Phthisis kam es bei insg. zwei Patienten. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass bei 13 Patienten ein Neovaskularisationsglaukom vorlag und die intravitreale anti-VEGF Gabe zum Zeitpunkt der Studie nach Angabe der Autoren noch nicht an ihrem Standort etabliert war. Das Vorgehen wäre unter den heutigen Voraussetzungen diesbezüglich wahrscheinlich in einige Fällen abweichend. Unabhängig davon konnte in einem Großteil der Patienten durch die CPC eine ausreichende Drucksenkung (Intraokularer Druck vor CPC: Median: 40 mmHg, Range: 16-70 mmHg vs. 12 Monate nach CPC: Median: 28 mmHg, Range: 0-62 mmHg) oder zumindest eine Reduktion der lokalen bzw. systemischen Antiglaukomatosa erzielt werden. Wie von den Autoren aufgeführt eignet sich die CPC aufgrund der unkomplizierten Anwendung und Nachsorge zudem im Rahmen einer palliativen Situation zur Schmerzreduktion und ist hier sicherlich Mittel der ersten Wahl.

Zyklodestruktive Eingriffe sind bei der Behandlung der primären Offenwinkelglaukome in der Regel nicht die Methode der ersten Wahl. Hier würde man, je nach Ausgangssituation, minimalinvasive Verfahren oder filtrierende Eingriffe bevorzugen. Unserer klinischen Erfahrung nach ist die minimalinvasive Glaukomchirurgie (z. B. iStent inject®) bei der Behandlung der Sekundärglaukome nach Radiatio nicht ausreichend, auch wenn wir hier nur von Einzelfällen berichten können [147]. Grund hierfür könnte ein erhöhter Abflusswiderstand in Folge eines Umbaus im Bereich des Trabekelmaschenwerkes oder ein erhöhter episkleraler Venendruck sein. Die Goldmann-Gleichung  $P_o = (F/C) + P_v$  beschreibt den Zusammenhang zwischen intraokularem Druck ( $P_o$ ), der Kammerwasserproduktion ( $F$ ), der Abflussfazität ( $C$ ) und dem episkleralen Venendruck ( $P_v$ ). Zwischen dem intraokularen Druck ( $P_o$ ) und dem episkleralen Venendruck ( $P_v$ ) besteht somit ein direkt proportionales Verhältnis [148]. Dies bedeutet zum einen, dass ein Anstieg des episkleralen Venendruckes zu einer Erhöhung des Augeninnendruckes führt. Im Umkehrschluss bedeutet es aber auch, dass der Augeninnendruck den episkleralen Venendruck nicht unterschreiten kann. Trabekuläre Stents wie der iStent® oder der iStent inject® (Glaukos Corporation, CA, USA) produzieren lediglich eine permanente Öffnung im Bereich des

Trabekelmaschenwerkes und erhöhen hierdurch den Ausfluss des Kammerwassers in den Schlemm-Kanal [149]. Der episklerale Venendruck kann durch ein solches Verfahren jedoch nicht unterschritten werden. Hinzu kommt bei allen kleinlumigen Implantaten, dass diese theoretisch durch Pigment oder Zellmaterial verlagert werden können [150].

Wird eine höhergradige Drucksenkung benötigt kommen vorrangig filtrierende Eingriffe wie die Trabekulektomie oder Drainageimplantate, z. B. Baerveldt-Shunt oder Ahmed Valve, in Frage. In der Literatur sind Fallserien dokumentiert in denen Patienten nach Radiatio eines uvealen Melanoms mit Baerveldt-Shunt, Ahmedvalves oder Trabekulektomien versorgt wurden [109-112]. In einer prospektiven Studie mit 31 Patienten, die mit Baerveldt-Shunt bei Sekundärglaukom nach Protonentherapie eines Iris- bzw. Ziliarkörpermelanoms versorgt wurden, betrug der mittlere Druck präoperativ  $31,0 \pm 10,3$  mmHg und 12 Monate postoperativ  $12,5 \pm 4,4$  mmHg [109]. Eine Vergleichbare Drucksenkung konnte in einer retrospektiven Fallserie von 16 Patienten (Ahmedvalve: n = 16 bei insg. 15 Patienten, Baerveldt: n = 1) mit uvealem Melanom mit Sekundärglaukom nach Brachytherapie mittels Iod-125 Applikatoren gezeigt werden (präoperativ:  $30,5 \pm 7,7$  mmHg, 12 Monate postoperativ:  $15,9 \pm 8,1$  mmHg) [111]. In unserer retrospektiven Fallserie mit 15 Patienten, die zur Behandlung eines Sekundärglaukoms nach Protonentherapie eines uvealen Melanoms eine Trabekulektomie erhalten hatten, betrug der mittlere intraokuläre Druck präoperativ  $36,5 \pm 8,8$  mmHg und 12 Monate postoperativ  $17,4 \pm 8,5$  mmHg [110].

Es ist bekannt, dass es in Folge einer Radiatio, aber auch nach chirurgischen Interventionen, zu morphologischen (Reduktion der Becherzellen, stromale Fibrose) und immunhistochemischen Alteration (Veränderungen der MUC1, Syndecan-1, Tenascin C Expression) im Bereich der Konjunktiva kommen kann [146]. In allen Studien zeigte sich, dass die Operation und auch die Nachsorge durch strahlungsbedingte Veränderungen im Bereich des vorderen Augenabschnittes beeinflusst wurden. Sharkawi et al. berichten, dass ihnen intraoperativ häufig eine perilibale Entzündung der Konjunktiva mit einer in diesem Areal ausgedünnte Sklera aufgefallen sei [109]. In ihrer Studie wurde daher routinemäßig ein Perikardpatch eingebracht, um den anterioren Teils des Schlauches in den bestrahlten Bereichen zu schützen. Dies erklärt wahrscheinlich auch, warum es in ihrer Serie in keinem Fall zu

einer Exposition der Shuntplatte kam. Schlauchretraktionen wurden nicht beobachtet, aber in einem Fall kam es zu einer Schlaucherosio. Fatehi et al. hingegen berichten, dass sie eine Revision infolge einer Schlauchexposition bei einer Ahmedvalve durchführen mussten [111]. Zudem wurde bei einem Patienten eine zweite Ahmedvalve 24 Monate nach dem ersten Implantat eingesetzt, da es zu einer unzureichenden Druckregulierung unter einer dreifachen antiglaukomatösen Therapie gekommen war. Verglichen mit den beiden Implantatsystem war die Nachsorge nach Trabekulektomie in unserer Fallserie aufwändiger. So wurde eine subkonjunktivale 5-Fluorouracilgabe bei vier der Patienten 1-2malig nötig. Ein Needling erhielten vier Patienten 1-4malig. Eine Re-Trabekulektomie wurde bei drei Patienten durchgeführt. Während bei den Implantatsystemen von keiner Hypotonie berichtet wurde, hatten drei Patienten in unserer Fallserie eine zumindest passagere Hypotonie. Diese wurde mit einer Healoneingabe, einer autologen Blutinjektion und einer Konjunktivaduplikatur sowie einer Fadennachlegung behoben. Bezüglich des Nachsorgeaufwands und des Hypotonierisikos scheinen die Trabekulektomien nach Protonentherapie ein etwas ungünstigeres Profil verglichen zu Patienten mit einer Trabekulektomie, ohne eine Radiatio [151], als auch zu solchen mit einem Baerveldt-Implantat oder einer Ahmed-Valve zu haben. Die Vergleichbarkeit der Studien ist durch die unterschiedlichen Voraussetzungen und niedrigen Fallzahlen jedoch eingeschränkt.

In den Studien mit den Baerveldt Shunts und den Ahmedvalves waren keine Lokalrezidive berichtet worden. In unserer Fallserie bestand bei einem Patienten der Verdacht auf eine Tumorrestaktivität. Ein weiterer Patient hatte ein manifestes choroidales Rezidiv, welches wir aber aufgrund der Lokalisation eher nicht im Zusammenhang mit der Trabekulektomie sehen würden. Dennoch muss man sich bei allen filtrierenden Eingriffen darüber bewusst sein, dass ein Restrisiko für die Verschleppung vitaler Tumorzellen besteht [105-107]. Ein filtrierender Eingriff stellt sicherlich nur für ein ausgewähltes Patientenkollektiv eine Option dar. So kommt beispielsweise im Falle eines Irismelanoms ein filtrierender Eingriff ausschließlich für Patienten in Frage, die eine Ganzfeldbestrahlung erhalten haben. Wie eingangs erwähnt besteht entsprechend der Empfehlung der EGS keine absolute Kontraindikation für einen filtrierenden Eingriff - vorausgesetzt es besteht eine erfolgreiche Tumorthherapie. Dies ist letztendlich eine impraktikable Formulierung, da keine der zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden eine absolute



Tumorkontrolle gewährleistet. Auch bei Befunden, die über lange Zeit stabil sind kann es nach Jahren noch zu einem Lokalrezidiv kommen. So betrug der Range in einer retrospektiven Fallstudie von „The ophthalmic oncology task force“ mit 3217 Patienten für Ziliarkörper- respektive Aderhautmelanome ein Monat bis 9,8 Jahre [45]. Sie konnten in ihrer Arbeit zudem eindeutig nachweisen, dass das Vorliegen eines Lokalrezidivs mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko einhergeht (HR 6,28 %, 95 % CI, 4,4-8,9). In den meisten Fällen lässt sich sicher nachvollziehen, ob es sich um ein „klassisches“ Rezidiv beispielsweise aufgrund eines Positionierungs- oder Planungsfehlers handelt. Es finden sich jedoch auch Patienten bei denen nicht sicher nachvollziehbar ist, ob es sich hier um eine Abtropfmetastase oder einen zweiten unabhängigen Tumor handelt. Theoretisch besteht darüber hinaus die Möglichkeit eines sog. „self-seedings“. Hierbei geht man davon aus, dass zirkulierende Tumorzellen sich nicht nur tumorfern absiedeln, sondern auch wieder im ursprünglichen Tumor [152]. Ob dies auch beim uvealen Melanom eine Rolle spielt und ob beispielsweise nicht auch einige der Patienten in der Studie kein Rezidiv, sondern ein „Rückmetastasierung“ in den Primarius hatten, ist nicht nachvollziehbar. Betont werden kann aber an dieser Stelle erneut, dass das vorrangige Ziel bei der Behandlung des uvealen Melanoms die Sicherung der lokalen Tumorkontrolle sein muss.

## 4. ZUSAMMENFASSUNG

Das Sekundärglaukom stellt eine der wesentlichen Komplikationen nach Protonentherapie dar und ist einer der häufigsten Gründe für eine Erblindung oder sekundäre Eukleation nach Radiatio uvealer Melanome mit Protonentherapie.

Die limitierenden Faktoren bei der Behandlung uvealer Melanome stellen insbesondere die Tumorgröße und -lage dar. Die Tumorage *per se* kann nicht beeinflusst werden. Dennoch kann bereits bei der Bestrahlungsplanung versucht werden die Dosis etwaiger Risikostrukturen, z. B. durch den Einsatz von einem oder mehreren Keilen, zu minimieren. Dies darf jedoch nie zu Ungunsten einer sicheren Tumorkontrolle erfolgen, da gezeigt werden konnte, dass ein Rezidiv mit einer erhöhten Metastasierungswahrscheinlichkeit assoziiert ist.

Bei umschriebenen Iris melanomen ohne Aussaat stellt eine sektorielle Protonentherapie in den meisten Fällen eine akzeptable Alternative zur Ganzfeldbestrahlung dar und ist mit einem deutlich niedrigeren Sekundärglaukomrisiko assoziiert, wobei hier in Einzelfällen Lokalrezidive beschrieben wurden.

Bei großen Tumoren und solchen mit einer ausgedehnten exsudativen Amotio muss zeitnah nach der Protonentherapie eine Resektion des Tumors geplant werden, um ein toxic tumor syndrome zu vermeiden. Sollte eine Resektion des Tumors aus ophthalmologischer und/oder internistischer Sicht nicht möglich sein stellt die Endodrainage eine sichere Alternative dar, die das Sekundärglaukomrisiko deutlich senkt. Sinnvoll ist darüber hinaus die frühzeitige und suffiziente Durchführung einer panretinalen Laserkoagulation zur Behandlung von Ischämien ggf. auch in Kombination mit anti-VEGF insbesondere, wenn bereits eine Neovaskularisation aufgetreten ist.

Trotz des Einsatzes lokaler und systemischer Antiglaukomatosa wird in einigen Fällen eine chirurgische Behandlung notwendig, um eine ausreichende Drucksenkung zu erzielen. Aufgrund der Vorbehalte gegenüber filtrierenden Eingriffen bezüglich des Risikos einer erhöhten Tumorverteilung haben sich insbesondere cyclodestruktive Eingriffe etabliert. In unserer Fallserie konnten wir jedoch zeigen, dass auch die Trabekulektomie eine sichere und suffiziente Option zur Druckregulierung darstellt,

wobei sich die Nachsorge insgesamt aufwändiger gestalten kann als bei unbestrahlten Augen.

Alles in allem stellt die Protonentherapie eine sichere Behandlungsoption des uvealen Melanoms dar. Infolge der Weiterentwicklungen im chirurgischen und pharmakologischen Bereich sind wir heutzutage in der Lage Tumore in einer Größenordnung zu bestrahlen, die früher eine sichere Indikation für eine primäre Enukleation dargestellt hätten. Diese weisen jedoch ein größeres Risikoprofil auf und bedürfen einer aufwändigeren Vor- und Nachsorge, um bestrahlungsassoziierte Komplikationen zu verhindern oder zu behandeln.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aronow, M.E., A.K. Topham, and A.D. Singh, *Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013)*. Ocul Oncol Pathol, 2018. **4**(3): p. 145-151.
2. McLaughlin, C.C., et al., *Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S.* Cancer, 2005. **103**(5): p. 1000-7.
3. Tran, T.A., et al., *Iris melanoma in 12-year-old boy*. Clin Exp Ophthalmol, 2006. **34**(5): p. 489-90.
4. Singh, A.D., et al., *Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis*. Ophthalmology, 1998. **105**(1): p. 195-8.
5. Nayman, T., et al., *Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses*. Curr Eye Res, 2017. **42**(8): p. 1085-1093.
6. Abdel-Rahman, M.H., et al., *Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers*. J Med Genet, 2011. **48**(12): p. 856-9.
7. Carbone, M., et al., *BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs*. J Transl Med, 2012. **10**: p. 179.
8. Rao, R., et al., *Multifocal Choroidal Melanoma in a Patient with Germ Line Brca-Associated Protein 1 Mutation*. Retin Cases Brief Rep, 2018. **12**(1): p. 1-4.
9. Yu, M.D., et al., *BAP1 Germline Mutation Associated with Bilateral Primary Uveal Melanoma*. Ocular Oncology and Pathology, 2020. **6**(1): p. 10-14.
10. Sumich, P., P. Mitchell, and J.J. Wang, *Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study*. Arch Ophthalmol, 1998. **116**(5): p. 645-50.
11. Shields, C.L., et al., *CHOROIDAL NEVUS IMAGING FEATURES IN 3,806 CASES AND RISK FACTORS FOR TRANSFORMATION INTO MELANOMA IN 2,355 CASES: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture*. Retina, 2019. **39**(10): p. 1840-1851.
12. Shields, C.L., et al., *Iris nevus growth into melanoma: analysis of 1611 consecutive eyes: the ABCDEF guide*. Ophthalmology, 2013. **120**(4): p. 766-72.
13. Chien, J.L., et al., *Choroidal nevus: a review of prevalence, features, genetics, risks, and outcomes*. Curr Opin Ophthalmol, 2017. **28**(3): p. 228-237.
14. Robertson, A.G., et al., *Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma*. Cancer Cell, 2017. **32**(2): p. 204-220.e15.
15. Johnson, D.B., et al., *Comparative analysis of the GNAQ, GNA11, SF3B1, and EIF1AX driver mutations in melanoma and across the cancer spectrum*. Pigment Cell Melanoma Res, 2016. **29**(4): p. 470-3.
16. Coupland, S.E., et al., *Molecular pathology of uveal melanoma*. Eye (Lond), 2013. **27**(2): p. 230-42.
17. Prescher, G., et al., *Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma*. Lancet, 1996. **347**(9010): p. 1222-5.
18. Onken, M.D., et al., *Loss of heterozygosity of chromosome 3 detected with single nucleotide polymorphisms is superior to monosomy 3 for predicting metastasis in uveal melanoma*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(10): p. 2923-7.
19. Martin, M., et al., *Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3*. Nat Genet, 2013. **45**(8): p. 933-6.
20. Yavuziyigitoglu, S., et al., *Uveal Melanomas with SF3B1 Mutations: A Distinct Subclass Associated with Late-Onset Metastases*. Ophthalmology, 2016. **123**(5): p. 1118-28.
21. Ewens, K.G., et al., *Comparison of Germline versus Somatic BAP1 Mutations for Risk of Metastasis in Uveal Melanoma*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 1172.
22. Onken, M.D., et al., *Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. **49**(12): p. 5230-4.
23. Van Raamsdonk, C.D., et al., *Mutations in GNA11 in uveal melanoma*. N Engl J Med, 2010. **363**(23): p. 2191-9.

24. Feng, X., et al., *Hippo-independent activation of YAP by the GNAQ uveal melanoma oncogene through a trio-regulated rho GTPase signaling circuitry*. *Cancer Cell*, 2014. **25**(6): p. 831-45.
25. Van Raamsdonk, C.D., et al., *Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi*. *Nature*, 2009. **457**(7229): p. 599-602.
26. Shain, A.H., et al., *The genetic evolution of metastatic uveal melanoma*. *Nat Genet*, 2019. **51**(7): p. 1123-1130.
27. van Poppel, N.M., et al., *Genetic Background of Iris Melanomas and Iris Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential*. *Ophthalmology*, 2018. **125**(6): p. 904-912.
28. Albert, D.M., L.M. Ryan, and E.C. Borden, *Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis*. *Arch Ophthalmol*, 1996. **114**(1): p. 107-8.
29. Eskelin, S., et al., *Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment*. *Ophthalmology*, 2000. **107**(8): p. 1443-9.
30. Shields, C.L., et al., *Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes*. *Arch Ophthalmol*, 2009. **127**(8): p. 989-98.
31. Demirci, H., et al., *Ring melanoma of the ciliary body: report on twenty-three patients*. *Retina*, 2002. **22**(6): p. 698-706; quiz 852-3.
32. McLean, I.W., W.D. Foster, and L.E. Zimmerman, *Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis*. *Hum Pathol*, 1982. **13**(2): p. 123-32.
33. Mäkitie, T., et al., *Microvascular loops and networks as prognostic indicators in choroidal and ciliary body melanomas*. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(4): p. 359-67.
34. Bronkhorst, I.H., et al., *Detection of M2-macrophages in uveal melanoma and relation with survival*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(2): p. 643-50.
35. Shields, C.L., et al., *Iris melanoma: risk factors for metastasis in 169 consecutive patients*. *Ophthalmology*, 2001. **108**(1): p. 172-8.
36. Amin, M.B., et al., *AJCC Cancer Staging Manual*. 2018: Springer International Publishing.
37. Shields, C.L., et al., *American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(10): p. 2066-71.
38. Khan, S., et al., *Clinical and pathologic characteristics of biopsy-proven iris melanoma: a multicenter international study*. *Arch Ophthalmol*, 2012. **130**(1): p. 57-64.
39. Seddon, J.M., et al., *A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma*. *Arch Ophthalmol*, 1983. **101**(12): p. 1894-9.
40. Dogrusöz, M., et al., *The Prognostic Value of AJCC Staging in Uveal Melanoma Is Enhanced by Adding Chromosome 3 and 8q Status*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017. **58**(2): p. 833-842.
41. Cunha Rola, A., et al., *Multicenter External Validation of the Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online: An OOG Collaborative Study*. *Cancers (Basel)*, 2020. **12**(2).
42. 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.
43. Tura, A., et al., *Analysis of monosomy-3 in immunomagnetically isolated circulating melanoma cells in uveal melanoma patients*. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016. **29**(5): p. 583-9.
44. Metz, C.H., et al., *Ultradeep sequencing detects GNAQ and GNA11 mutations in cell-free DNA from plasma of patients with uveal melanoma*. *Cancer Med*, 2013. **2**(2): p. 208-15.
45. Force, O.O.T., *Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma*. *Ophthalmology*, 2016. **123**(1): p. 86-91.
46. 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.
47. Mashayekhi, A., et al., *Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control*. *Ophthalmology*, 2015. **122**(3): p. 600-9.
48. Jmor, F., et al., *Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas*. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017. **20**: p. 175-181.

49. Aaberg, T.M., Jr., *Laser for choroidal melanoma*. Int Ophthalmol Clin, 2006. **46**(1): p. 15-26.
50. Moore, R.F., *CHOROIDAL SARCOMA TREATED BY THE INTRAOCULAR INSERTION OF RADON SEEDS*. Br J Ophthalmol, 1930. **14**(4): p. 145-52.
51. Sauerwein, W. and M. Zehetmayer, *Strahlentherapie intraokularer Tumoren*. Der Onkologe, 1999. **5**(9): p. 781-791.
52. Eckert&Ziegler *RU-106 Augenapplikatoren - Gebrauchsanweisung* 2019.
53. Eckert&Ziegler, *Ophthalmic Brachytherapy - RU-106 Eye Applicators and I-125 Ophthalmic Seeds*. 2018. **P13D140/Rev. 06/12.2018**.
54. NCCN, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines(R)) Uveal Melanoma Version 1.2019 - June 14, 2019*. 2019.
55. Dieckmann, K., et al., *A linac-based stereotactic irradiation technique of uveal melanoma*. Radiother Oncol, 2001. **61**(1): p. 49-56.
56. Dieckmann, K., et al., *LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience*. Radiother Oncol, 2003. **67**(2): p. 199-206.
57. Dunavoelgyi, R., et al., *Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(1): p. 199-205.
58. Wösle, M., et al., *Stereotactic radiotherapy for choroidal melanomas by means of HybridArc™ : Physics and technique of linac-based photon beam therapy*. Strahlenther Onkol, 2018. **194**(10): p. 929-943.
59. Muacevic, A., et al., *Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma*. Technol Cancer Res Treat, 2008. **7**(5): p. 369-74.
60. Eibl-Lindner, K., et al., *Robotic radiosurgery for the treatment of medium and large uveal melanoma*. Melanoma Res, 2016. **26**(1): p. 51-7.
61. Nürnberg, D., et al., *[Multimodal Imaging of the Choroidal Melanoma, with Differential Diagnosis, Therapy (Radiation Planning) and Follow-up]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2018. **235**(9): p. 1001-1012.
62. Chang, M.Y. and T.A. McCannel, *Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma*. Br J Ophthalmol, 2013. **97**(7): p. 804-11.
63. Yazici, G., et al., *Stereotactic Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiation Therapy for the Treatment of Uveal Melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. **98**(1): p. 152-158.
64. Gragoudas, E.S., et al., *Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas*. Am J Ophthalmol, 1977. **83**(5): p. 665-73.
65. Heufelder, J., et al., *[Five years of proton therapy of eye neoplasms at the Hahn-Meitner Institute, Berlin]*. Z Med Phys, 2004. **14**(1): p. 64-71.
66. Seibel, I., et al., *Proton Beam Irradiation: A Safe Procedure in Postequatorial Extraocular Extension From Uveal Melanoma*. Am J Ophthalmol, 2018. **191**: p. 49-53.
67. Goitein, M. and T. Miller, *Planning proton therapy of the eye*. Med Phys, 1983. **10**(3): p. 275-83.
68. Dobler, B. and R. Bendl, *Precise modelling of the eye for proton therapy of intra-ocular tumours*. Phys Med Biol, 2002. **47**(4): p. 593-613.
69. Hrbacek, J., et al., *Practice Patterns Analysis of Ocular Proton Therapy Centers: The International OPTIC Survey*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **95**(1): p. 336-343.
70. Lumbroso, L., et al., *Intraocular inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(11): p. 1305-8.
71. Parrozzani, R., et al., *Intravitreal triamcinolone versus intravitreal bevacizumab in the treatment of exudative retinal detachment secondary to posterior uveal melanoma*. Am J Ophthalmol, 2013. **155**(1): p. 127-133.e2.
72. Biewald, E., et al., *Endoresection of large uveal melanomas: clinical results in a consecutive series of 200 cases*. Br J Ophthalmol, 2017. **101**(2): p. 204-208.
73. Gündüz, K. and N.E. Bechrakis, *Exoresection and endoresection for uveal melanoma*. Middle East Afr J Ophthalmol, 2010. **17**(3): p. 210-6.

74. Peyman, G.A. and S.B. Cohen, *Ab interno resection of uveal melanoma*. *Int Ophthalmol*, 1986. **9**(1): p. 29-36.
75. Stallard, H.B., *Partial choroidectomy*. *Br J Ophthalmol*, 1966. **50**(11): p. 660-2.
76. Böker, A., et al., *Neoadjuvant proton beam irradiation vs. adjuvant ruthenium brachytherapy in transscleral resection of uveal melanoma*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018. **256**(9): p. 1767-1775.
77. Bechrakis, N.E., et al., *Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate*. *Br J Ophthalmol*, 2010. **94**(4): p. 460-6.
78. Robertson, D.M., *Melanoma endoresection: a perspective*. *Retina*, 2001. **21**(5): p. 403-7.
79. Seibel, I., et al., *Endodrainage, Tumor Photocoagulation, and Silicone Oil Tamponade for Primary Exudative Retinal Detachment due to Choroidal Melanoma Persisting after Proton Beam Therapy*. *Ocul Oncol Pathol*, 2014. **1**(1): p. 24-33.
80. EGS, *European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology*. *Br J Ophthalmol*, 2017. **101**(5): p. 73-127.
81. Lee, V., I.A. Cree, and J.L. Hungerford, *Ring melanoma--a rare cause of refractory glaucoma*. *Br J Ophthalmol*, 1999. **83**(2): p. 194-8.
82. Chaudhry, I.M., M.R. Moster, and J.J. Augsburger, *Iris ring melanoma masquerading as pigmentary glaucoma*. *Arch Ophthalmol*, 1997. **115**(11): p. 1480-1.
83. Shields, C.L., et al., *Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors*. *Ophthalmology*, 1987. **94**(7): p. 839-46.
84. Shields, C.L., et al., *Iris melanoma management with iodine-125 plaque radiotherapy in 144 patients: impact of melanoma-related glaucoma on outcomes*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(1): p. 55-61.
85. Wanner, J.B. and L.R. Pasquale, *Glaucomas secondary to intraocular melanomas*. *Semin Ophthalmol*, 2006. **21**(3): p. 181-9.
86. Yanoff, M. and H.G. Scheie, *Melanomalytic glaucoma. Report of a case*. *Arch Ophthalmol*, 1970. **84**(4): p. 471-3.
87. Chahal, R., et al., *Secondary Glaucoma due to Iridescent Crystalline Particles Masquerading as Refractory Hypertensive Uveitis in an Eye With Irradiated Iris Melanoma*. *J Glaucoma*, 2018. **27**(4): p. 385-388.
88. Missotten, G.S., et al., *Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma*. *Arch Ophthalmol*, 2006. **124**(10): p. 1428-34.
89. Shields, C.L., et al., *Iris melanoma: features and prognosis in 317 children and adults*. *J aapos*, 2012. **16**(1): p. 10-6.
90. Riechardt, A.I., et al., *Neovascular glaucoma after proton beam therapy of choroidal melanoma: incidence and risk factors*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017. **255**(11): p. 2263-2269.
91. Hirasawa, N., et al., *Risk factors for neovascular glaucoma after carbon ion radiotherapy of choroidal melanoma using dose-volume histogram analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **67**(2): p. 538-43.
92. Kim, M.K., et al., *Neovascular glaucoma after helium ion irradiation for uveal melanoma*. *Ophthalmology*, 1986. **93**(2): p. 189-93.
93. Siedlecki, J., et al., *Incidence of secondary glaucoma after treatment of uveal melanoma with robotic radiosurgery versus brachytherapy*. *Acta Ophthalmol*, 2017. **95**(8): p. e734-e739.
94. Kim, E.A., et al., *Glaucoma After Iodine-125 Brachytherapy for Uveal Melanoma: Incidence and Risk Factors*. *J Glaucoma*, 2020. **29**(1): p. 1-10.
95. Mishra, K.K., et al., *Risk factors for neovascular glaucoma after proton beam therapy of uveal melanoma: a detailed analysis of tumor and dose-volume parameters*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **87**(2): p. 330-6.
96. Tarmann, L., et al., *Tumor parameters predict the risk of side effects after ruthenium-106 plaque brachytherapy of uveal melanomas*. *PLoS One*, 2017. **12**(8): p. e0183833.

97. Takeda, A., et al., *Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(3): p. 599-605.
98. Archer, D.B., W.M. Amoaku, and T.A. Gardiner, *Radiation retinopathy--clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations*. Eye (Lond), 1991. **5** ( Pt 2): p. 239-51.
99. Shields, C.L., et al., *Custom-designed plaque radiotherapy for nonresectable iris melanoma in 38 patients: tumor control and ocular complications*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(5): p. 648-56.
100. Boyd, S.R., et al., *Proton beam therapy and iris neovascularisation in uveal melanoma*. Eye (Lond), 2006. **20**(7): p. 832-6.
101. Yarnold, J. and M.C. Brotons, *Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis*. Radiother Oncol, 2010. **97**(1): p. 149-61.
102. Mantel, I., et al., *Prophylactic use of bevacizumab to avoid anterior segment neovascularization following proton therapy for uveal melanoma*. Am J Ophthalmol, 2014. **158**(4): p. 693-701.e2.
103. Desjardins, L., et al., *Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam*. Dev Ophthalmol, 2012. **49**: p. 41-57.
104. Fröhlich, S.J., A.J. Mueller, and A. Kampik, *[Relative contraindication of latanoprost in iris tumors with secondary glaucoma]*. Ophthalmologe, 2003. **100**(8): p. 633-8.
105. Grossniklaus, H.E., et al., *Iris melanoma seeding through a trabeculectomy site*. Arch Ophthalmol, 1990. **108**(9): p. 1287-90.
106. Tay, E., et al., *Recurrence of treated ciliary body melanoma following trabeculectomy*. Clin Exp Ophthalmol, 2009. **37**(5): p. 503-5.
107. Pasternak, S., C.M. Erwenne, and M.T. Nicoleta, *Subconjunctival spread of ciliary body melanoma after glaucoma filtering surgery: a clinicopathological case report*. Can J Ophthalmol, 2005. **40**(1): p. 69-71.
108. Piirtola, A., P. Puska, and T. Kivelä, *Red laser cyclophotocoagulation in the treatment of secondary glaucoma in eyes with uveal melanoma*. J Glaucoma, 2014. **23**(1): p. 50-5.
109. Sharkawi, E., et al., *Baerveldt shunts in the treatment of glaucoma secondary to anterior uveal melanoma and proton beam radiotherapy*. Br J Ophthalmol, 2012. **96**(8): p. 1104-7.
110. Riechardt, A.I., et al., *Trabeculectomy in patients with uveal melanoma after proton beam therapy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016. **254**(7): p. 1379-85.
111. Fatehi, N., et al., *Outcomes of Glaucoma Drainage Device Surgery in Eyes with Treated Uveal Melanoma*. Ocul Oncol Pathol, 2019. **5**(1): p. 20-27.
112. Tan, A.N., et al., *Baerveldt implant for secondary glaucoma due to iris melanoma*. Clin Ophthalmol, 2010. **4**: p. 407-9.
113. Seibel, I., et al., *Adjuvant Ab Interno Tumor Treatment After Proton Beam Irradiation*. Am J Ophthalmol, 2017. **178**: p. 94-100.
114. Riechardt, A.I., et al., *Side effects of proton beam therapy of choroidal melanoma in dependence of the dose to the optic disc and the irradiated length of the optic nerve*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020.
115. Viebahn, M., M.E. Barricks, and M.D. Osterloh, *Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review*. Br J Ophthalmol, 1991. **75**(10): p. 629-32.
116. Riechardt, A.I., et al., *Proton therapy of iris melanoma with 50 CGE : Influence of target volume on clinical outcome*. Strahlenther Onkol, 2017. **193**(11): p. 943-950.
117. Damato, B., et al., *Proton beam radiotherapy of iris melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(1): p. 109-15.
118. Konstantinidis, L., et al., *Whole anterior segment proton beam radiotherapy for diffuse iris melanoma*. Br J Ophthalmol, 2013. **97**(4): p. 471-4.
119. Park, S.S., S.M. Walsh, and E.S. Gragoudas, *Visual-field deficits associated with proton beam irradiation for parapapillary choroidal melanoma*. Ophthalmology, 1996. **103**(1): p. 110-6.



120. Seibel, I., et al., *Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016. **254**(9): p. 1787-92.
121. Bechrakis, N.E. and M.H. Foerster, *Where is the superiority of proton radiation for ocular tumours?* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2002. **240**(7): p. 513-4.
122. Rundle, P., A.D. Singh, and I. Rennie, *Proton beam therapy for iris melanoma: a review of 15 cases*. Eye (Lond), 2007. **21**(1): p. 79-82.
123. Lumbroso-Le Rouic, L., et al., *Proton beam therapy for iris melanomas*. Eye (Lond), 2006. **20**(11): p. 1300-5.
124. Rahmi, A., et al., *Proton beam therapy for presumed and confirmed iris melanomas: a review of 36 cases*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014. **252**(9): p. 1515-21.
125. Riechardt, A.I., et al., *Salvage proton beam therapy for recurrent iris melanoma: outcome and side effects*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018. **256**(7): p. 1325-1332.
126. Stuschke, M. and H.D. Thames, *Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **37**(2): p. 259-67.
127. Seibel, I., et al., *Long-term results after proton beam therapy for retinal papillary capillary hemangioma*. Am J Ophthalmol, 2014. **158**(2): p. 381-6.
128. Zeisberg, A., et al., *Long-term (4 years) results of choroidal hemangioma treated with proton beam irradiation*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014. **252**(7): p. 1165-70.
129. Soulières, D., et al., *The radiosensitivity of uveal melanoma cells and the cell survival curve*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1995. **233**(2): p. 85-9.
130. van den Aardweg, G.J., et al., *Dose fractionation effects in primary and metastatic human uveal melanoma cell lines*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(11): p. 4660-4.
131. van den Aardweg, G.J., et al., *Cellular radiosensitivity of primary and metastatic human uveal melanoma cell lines*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. **43**(8): p. 2561-5.
132. Jeong, Y., et al., *Role of KEAP1/NRF2 and TP53 Mutations in Lung Squamous Cell Carcinoma Development and Radiation Resistance*. Cancer Discov, 2017. **7**(1): p. 86-101.
133. Duldulao, M.P., et al., *Mutations in specific codons of the KRAS oncogene are associated with variable resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with rectal adenocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(7): p. 2166-71.
134. Ostendorf, B.N., et al., *Severe radiotoxicity in an allogeneic transplant recipient with a heterozygous ATM mutation*. Eur J Haematol, 2015. **95**(1): p. 90-2.
135. Powell, C., et al., *Pre-clinical and clinical evaluation of PARP inhibitors as tumour-specific radiosensitisers*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(7): p. 566-75.
136. Hainfeld, J.F., et al., *Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles*. J Pharm Pharmacol, 2008. **60**(8): p. 977-85.
137. Kanavi, M.R., et al., *Gamma irradiation of ocular melanoma and lymphoma cells in the presence of gold nanoparticles: in vitro study*. J Appl Clin Med Phys, 2018. **19**(3): p. 268-275.
138. Schröder, S., W. Palinski, and G.W. Schmid-Schönbein, *Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy*. Am J Pathol, 1991. **139**(1): p. 81-100.
139. Wen, J.C. and T.A. McCannel, *Treatment of radiation retinopathy following plaque brachytherapy for choroidal melanoma*. Curr Opin Ophthalmol, 2009. **20**(3): p. 200-4.
140. Seibel, I., et al., *Influence of Ranibizumab versus laser photocoagulation on radiation retinopathy (RadiRet) - a prospective randomized controlled trial*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020. **258**(4): p. 869-878.
141. Desjardins, L., et al., *Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients*. Ophthalmic Res, 2006. **38**(5): p. 255-60.
142. Nicolodi, M., et al., *Phantom eye: features and prevalence. The predisposing role of headache*. Cephalalgia, 1997. **17**(4): p. 501-4.

143. Gerding, H., et al., [*Phantom pain after eye enucleation*]. *Ophthalmologe*, 2003. **100**(11): p. 943-9.
144. Rasmussen, M.L., *The eye amputated - consequences of eye amputation with emphasis on clinical aspects, phantom eye syndrome and quality of life*. *Acta Ophthalmol*, 2010. **88 Thesis 2**: p. 1-26.
145. Lee, H.J., Jr., et al., *Corneal Substructure Dosimetry Predicts Corneal Toxicity in Patients With Uveal Melanoma Treated With Proton Beam Therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. **104**(2): p. 374-382.
146. Heimann, H., et al., *Alterations in expression of mucin, tenascin-c and syndecan-1 in the conjunctiva following retinal surgery and plaque radiotherapy*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001. **239**(7): p. 488-95.
147. Riechardt, A.I., et al. *DOG 2017 Programm web*. PSa07-08: iStent zur Behandlung des Sekundärglaukoms nach Protonentherapie 2017; Available from: [https://www.dog.org/wp-content/uploads/2017/08/DOG\\_2017\\_Programm\\_web.pdf](https://www.dog.org/wp-content/uploads/2017/08/DOG_2017_Programm_web.pdf).
148. Greslechner, R. and I. Oberacher-Velten, [*Glaucoma due to elevated episcleral venous pressure*]. *Ophthalmologe*, 2019. **116**(5): p. 423-429.
149. Le, K. and H. Saheb, *iStent trabecular micro-bypass stent for open-angle glaucoma*. *Clin Ophthalmol*, 2014. **8**: p. 1937-45.
150. Klamann, M.K., et al., *iStent inject in phakic open angle glaucoma*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015. **253**(6): p. 941-7.
151. Jea, S.Y., et al., *Ab interno trabeculectomy versus trabeculectomy for open-angle glaucoma*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(1): p. 36-42.
152. Comen, E. and L. Norton, *Self-seeding in cancer*. *Recent Results Cancer Res*, 2012. **195**: p. 13-23.

## 6. DANKSAGUNG

Mein großer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Antonia M. Joussem. Ihre umfassende Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit hat diese Arbeit erst ermöglicht. Ihre außergewöhnliche fachliche Expertise sowie die Begeisterung, die sie der Augenheilkunde entgegenbringt, sind Vorbild und Inspiration gleichermaßen.

Bei der Dr. Werner Jackstädt-Stiftung möchte ich mich für die Förderung meiner Forschungsvorhaben bedanken, die mir die ersten Schritte im Labor erst ermöglicht haben.

Ein besonderer Dank gebührt den Kollegen des Helmholtz-Zentrums. Ohne ihre Expertise und Dokumentation wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Aufgrund der besonders engen Zusammenarbeit in den letzten Jahren sind hier insbesondere Dr. rer. nat. Heufelder und Dr. rer. medic. Cordini zu erwähnen.

Ganz herzlich möchte ich mich zudem bei Prof. Dr. med. Zeitz, Prof. Dr. med. Bertelmann, PD Dr. med. Hager, Prof. Dr. med. Rehak und Dr. med. Gordes für ihre Unterstützung bei meiner wissenschaftlichen, klinischen und operativen Ausbildung bedanken. Sie waren mir stets kompetente Ansprechpartner und haben wesentlich zu meiner ophthalmologischen Ausbildung beigetragen.

Einen herzlichen Dank möchte ich auch den vielen engagierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Augenklinik der Charité Berlin sowie des Labors unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Strauß aussprechen.

Mein großer Dank gilt allen Kollegen und Co-Autoren, mit denen ich über die Jahre zusammenarbeiten durfte. Namentlich hervorheben möchte ich an dieser Stelle PD Dr. med. Seibel, PD Dr. med. Maier-Wenzel, PD Dr. med. Winterhalter und Dr. med. Gundlach. Ihr Engagement, ihre Beharrlichkeit und ihre Begeisterungsfähigkeit haben mich stets motiviert. Besonders dankbar bin ich ihnen jedoch dafür, dass Sie mich nicht nur in guten, sondern auch in schlechteren Zeiten unterstützt haben.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie. Meinen Eltern, Großeltern und meinem Bruder danke ich für eine unbeschwerte Kindheit. Sie haben meinen klinischen und wissenschaftlichen Werdegang immer gefördert und begleitet.

Ramo Karahasan-Riehardt danke ich für seine Liebe, seine uneingeschränkte Unterstützung und seine endlose Geduld. Unserem gemeinsamen Sohn Phineas danke ich für seine bedingungslose Liebe und seine fröhliche Art. Ohne die Unterstützung meiner Familie wäre mein beruflicher Werdegang und diese Arbeit nicht möglich gewesen.

## 7. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

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

.....

Berlin, Datum

.....

Dr. med. Aline Isabel Riechardt