

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Aus der Klinik für Augenheilkunde  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. H. Foerster)

**Kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie  
und Transpupilläre Thermotherapie  
großer Aderhautmelanome –  
eine vergleichende Studie**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von  
Juliane Riese  
aus Radebeul

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus-Martin Kreusel

Koreferent: Prof. Dr. med. M. H. Foerster

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 30.10.2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1	Historischer Überblick	8
1.2	Epidemiologie und Pathogenese	9
1.3	Wachstumsformen und Histopathologie	11
1.4	Symptome, Verlauf und Metastasierung	13
1.5	Diagnostische Verfahren	17
1.5.1	Ophthalmoskopie	17
1.5.2	Sonographie	18
1.5.3	Fluoreszenz-Angiographie	19
1.5.4	Magnetresonanztomographie	20
1.6	Differentialdiagnose	22
1.7	Therapieoptionen	23
1.7.1	Enukleation	23
1.7.2	Brachytherapie	24
1.7.3	Protonenbestrahlung	26
1.7.4	Transsklerale Tumorsektion	27
1.7.5	Endoresektion	28
1.7.6	Hyperthermie und Thermotherapie	29
1.7.7	Neue Therapiekonzepte	33
1.8	Zielstellung	35
<b>2</b>	<b>Patienten und Methode</b>	<b>36</b>
2.1	Patienten	36

2.2	Charakteristika der Tumoren	37
2.3	Diagnosesicherung	38
2.4	Therapiemodalitäten	39
2.5	Nachbeobachtungszeitraum	41
2.6	Statistik	42
	<b>Farbtafel I</b>	<b>43</b>
	<b>Farbtafel II</b>	<b>44</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
3.1	Patienten	45
3.2	Tumormerkmale	48
3.3	Therapieparameter	51
3.4	Tumorregression	53
3.5	Visus	56
3.6	Komplikationen und Folgetherapien	59
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>64</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>78</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>94</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>95</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AHMM	Aderhautmelanom
CGE	Cobalt Gray Äquivalent
Gy	Gray
HWZ	Halbwertszeit
ICG	Indocyaningrün
MeV	Megaelektronenvolt
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
mW	Milliwatt
n	Anzahl
nm	Nanometer
p	Signifikanz
PVR	Proliferative Vitreoretinopathie
Ru	Ruthenium-106-Brachytherapie
s	Sekunde
TSTT	Transsklerale Thermotherapie
TTT	Transpupilläre Thermotherapie
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
µm	Mikrometer
%	Prozent
°C	Grad Celsius

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Patientenmerkmale	46
Tabelle 2: Beobachtungszeit (Follow-up)	47
Tabelle 3: Tumormerkmale I	49
Tabelle 4: Tumormerkmale II	50
Tabelle 5: Behandlungsparameter Brachytherapie	52
Tabelle 6: Behandlungsparameter Transpupilläre Thermotherapie	52
Tabelle 7: mittlere Tumorprominenzen im Verlauf	55
Tabelle 8: Komplikationen	62
Tabelle 9: Folgetherapien	63

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Effektive Dosis eines Ruthenium-106-Applikators in Bezug auf die Gewebetiefe	26
Abbildung 2: Transpupilläre Thermotherapie	43
Abbildung 3: AHMM vor Therapie	43
Abbildung 4: AHMM direkt nach TTT	44
Abbildung 5: AHMM nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT	44
Abbildung 6: Tumorprominenz im Verlauf	54
Abbildung 7: Visus im Verlauf	58

# 1 Einleitung

## 1.1 Historischer Überblick

Seit fast 200 Jahren befassen sich die Mediziner mit der Systematik der malignen pigmentierten Geschwülste. René Théophile Hyacinthe Laennec (1781-1826) beschrieb als Erster diese pigmentierten Tumoren als „Melanoses“. 1863 veröffentlichte Rudolf Virchow seine Studien über „Die krankhaften Geschwülste“, worin er zwischen benignen Melanomata und malignen Melano-Sarcomata und Melano-Carcinomata unterschied. In den Jahren danach erschienen Arbeiten von Albrecht v. Graefe und Jacob Hermann, welche die Virchowschen Erkenntnisse bestätigten und noch heute eine gültige klinische Beschreibung des uvealen Melanoms beinhalten. Hieran schließen sich viele bedeutende Publikationen anderer Mediziner an, die sich mit der Histopathologie und dem Ursprung der Melanomzellen beschäftigt haben. Neben der Vermutung, die Melanomzellen entstammten dem Endothel oder dem Mesoderm, bestand auch die Ansicht, die pigmentierten Zellen seien ektodermaler Herkunft und von der Retina nach außen in die Uvea eingewandert. Schließlich war es Dvorak-Theobald, der im Jahre 1937 auf den neurogenen Ursprung der Melanome der Aderhaut hinwies. Bis heute hat sich diese Meinung bestätigt: Die primär malignen Melanome der Aderhaut, gleichgültig ob sie pigmentiert sind oder nicht, entstammen den pluripotenten Melanozyten der Neuralleiste und sind somit neuroektodermaler Herkunft [1].



## 1.2 Epidemiologie und Pathogenese

Das Aderhautmelanom ist der häufigste primäre intraokulare Tumor des Erwachsenen. In Europa liegt die Inzidenz (neu erkrankte Patienten pro 100.000 Einwohner pro Jahr) bei 0,6 bis 0,8 [2]. Dabei sind Männer geringfügig häufiger betroffen als Frauen [3]. Besonders Menschen der weißen Rasse haben ein erhöhtes Risiko, ein uveales Melanom zu entwickeln.

In der Regel werden Aderhautmelanome nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert, wobei die Inzidenz mit dem Lebensalter zunimmt und ihr Maximum zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr erreicht [4]. Melanome im Kindesalter sind äußerst selten [5]. Über ein angeborenes malignes Melanom wurde bisher nur in einem Fall berichtet [6].

95% der okulären Melanome wachsen in der Uvea, davon 80% in der Chorioidea. Weitere 5% der Melanome am Auge betreffen die Konjunktiva [7].

Meistens tritt das uveale Melanom einseitig auf, ein primär bilateraler Befall sowie multiple einseitige Tumoren können als Rarität betrachtet werden. Nach einer Studie von Singh fanden sich unter 4500 Patienten mit Aderhautmelanom 8 (0,18 %) mit primär bilateralen Tumoren [8].

Das maligne Melanom der Uvea ist als eigenständige Tumorentität anzusehen, da es sich sowohl in klinischen als auch pathohistologischen und molekulargenetischen Gesichtspunkten deutlich vom Melanom der Haut unterscheidet [9].

Die Ursache, die zur Ausbildung eines Aderhautmelanoms führt, ist bis heute nicht sicher bekannt. Klinische Beobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass Melanome aus uvealen Nävi oder aus einer kongenitalen okulären Melanose hervorgehen könnten [10]. Noch unklar ist die Bedeutung bestimmter exogener Faktoren, wie UV-Exposition oder elektromagnetische Strahlung [11].

### 1.3 Wachstumsformen und Histopathologie

Das maligne Melanom der Aderhaut und des Ziliarkörpers stellt sich meist als umschriebene, prominente Raumforderung dar, deren Wachstumsform und Pigmentierungsgrad sehr unterschiedlich sein kann. So kann der Tumor eine pilz- oder kragenknopfförmige Gestalt annehmen, sobald die malignen Zellen die Bruchsche Membran durchdringen und in den subretinalen Raum vorwachsen. Die Pigmentierung reicht von tief schwarz über gering pigmentiert bis hin zu amelanotischen Formen. Auch innerhalb eines Tumors kann es pigmentierte und nicht pigmentierte Areale geben. In der Regel wird das Aderhautmelanom jedoch als noduläre, pigmentierte Geschwulst mit rundlicher Tumorbasis diagnostiziert [12].

In der Callender-Klassifikation aus dem Jahre 1931 wurden 5 verschiedene Zelltypen des malignen Melanoms unterschieden. Sie wurde jedoch im Laufe der Jahre mehr und mehr kritisiert, so dass Mc Lean 1983 eine sogenannte modifizierte Callender-Klassifikation für melanozytäre Tumoren der Uvea vorstellte [13]. Nach dieser Einteilung gibt es nur noch 3 zytologische Kategorien: Spindelzellmelanome, gemischtzellige Melanome und epitheloidzellhaltige Melanome. Da der entscheidende prognostische Faktor im Vorhandensein epitheloider Tumorzellen besteht, für die eine über 50%ige Wahrscheinlichkeit für spätere Metastasierung bei signifikantem Nachweis im Tumor ermittelt

wurde, wird von einigen Autoren auch nur noch zwischen Melanomen mit oder ohne signifikanten Epitheloidzellanteil unterschieden [14].

## 1.4 Symptome, Verlauf und Metastasierung

Das maligne Melanom der Aderhaut bleibt zunächst so lange symptomlos, bis die Patienten in Abhängigkeit von der Lokalisation des langsam wachsenden Tumors über Sehstörungen, Gesichtsfeldausfälle oder auch selten über Schmerzen durch ein Sekundärglaukom klagen. Bei Vorliegen einer begleitenden exsudativen Netzhautablösung kann es zu Störungen der zentralen Sehschärfe kommen, auch wenn der Tumor nicht primär in der Makularegion gelegen ist. In vielen Fällen werden asymptotische Aderhautmelanome zufällig bei der Ophthalmoskopie in Mydriasis entdeckt [15].

Wird die Bruchsche Membran durch das destruierende Tumorstadium zerstört, entwickelt sich die pathognomonische pilzförmige Tumorform. Gestaute Tumorgefäße innerhalb des Pilzkopfes können die Ursache von Einblutungen in den Glaskörper sein [16]. Bei kleinen und mittelgroßen Tumoren sind unter Umständen Ablagerungen aus der Basalmembran und Reste der zerstörten Photorezeptoren als „orange pigment“ auf der Tumoroberfläche zu sehen. Möglicherweise entsteht diese Färbung durch lipofuszinhaltige Makrophagenansammlungen [17].

Insbesondere bei kleinen Aderhautmelanomen kann eine begleitende seröse Ablatio retinae ein wichtiges differentialdiagnostisches Zeichen sein, da sie sich bei harmlosen Nävi niemals ausbildet. Sie findet sich, der Schwerkraft folgend, bevorzugt in der unteren Fundushälfte [18].

Eine Pigmentaussaat in den Glaskörper durch Tumorzellen oder pigmentbeladene Makrophagen kann man bei Tumoren des vorderen Uveaabschnittes finden.

Extrasklerales Tumorwachstum findet sich besonders bei Melanomen vom prognostisch ungünstigen epitheloiden Zelltyp. Ehe sich Symptome, wie zum Beispiel ein Exophthalmus, bemerkbar machen, kann eine derartige Tumorausbreitung lange unbemerkt voranschreiten [19].

Die ausschließlich hämatogene Metastasierung des Aderhautmelanoms stellt bis heute, trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte in der lokalen Tumorkontrolle, immer noch ein ungelöstes Problem dar. 40-50% der Patienten mit Aderhautmelanomen sterben innerhalb von 10 Jahren infolge der Metastasierung in Leber und Lunge, unabhängig von der Therapie des primären Melanoms [20]. Bereits vorliegende Metastasen zum Zeitpunkt der ophthalmologischen Diagnose finden sich nur bei 2% der Patienten [21]. Daher nimmt man an, dass sich die Tumorzellen schon sehr früh im Laufe der Erkrankung verbreiten. Sobald hepatische Metastasen diagnostiziert werden, liegt die mittlere Überlebenszeit nur zwischen 2 und 7 Monaten [22].

Da aufgrund unbefriedigender Behandlungsmöglichkeiten der Patienten mit metastasierender Tumorerkrankung die Prognose des Aderhautmelanoms fast identisch mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen ist, wurde die Identifizierung von Markern, die eng mit der Metastasierung korrelieren, in den letzten Jahren zu einem

Forschungsgebiet von großem Interesse. Die wichtigsten klinisch erhebbaren prognostischen Faktoren für eine erhöhte tumorbedingte Mortalität sind die Lokalisation und die Größe des Primärtumors. Hierbei spielen die Nähe zum Ziliarkörper und der größte Tumordurchmesser eine entscheidende Rolle, wobei sich in mehreren Studien gezeigt hat, dass Patienten mit Melanomen, die entweder vom Ziliarkörper ausgehen oder am Ziliarkörper angrenzen, eine schlechtere Prognose haben [23]. Zwischen der Tumorgroße und dem Auftreten von Metastasen konnte eine direkte Beziehung festgestellt werden, wobei der größte Tumordurchmesser besser als die maximale Prominenz mit der Metastasierungswahrscheinlichkeit korreliert [24]. Weitere klinische Parameter wie hohes Alter, Rezidive nach konservativer Behandlung, schnelle Regression nach Brachytherapie oder das Ausmaß der exsudativen Ablatio retinae weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko zur Metastasierung auf, jedoch in viel geringerem Ausmaß [25, 26].

Sowohl histopathologisch nachgewiesene Epitheloidzellen als auch extraokuläres Wachstum als Folge der Invasion von Tumorzellen in tiefere Skleralamellen stellen weitere bedeutende prognostisch ungünstige Parameter dar [24]. Neben der Bedeutung des Vorhandenseins von Epitheloidzellen konnten als wichtige hochsignifikante histopathologische Parameter für eine Metastasierung unter anderem auch die sogenannten „vascular patterns“ identifiziert werden. Von diesen bestimmten Gefäßmustern korrelieren vor allem die

sogenannten „loops“ und die „vascular networks“ mit dem Überleben der Patienten [27].

Neben den histopathologischen Markern und den immunologischen Prozessen wurden beim malignen Melanom der Aderhaut auch charakteristische genetische bzw. chromosomale Veränderungen nachgewiesen. Dabei kommt der Monosomie 3 sicher die größte Bedeutung zu, da mehr als 70% der Patienten mit Monosomie 3 im Primärtumor Metastasen entwickeln [28-30]. Aufgrund mangelnder adjuvanter Therapiemöglichkeiten bleibt jedoch bis jetzt die Relevanz dieser Parameter für den klinischen Alltag begrenzt [31].



## **1.5 Diagnostische Verfahren**

Die Diagnose eines Aderhautmelanoms kann klinisch mit einer Sicherheit von 99,7% gestellt werden. Die Konzentration der Verdachtsfälle an ophthalmo-onkologische Zentren trägt dazu maßgeblich bei [32]. Ophthalmoskopie, Sonographie, Fluoreszenz-Angiographie und Kernspintomographie sind wichtige Untersuchungsmethoden, auf denen die Diagnostik des uvealen Melanoms basiert. Von der Fundusphotographie wird nicht nur zur Dokumentation des Tumorbefundes vor einer Therapie Gebrauch gemacht, sie ist auch ein unverzichtbarer Bestandteil der Verlaufskontrolle bestrahlter Tumoren in der Frage nach Regression oder erneutem Wachstum.

Obwohl beim metastasierten Aderhautmelanom die Aussichten auf eine Verlängerung der Überlebenszeit durch chemotherapeutische Verfahren eher gering sind, sollten zumindest regelmäßige sonographische Kontrolluntersuchungen der Leber durchgeführt werden [33].

### **1.5.1 Ophthalmoskopie**

Mit der indirekten Ophthalmoskopie in medikamentöser Mydriasis kann ein erfahrener Untersucher die richtige Diagnose eines Aderhautmelanoms in den meisten Fällen stellen [34]. Die Abgrenzbarkeit des Tumors in der Fundusperipherie, seine Größe, die Entfernung von der Papille und der Makula, der Pigmentierungsgrad sowie exsudative kollaterale oder tumorferne Netzhautablösungen lassen

sich mit der Ophthalmoskopie am besten feststellen. „Orange pigment“ sowie auch die typische pilzförmige Gestalt des Melanoms, sobald es die Bruchsche Membran durchbrochen hat, sind differentialdiagnostisch von Bedeutung, da sie bei Aderhautnävi oder Aderhautmetastasen anderer Tumoren in der Regel nicht vorkommen [35].

### **1.5.2 Sonographie**

Eine weitere wichtige Methode in der Diagnostik von Aderhaut- und Ziliarkörpermelanomen ist die Sonographie. Seit ihrer Einführung als ophthalmologische Untersuchungstechnik in den fünfziger Jahren wurde sie beständig verbessert.

Die inzwischen standardisierte Echographie beruht auf einer Bewertung von A- und B-Scan. Mit dieser Untersuchungsmethode wird die diagnostische Genauigkeit bedeutend erhöht, vor allem wenn die Diagnosestellung bei trüben optischen Medien eingeschränkt ist. Wichtig ist auch die Abgrenzung differentialdiagnostischer Möglichkeiten, wie zum Beispiel die Unterscheidung eines malignen Melanoms von subretinaler Blutung, Hämangiom oder metastatischem Karzinom. Aber auch die Verlaufskontrolle der Tumorregression nach Therapie ist ein routinemäßiges Anwendungsfeld der Ultraschallechographie [36].

Im B-Bild-Echogramm stellt sich ein Melanom als eine bikonvex begrenzte Fläche mit relativ gleichförmiger Binnenstruktur dar. Ist es zu einem Durchbruch der Bruchschen Membran gekommen, zeigt sich ein

pilzförmiges Wachstum (Kragenkopf) mit höherer Signalintensivität als pathognomonisches Zeichen im Schnittbild. Im Bereich der Tumorbasis lässt sich in vielen Fällen eine chorioidale Exkavation durch Verdrängung der stark reflektierenden Aderhaut darstellen. Bei extraokulärem Wachstum ist die Kontinuität des Skleraechos an der Perforationsstelle aufgehoben und der Tenon`sche Raum verbreitert. In der A-Bild-Darstellung lässt sich die echographische Struktur des Tumorgewebes quantitativ am besten beschreiben. Mit einer gleichmäßigen niedrigen bis mittleren Zackenhöhe oder kontinuierlichem Abfall von der Tumoroberfläche zur Sklera hin zeigt sich beim Aderhautmelanom eine regelmäßige Binnenstruktur. Weiterhin sind gelegentlich schwirrende Zackenkomplexe als Vaskularisationszeichen erkennbar [37].

### **1.5.3 Fluoreszenz-Angiographie**

Mit der Fluoreszenz-Angiographie mittels Fluoreszein können Aussagen über retinale und chorioidale Gefäße sowie über die tumoreigene Vaskularisation gemacht werden, obwohl sich dabei kein absolut typisches Muster ergibt, woran ein Aderhautmelanom unverwechselbar erkennbar wäre [38]. In der frühen arteriellen Phase der Fluoreszeinangiographie erkennt man eine fleckige Anfärbung der Tumoroberfläche, deren Muster vom Grad der Zerstörung des Pigmentepithels beeinflusst wird. Unter Umständen ist ein doppeltes Vaskularisationsmuster sichtbar, wenn sich gleichzeitig retinales und

tumoreigenes chorioidales Gefäßsystem darstellen. Hat der Tumor bereits die Bruchsche Membran durchdrungen, kann man in Abhängigkeit vom Pigmentierungsgrad das gestaute tumoreigene Gefäßsystem erkennen [39].

Die Fluoreszenz-Angiographie mittels Indocyaningrün (ICG) hat diese spezielle Erkennbarkeit der Aderhautgefäße noch einmal verbessert. Zum einen ist das ICG im Gegensatz zum Fluorescein zu 98% an die Plasmaproteine gebunden und gelangt daher kaum in den extravasalen Raum, zum anderen liegt die maximale Absorption und Emission von ICG unter dem Infrarotbereich, so dass die Transmission durch Pigment und Blut weniger gehemmt wird [40]. Ein sicherer Unterschied zum Aderhautnävus ist jedoch auch mit der ICG-Angiographie nicht möglich, da auch bei Verwendung von ICG die Sichtbarkeit der chorioidalen Gefäße durch starken Pigmentgehalt völlig blockiert werden kann [41].

#### **1.5.4 Magnetresonanztomographie**

Indikationen für die Magnetresonanztomographie (MRT) bei malignem Melanom der Chorioidea sind einerseits differentialdiagnostische Fragestellungen, andererseits die Darstellung eines eventuell vorhandenen extraokularen Tumorwachstums oder einer Infiltration des Nervus opticus [42]. Die Signalintensität des Aderhautmelanoms im MRT ist abhängig von seinem Melaningehalt. Da Melanin paramagnetisch ist, erscheinen in T1-gewichteten Sequenzen melanotische Melanome

signalintensiver als amelanotische. Im T2-betonten Bild dagegen kommt es zu einem hypointensen Signal und der Tumor erscheint signalarm zum sehr signalintensiven Glaskörper [43]. Für die Abgrenzung von subretinalen Blutungen ist der beim Aderhautmelanom vorhandene Signalanstieg nach Kontrastmittelgabe ein sicheres Unterscheidungskriterium [44]. Das Aderhauthämangiom dagegen zeigt sich im T2-betonten Bild iso- oder gering hyperintens zum Glaskörper, so dass sich hier differentialdiagnostisch die Möglichkeit bietet, Hämangiom und Melanom zu differenzieren [45]. Der Wert der Kernspintomographie beim uvealen Melanom liegt somit bisher vor allem im lokalen Tumorstaging und der Beurteilung von prognostischen Faktoren wie Tumorgröße, extraokuläres Wachstum und Pigmentierung, soweit die genannten Kriterien mit Hilfe von Ophthalmoskopie oder Sonographie nicht sicher erfasst werden können.

## 1.6 Differentialdiagnose

Obwohl, wie bereits im letzten Kapitel beschrieben, die Zahl der Fehldiagnosen mit der Einführung moderner diagnostischer Methoden heutzutage außerordentlich gering ist, sollen hier einige pathologische Veränderungen, die einem Aderhautmelanom ophthalmoskopisch ähneln können, genannt werden:

- Nävus der Aderhaut
- Hämangiom der Aderhaut
- Metastasen der Aderhaut
- Osteom der Aderhaut
- Melanozytom
- Kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels
- Reaktive Hyperplasie des retinalen Pigmentepithels
- Amotio chorioideae
- Subretinale Blutung
- Altersbedingte Makuladegeneration
- Altersbedingte extramakuläre Netzhautdegeneration
- Varix der Vortexvenenampulle
- Scleritis posterior

## 1.7 Therapieoptionen

### 1.7.1 Enukleation

Die Anzahl der erforderlichen Enukleationen aufgrund eines Aderhautmelanoms hat in den vergangenen Jahrzehnten durch die Entwicklung anderer Therapiemöglichkeiten deutlich abgenommen. Dennoch gibt es auch heute noch Fälle, bei denen die Entfernung des krankhaften Auges durchgeführt werden muß, weil eine bulbuserhaltende Behandlung nicht mehr möglich ist. Bei besonders großen Tumoren, extraokulärem Wachstum, Invasion des Nervus opticus, Rezidiven, unzureichender Regression nach konservativer Therapie oder unbeherrschbaren behandlungsbedingten Komplikationen kann eine Enukleation notwendig werden [7]. Studien mit großen Patientenzahlen zeigten, dass etwa 30% der Erkrankten innerhalb der ersten fünf Jahre und 50% zehn Jahre nach der Enukleation versterben, wobei zum Zeitpunkt der Enukleation noch keine Metastasierung bekannt war [46]. Präoperative Bestrahlung ebenso wie die sogenannte „no touch“-Technik der Enukleation haben keinen Effekt auf die Mortalitätsrate gezeigt, was zu der Annahme führt, dass eine mögliche Metastasierung schon vor Enukleation stattfindet und die Operation selbst nicht die Gefahr der Ausschwemmung von Tumorzellen und somit das Risiko für Metastasen erhöht [47-49].

### 1.7.2 Brachytherapie

Bei der Nahbestrahlung oder Brachytherapie erfolgt eine hochdosierte Bestrahlung des Tumors bei weitgehender Schonung des gesunden Nachbargewebes. Dies wird durch dichtes Heranführen der Strahlenquelle an den Tumor unter Ausnutzung des Gesetzes der quadratischen Abnahme der Strahlenenergie mit der Entfernung von der Quelle erreicht [50].

Den Grundstein der Brachytherapie in der Augenheilkunde legte Foster Moore, als er 1929 Radon-Seeds in ein uveales Melanom implantierte [51]. Stallard verbesserte 1939 diese Technik und entwickelte Cobalt-60-Applikatoren, die episkleral aufgenäht wurden [52]. Weitere radioaktive Substanzen, die in der ophthalmologischen Brachytherapie in Form von schalenförmigen Applikatoren zum Einsatz kommen, sind die Gammastrahler Jod-125, Iridium-192 und Palladium-103 sowie die Betastrahler Strontium-90/Yttrium-90 und Ruthenium-106.

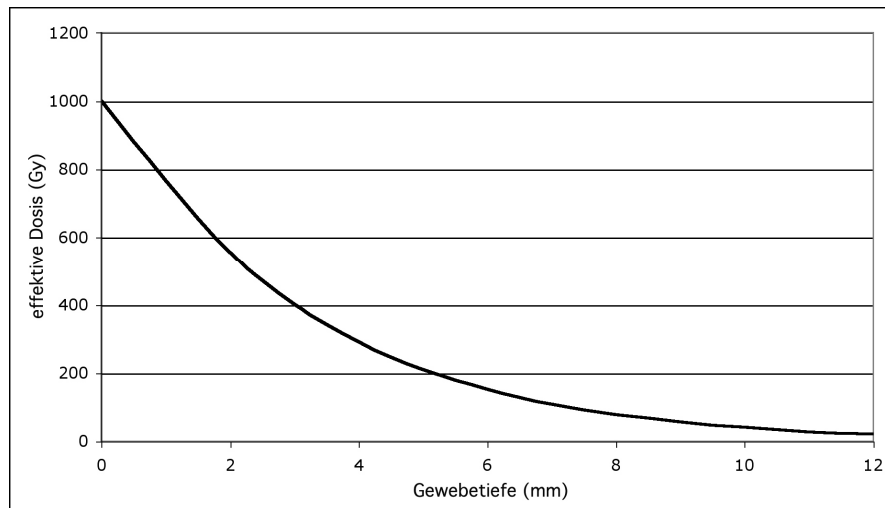
Lommatzsch und Vollmar führten 1966 den Betastrahler Ruthenium-106 in die ophthalmologische Brachytherapie ein, der auch heute noch in Europa am häufigsten eingesetzt wird. Dabei wird ein etwa 1 mm dicker Applikator mit am Rand befindlichen Ösen auf die Sklera aufgenäht, so dass die Strahlenquelle sich direkt über dem Tumorareal befindet. Mit Hilfe der Diaphanoskopie kann der Strahlenträger exakt positioniert werden. Entsprechend der Tumurlage im Fundus und der jeweiligen Tumorgröße werden unterschiedliche Applikatorformen und -größen angeboten. Das Ru-106/Rd-106 (HWZ = 365 d, 3,54 MeV) ist als eine 0,2



µm dicke Schicht auf einem Silbertarget an der konkaven Seite des Applikators aufgebracht. Die 0,9 mm starke Rückseite des Strahlenträgers absorbiert fast 97% der Betastrahlung. Im Gegensatz zur Gammastrahlung wird bei der Betastrahlung durch deren kürzere Reichweite das umliegende gesunde Gewebe deutlich weniger belastet. Da die Dosisleistung im Gewebe nach etwa 7 mm auf 10% des Ausgangswertes abfällt (siehe Abbildung 1, Seite 26), wird die Einsatzmöglichkeit dieser Applikatoren in der Regel auf Tumorprominenz von maximal 5 - 7 mm begrenzt, da sonst die an der Tumorspitze applizierbare Strahlendosis zu gering ist [53].

Im Gegensatz dazu liegt die 10% Isodose des Gammastrahlers Jod-125 im Gewebe bei ca. 9 mm und erlaubt somit die Behandlung von prominenteren Tumoren. Aus der höheren Eindringtiefe und der Anwendung bei größeren Tumoren resultiert jedoch auch eine entsprechend erhöhte Rate an radiogenen Komplikationen [54].

Abbildung 1: Effektive Dosis eines Ruthenium-106-Applikators in Bezug auf die Gewebetiefe



Aufgetragen ist die effektive Dosis eines Ruthenium-106-Applikators (Typ CCB 657, Fa. BEBIG, Berlin-Buch) im Verhältnis zur Gewebetiefe bei einer Sklerakontaktdosis von 1000 Gray.

### 1.7.3 Protonenbestrahlung

Die Therapie maligner Tumoren mit schnellen Ionen wie Protonen oder Heliumkernen hat den Vorteil, dass durch die hohe Eintrittsgeschwindigkeit und die Masse der schnellen Ionen die Teilchen kaum abgelenkt werden und somit ein minimaler seitlicher Dosisabfall resultiert. Der größte Teil der Energie wird von den Ionen erst am Ende Ihrer Laufstrecke, am sogenannten Bragg-Peak, abgegeben, so dass die Strahlenenergie weitgehend auf das gewünschte Zielvolumen konzentriert werden kann und das umgebende gesunde Gewebe geschont wird. Deshalb bietet sie sich besonders für kleinere juxtamakuläre oder juxtapapilläre Aderhautmelanome an. Weitere Vorteile der Ionenstrahltherapie im Gegensatz zur Brachytherapie sind

die mögliche Fraktionierung und die homogene Dosisverteilung im Tumor. Allerdings ist dieses Verfahren mit einem sehr hohen apparativen Aufwand verbunden, denn die Protonen müssen in einem Zyklotron (Kreisbeschleuniger) mit einer Energie von ca. 62 MeV erzeugt werden, was nur in wenigen europäischen Zentren möglich ist. Vor der Bestrahlung muss der Tumor operativ mit mehreren Tantalum-Clips markiert werden. Im Anschluß wird ein Planungs-CT angefertigt und eine computergestützte Behandlungsplanung durchgeführt. Üblicherweise wird mit 4 Einzelfractionen à 15 CGE entsprechend einer Zielvolumendosis von 60 CGE bestrahlt. Im Vergleich zu anderen Verfahren werden nach Protonenbestrahlung erst nach längerer Zeit Regressionszeichen im Tumor bemerkt. Typische Nebenwirkungen einer Protonentherapie sind Zilienvverlust, radiogene Cataract, Sekundär-glaukom und Optikusneuropathie [54] [55].

#### **1.7.4 Transsklerale Tumorresektion**

Anterior des Äquators des Bulbus oculi wachsende Aderhaut- und Ziliarkörpermelanome weisen aufgrund der meist spät auftretenden Symptome bei Diagnosestellung häufiger eine bereits hohe Tumorprominenz auf. Sie sind daher einer Strahlentherapie meist nicht mehr zugänglich. Hier bietet sich die sogenannte transsklerale lokale Resektion an, eine operative Therapie, die in arterieller Hypotension und gelegentlich auch in Hypothermie durchgeführt wird. Kontraindikationen

wie arterielle Durchblutungsstörungen, Gefäßstenosen, kardiale Vorerkrankungen usw. müssen vor der Operation ausgeschlossen werden. Intraoperativ wird zuerst über dem diaphanoskopisch lokalisierten Tumorbett eine Skleralamelle präpariert, mit der später nach vollständiger Entfernung des Tumors und der tiefen Skleralamelle der entstandene Defekt gedeckt wird. Sodann wird der Tumor exzidiert und der „Deckel“ verschlossen. Durch eine intraokulare Gastamponade wird die Netzhaut im ehemaligen Tumorareal stabilisiert. Um eventuell verbliebene Tumorzellen in der Netzhaut oder in den Randbereichen des Exzisionsareals zu behandeln, wird das Tumorbett adjuvant mit einem Rutheniumapplikator bestrahlt, der nach einigen Tagen in einer zweiten Operation wieder entfernt werden muss. Auch bei diesem Verfahren sind die funktionellen Resultate von der Lage der Tumoren abhängig. Vor allem hochprominente, schmalbasige Aderhautmelanome, die idealerweise nasal und anterior des Äquators liegen, können durch eine Transsklerale Resektion gut behandelt werden [54].

### **1.7.5 Endoresektion**

Die Entwicklung der Endoresektion entstand aus dem Gedanken heraus, dass der Zerfall hochprominenter Tumoren nach Strahlentherapie sekundäre Komplikationen erzeugt. Dies möchte man durch Entfernung des bestrahlten Tumorgewebes verhindern. Bei der Endoresektion wird das Aderhautmelanom im Rahmen einer Vitrektomie entfernt. Nach

Anlage einer Retinotomie wird die Netzhaut über dem Tumor entfernt. Der Tumor wird mit dem Ocutom vollständig reseziert und dann erfolgt eine Endolaserkoagulation der Retinotomiekante und der Netzhaut entlang der Ränder des entstandenen Netzhaut - Aderhautkoloboms. Anschließend wird der Bulbus mit Silikonöl gefüllt. Um eventuell verbleibende Tumorzellen im Kolobomareal zu inaktivieren, wird eine Vorbestrahlung des Tumors mit Protonen- oder Gammastrahlen durchgeführt. Das nicht unerhebliche eigene Komplikationspotential der Endoresektion beinhaltet unter anderem die Entwicklung einer Cataracta complicata, operative Revisionen wegen Nachblutungen oder komplizierte PVR-Ablationes nach Silikonölenfernung. Ein wesentlicher Risikofaktor bei der transretinalen Endoresektion ist die Tumorzell-dissemination mit Gefahr der multifokalen Tumorausssaat [56].

Zum jetzigen Zeitpunkt wird die Indikation zur Endoresektion vor allem in der Therapie schmalbasiger, hochprominenter Aderhautmelanome im Bereich des hinteren Pols gesehen [54]. Hier werden Tumoren einer bulbuserhaltenden Therapie zugänglich gemacht, die bisher nur mit einer Enukleation des betroffenen Auges behandelt werden konnten.

### **1.7.6 Hyperthermie und Thermotherapie**

1866 wurde von Busch erstmals der therapeutische Effekt von hohen Temperaturen auf maligne Tumoren beschrieben [57]. Es hatte sich gezeigt, dass Fieberschübe wie bei einem Erysipel bei Patienten mit

malignen Tumoren zu einer Tumorreduktion führen können. Im letzten Jahrhundert wurden pyogene Bakterientoxine bei Tumorpatienten zur Induktion von Fieber genutzt, bei denen daraufhin manchmal eine Tumorreduktion beobachtet wurde [58].

Wärme kann in drei verschiedenen Temperaturbereichen zur Therapie von Tumoren genutzt werden:

Hyperthermie zwischen 42° und 44°C

Thermotherapie zwischen 45° und 60°C

Photokoagulation und Diathermie mit mehr als 65°C

Die **Hyperthermie** wird in der Onkologie wegen des synergistischen Effektes mit Strahlentherapie oder Chemotherapie kombiniert, weil der zytotoxische Effekt dieser Temperaturen nur partiell ist und keine permanente Zellschädigung eintreten kann. Durch Mikrowellen, elektrische Felder oder Ultraschallwellen wird eine Temperaturerhöhung erreicht, die durch Sensibilisierung des Tumorgewebes zu einem verstärkten Bestrahlungs- oder Chemotherapieeffekt führt. So kann die Strahlendosis reduziert werden, ohne dass der therapeutische Strahleneffekt beeinflusst wird [59]. In der ophthalmologischen Onkologie wurde die Hyperthermie als adjuvantes Verfahren in Kombination mit der Brachytherapie erprobt, konnte sich jedoch aufgrund des relativ hohen apparativen Aufwandes nicht durchsetzen [60].

Die **Photokoagulation** eines Aderhautmelanoms mit einem Xenonkoagulator, später auch mittels Argon-Laser, wurde erstmals 1952

von Meyer-Schwickerath angewandt. Mit der Photokoagulation wird mit Herdgrößen von 0,05 - 0,5 mm bei einer Expositionszeit von ca. 1 s über direkte Proteindenaturierung nur eine oberflächliche Koagulationsnekrose von 0,5 - 1,0 mm erreicht, so dass mehrere Behandlungen notwendig sind, um einen adäquaten Effekt zu erreichen. Nach wiederholter Photokoagulation kann die fibrovaskuläre Narbe, schon von Meyer-Schwickerath als „Weißbremse“ bezeichnet, die Gewebepenetration behindern, was dann zu einer ungenügenden Behandlung des Resttumors führt [61]. Lebende Tumorzellen ließen sich in bis zu 78% enukleierter Augen darstellen [62]. In einer Studie von De Laey und Mitarbeitern ergab die Histopathologie enukleierter Augen nach Photokoagulation eine extrasklerale Tumorausbreitung in 35%, wobei bei primär enukleierten Augen nur in 10 - 13% episklerale Tumorzellen gefunden wurden [63] [7]. Dies führte zu der Vermutung, dass intraskleral lokalisierte Melanomzellen die Quelle extraskleralen Wachstums sind, und deshalb bei der Therapie des Aderhautmelanoms die adäquate Behandlung der Sklera eine notwendige Maßnahme zur Zerstörung dieser Zellen ist [7]. Deshalb bleibt der Photokoagulation der Einsatz als adjuvante Therapie nach erfolgter Strahlentherapie vorbehalten.

Die **Transpupilläre Thermotherapie (TTT)** stellt einen neueren Ansatz in der Therapie des Aderhautmelanoms dar (siehe Farbtafel I, Abbildung 2, Seite 43). Sie gehört wie die Hyperthermie, die Diathermie und die Photokoagulation zu den Verfahren, die durch Erzeugung von Wärme eine Tumorregression bewirken. Osterhuis und Mitarbeiter berichteten

erstmalig 1995 über den Einsatz einer transpupillär applizierten Infrarotbestrahlung in der Therapie maligner Aderhautmelanome und nannten diese Methode „Transpupilläre Thermotherapie“ [64]. Hierbei wird mit einem Diodenlaser im Infrarotbereich eine Hyperthermie des Tumorgewebes auf Temperaturen zwischen 45 und 60°C erreicht. Durch Expositionen unterschiedlicher Durchmesser und unterschiedlich lange Expositionszeiten kann eine Eindringtiefe des Lasers von 3,5 - 4 mm erreicht werden [64, 65]. Die TTT erzeugt eine direkte destruktive und irreversible Wirkung auf die Tumorzellen. Bei einer Wellenlänge von 810 nm wird ein optimales Eindringen des Laserstrahls in das Gewebe gewährleistet, wobei die optischen Medien nur ca. 5 % der Strahlung absorbieren. Das bedeutet, dass Strukturen wie Kornea, Linse oder Glaskörper geschont und somit strahlenbedingte Nebenwirkungen am vorderen Augenabschnitt minimiert werden können. Da die Strahlenwirkung in pigmentiertem Tumorgewebe bei dieser Wellenlänge nur eine Tiefe von ca. 0,5 - 1,0 mm erreicht, muss die Expositionszeit entsprechend lang sein, um nicht nur oberflächliche Schichten zu behandeln, und sollte mindestens 1 min pro Laserherd betragen. Sowohl klinisch als auch fluoreszenzangiographisch zeigt sich nach der Therapie ein scharf abgrenzbares Behandlungsareal. Die Methode ermöglicht somit unter direkter visueller Kontrolle die präzise Behandlung juxtapapillär und juxtamakulär gelegener Tumoren. Die in diesen Fällen bisher meist verwendete Brachytherapie führt hier in der Regel aufgrund



der möglichen Entwicklung einer Strahlenretinopathie oder Optikopathie zu funktionell unbefriedigenden Ergebnissen [66].

Die TTT kann entweder als alleinige Therapie oder in Kombination mit Brachytherapie als sogenannte „Sandwichtherapie“ erfolgen (siehe Farbtafel II, Abbildung 5, Seite 44). Hierbei ergänzen sich beide Behandlungen komplementär, denn die TTT hat ihre stärkste Wirkung im Bereich der Tumorspitze, während ein auf die Sklera aufgenähter Strahlenträger seine stärkste Wirkung an der Tumorbasis hat [67]. Besonders aufgrund der histologisch nachgewiesenen Tatsache, dass Melanomzellen in der Sklera auch eine intensive mehrmalige TTT überleben können, sollte nach Meinung einiger Autoren die TTT nur in Kombination mit einer Brachytherapie erfolgen, um das Risiko einer skleralen Streuung zu senken [68-70]. Eine Weiterentwicklung der TTT ist die Transsklerale Thermotherapie (TSTT), bei der eine Tumorzellnekrose durch episklerale Hitzeeinwirkung erzeugt wird. Sie könnte in Kombination mit der TTT eine Alternative zur Brachytherapie in der Behandlung des Aderhautmelanoms darstellen [71].

### **1.7.7 Neue Therapiekonzepte**

Trotz der Etablierung der bulbuserhaltenden Therapien bei der Behandlung maligner Melanome der Uvea darf nicht vernachlässigt werden, dass es sich um eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung handelt. Obwohl sich durch die erfolgreichen lokalen Therapie-

möglichkeiten die Chancen enorm erhöht haben, ein vom Tumor befallenes Auge zu erhalten, in mehr als der Hälfte der Fälle sogar mit verwertbarem Sehvermögen, sterben 40-50 % der betroffenen Patienten an Metastasen des Primärtumors. Die tumorbezogene Mortalität ist dabei unabhängig von der gewählten Therapie und selbst eine frühzeitige Enukleation des erkrankten Auges hat nach heutigem Kenntnisstand keinen wesentlichen Einfluss [72, 73]. In diesem Sinne wird sich in der Zukunft das Augenmerk auf die Verbesserung der Therapie metastasierender Melanome richten. Bisherige Studien zur systemischen Chemotherapie haben leider nicht durch gesicherte Verlängerung des Überlebens überzeugen können [74-76]. Da jedoch mit Hilfe zyto- und molekulargenetischer Untersuchungen inzwischen die Definition von Risikogruppen für eine Metastasierung möglich ist, könnte ein Therapieansatz zum Beispiel in einer adjuvanten Chemotherapie vor Manifestation extraokularer Metastasen bestehen [77]. Ein weiterer Hoffnungsträger im Hinblick auf die Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms ist die Tumorstimmungsimpfung [78].

## 1.8 Zielstellung

Retrospektiver Vergleich von kombinierter Ruthenium-106 Brachytherapie (Rutheniumapplikator und Transpupilläre Thermotherapie) und alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie zur Behandlung großer Aderhautmelanome.

### **Ausgewertete Parameter:**

Tumorregression

Rezidivhäufigkeit bzw. erforderliche zusätzliche Therapien

Vergleich therapiebedingter Komplikationen

Visusverlauf

## **2 Patienten und Methode**

### **2.1 Patienten**

Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren: primäre Aderhautmelanome mit einer Tumorprominenz von mehr als 4 mm (siehe Farbtafel I: Abbildung 3, Seite 43) und eine Mindestnachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Insgesamt konnten so die Krankheitsverläufe von 143 Patienten ausgewertet werden, die am Campus Benjamin Franklin der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. 53 Patienten erhielten im Zeitraum zwischen September 1998 und November 2001 eine kombinierte TTT und Ruthenium-106-Brachytherapie, während in die Vergleichsgruppe 90 Patienten einbezogen wurden, bei denen zwischen November 1992 und März 2000 eine alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie durchgeführt wurde.

Patientenbezogene Daten, die in einer spezifischen Datenbank zusammengetragen wurden, waren: Alter, Geschlecht, Datum der Erstuntersuchung, Visus, Tensio, andere Erkrankungen bzw. pathologische Befunde am Tumoraug sowie am Partnerauge, Metastasierungsart und -datum sowie Todesdatum. Weiterhin wurden Angaben zu Allgemeinerkrankungen und Tumorerkrankungen anderer Organe registriert.

## 2.2 Charakteristika der Tumoren

Die Tumorbefunde bei Diagnose und im Verlauf ebenso wie auch die Einzelheiten der therapeutischen Maßnahmen und eventuelle behandlungsbedingte Komplikationen wurden in einer tumorspezifischen Datenbank gesammelt. Zu diesen Daten gehörten: Tumorprominenz in mm, Tumorbasis in mm, Entfernung zwischen Papille und Tumorrand bzw. Makula und Tumorrand in Grad, Infiltration der Papille, Tumorage im Fundusschema, Art der Pigmentierung, Tumorbegleitbefunde wie Durchbruch durch die Bruchsche Membran, kollaterale oder tumorferne Ablatio sowie extraokuläres Wachstum. Weiterhin festgehalten wurden erste Symptome wie Visusminderung, Schattensehen, Photopsien oder Metamorphopsien, welche die Patienten zum Augenarzt geführt hatten. Sofern die Diagnose ein zufälliger Befund bei Ophthalmoskopie in Mydriasis war, wurde dies ebenfalls dokumentiert.

Die Entfernungsangaben in Grad (°) wurden durch Schätzungen anhand von Fundusfotos vorgenommen.

### **2.3 Diagnosesicherung**

Zur Diagnosesicherung wurden in der Regel Ophthalmoskopie und Sonographie herangezogen. Tumorumlage und Größe des Tumors wurden mit Hilfe von Fundusfotos und Funduszeichnungen dokumentiert. Bei einigen Patienten wurde zum Ausschluß eines extraokulären Wachstums ein Magnetresonanztomogramm des Auges durchgeführt.

## 2.4 Therapiemodalitäten

Zur Brachytherapie wurden Ruthenium-106-Standardapplikatoren (Bebig Isotopen- und Medizintechnik GmbH, Berlin) verwendet, welche vorübergehend auf die Sklera angenäht wurden. Je nach Lage des Tumors standen hier verschiedene Größen und Formen (mit/ohne Optikusausschnitt) zu Verfügung. Die Liegezeit des Strahlenträgers errechnete sich aus der aktuellen Dosisleistung und der gewünschten Strahlendosis. Falls die Basis des Tumors so groß war, dass sie nicht vollständig vom Applikator bedeckt werden konnte, wurde nach einer berechneten Zeit eine Applikatorverschiebung durchgeführt. Das Aufbringen und Entfernen der Applikatoren erfolgte ausschließlich in Intubationsnarkose. Nach Eröffnen der Bindehaut und Anschlingen der geraden Augenmuskeln wurden die Tumorgrenzen unter diaphanoskopischer Kontrolle mit einem Farbstift markiert und danach der Strahlenträger entsprechend platziert. Bei Tumorage im Ansatzbereich eines Muskels wurde dieser durchtrennt, mit einem Faden markiert und nach Applikatorentfernung an entsprechender Position wieder angenäht. Die Tumorspitzendosis wurde für die Patienten, welche eine Sandwichtherapie erhalten sollten, auf unter 100 Gray berechnet. Die anschließende Transpupilläre Thermotheapie erfolgte in Retrobulbär-anästhesie mit einem Diodenlaser (810nm) der Firma Iris Medical Instruments, USA, unter Verwendung eines Super-Quadraspheric-Glases der Firma Volk. Unter spaltlampen-

mikroskopischer Kontrolle konnte so mit verschiedenen Fleckgrößen (0,8mm-3,0mm) und Expositionszeiten bis zu mehreren Minuten eine leichte Graufärbung des Tumorgewebes erreicht werden (siehe Farbtafel II: Abbildung 4, Seite 44). In der Regel wurden abhängig vom Pigmentierungsgrad und Basisdurchmesser des Tumors 8 - 12 Effekte mit Fleckgrößen von 3 mm Durchmesser und ca. 1 min Dauer bis zur leichten Graufärbung des Tumors appliziert. Die dazu erforderliche Leistung variierte je nach Pigmentierungsgrad des Tumors zwischen 400 und 640 mW. Die erste TTT wurde in der Regel einen Tag vor Entfernung des Applikators durchgeführt. Je nach Grad der Tumorregression erfolgten 1 – 3 zusätzliche TTT-Behandlungen.



## **2.5 Nachbeobachtungszeitraum**

Die erste Befundkontrolle nach der Therapie erfolgte nach 6 Wochen, danach in größeren Abständen bis zur Ausbildung einer chorioretinalen Narbe oder ausreichender Tumorrégression. Für die Auswertung wurden die Nachbeobachtungszeitpunkte nach 3, 6, 12 und 18 Monaten sowie der letzte dokumentierte Untersuchungstermin ausgewählt. Wie vor Therapiebeginn wurden bei jeder Kontrolluntersuchung eine ophthalmologische Grunduntersuchung mit Visusbestimmung, Tensio-messung, Spaltlampenbefund, indirekter Ophthalmoskopie sowie eine Sonographie durchgeführt. Des Weiteren erfolgte eine Fotodokumentation. Bei unzureichender Tumorrückbildung wurden weitere Behandlungsschritte wie zum Beispiel nochmalige Applikatorbestrahlung, erneute Transpupilläre Thermo-therapie, Photokoagulation oder Enukleation durchgeführt. Traten im Verlauf schwerwiegende Komplikationen wie Ablatio retinae oder Glaskörperblutung auf, war eine pars plana Vitrektomie indiziert. Bei Entwicklung einer relevanten Cataracta complicata wurde eine Cataractoperation durchgeführt.

## **2.6 Statistik**

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe des Programmes FileMakerPro 4.1 (FileMaker Inc., USA).

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS für Windows, Version 11.5 (SPSS Inc., USA) genutzt. Zum Vergleich von Mittelwerten unabhängiger Stichproben wurde der U-Test nach Mann und Whitney eingesetzt.

P-Werte kleiner 0,05 wurden als signifikant betrachtet.

Die Erstellung der Diagramme erfolgte mit Excel 2000 (Microsoft, USA).

## Farbtafel I

Abbildung 2: Transpupilläre Thermotherapie



Durchführung einer TTT mit einem an eine Spaltlampe adaptierten Diodenlaser

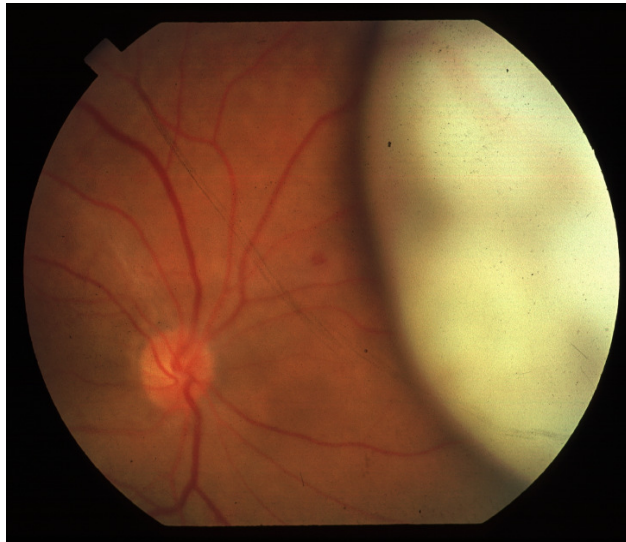
Abbildung 3: AHMM vor Therapie



AHMM bei Diagnose: 39jährige Patientin, 6,4 mm prominentes AHMM in der nasalen Peripherie, das zu einem entsprechenden Gesichtsfeldausfall geführt hat

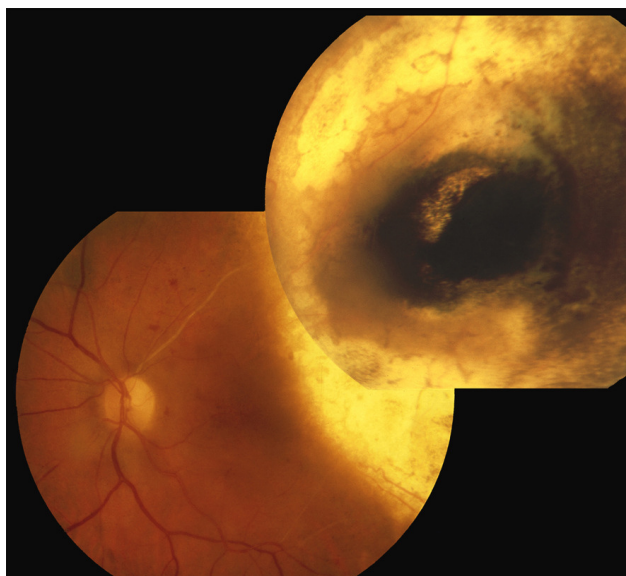
## Farbtafel II

Abbildung 4: AHMM direkt nach TTT



Leichte Graufärbung der Tumoroberfläche direkt nach Durchführung der TTT

Abbildung 5: AHMM nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT



Das superotemporal der Makula gelegene AHMM hatte initial eine Prominenz von 8,8 mm. Der Visus vor Therapie betrug 0,4. 26 Monate nach Ru-106-Brachytherapie und 3 TTT's war der Tumor 2,1 mm prominent und der Visus lag bei 1/50 aufgrund der hier unvermeidlichen Bestrahlung der Makula.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patienten**

Die Basisdaten der Patientengruppen sind in Tabelle 1, die Beobachtungszeiträume in Tabelle 2 aufgeführt. In der Gruppe, die eine kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT erhielt, befanden sich insgesamt 53 Patienten, 30 Frauen und 23 Männer. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 57,4 Jahre (Minimum 28,7 Jahre, Maximum 82,8 Jahre, Median 58,2 Jahre). Die Nachbeobachtungszeit belief sich im Mittel auf 40,4 Monate (Minimum 9,1 Monate, Maximum 86,8 Monate, Median 42,7 Monate). Eine erste Nachkontrolle fand im Durchschnitt nach 2,9 Monaten statt, weitere Kontrollen nach 6,4 Monaten, 11,6 Monaten und 18,1 Monaten, danach je nach Tumorbefund in größeren Abständen.

Unter den 90 Patienten, die eine alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie erhalten hatten, waren 46 Frauen und 44 Männer, das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 55,1 Jahre (Minimum 22,9 Jahre, Maximum 87,6 Jahre, Median 54,8 Jahre). Die mittlere Nachbeobachtungszeit dieser Patientengruppe belief sich auf 45 Monate (Minimum 6,8 Monate, Maximum 118,3 Monate, Median 39,1 Monate), wobei die erste Kontrolluntersuchung im Durchschnitt nach 3,1 Monaten und weitere Untersuchungen nach 5,9 Monaten, 11,4 Monaten und 17,8 Monaten stattfanden. Die Zeiträume zwischen den weiteren Kontrollen waren abhängig vom Tumorbefund.

Tabelle 1: Patientenmerkmale

	<b>Ru + TTT</b>	<b>Ru</b>
<b>Patienten insgesamt</b>	53	90
<b>Männer</b>	23 (43,4%)	44 (48,9%)
<b>Frauen</b>	30 (56,6%)	46 (51,1%)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert	57,4	55,1
Minimum	28,7	22,9
Maximum	82,8	87,6

Ru + TTT: kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupilläre  
Thermotherapie; Ru: alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie

Tabelle 2: Beobachtungszeit (Follow-up)

<b>Follow-up (Monate)</b>	<b>Ru + TTT</b>	<b>n</b>	<b>Ru</b>	<b>n</b>
<b>Gesamt-Follow-up</b>				
Mittelwert	40,4	53	45,2	90
Minimum	9,1		6,8	
Maximum	86,8		118,3	
<b>Follow-up 1</b>				
Mittelwert	2,9	32	3,1	40
Minimum	2,0		2,0	
Maximum	4,4		4,5	
Standardabweichung	0,8		0,9	
<b>Follow-up 2</b>				
Mittelwert	6,4	47	5,9	83
Minimum	4,6		4,6	
Maximum	9,0		8,8	
Standardabweichung	1,3		1,1	
<b>Follow-up 3</b>				
Mittelwert	11,6	51	11,4	78
Minimum	9,0		9,0	
Maximum	15,0		14,9	
Standardabweichung	1,8		1,6	
<b>Follow-up 4</b>				
Mittelwert	18,1	47	17,8	71
Minimum	15,3		15,1	
Maximum	23,6		23,1	
Standardabweichung	2,1		2,1	

Ru + TTT: kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupilläre Thermotherapie; Ru: alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie

### 3.2 Tumormerkmale

Die jeweiligen Tumormerkmale der beiden Patientengruppen finden sich in Tabelle 3. Die Tumoren, welche mit kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT behandelt wurden, hatten eine durchschnittliche Prominenz von 6,7 mm (Minimum 4 mm, Maximum 9,1 mm, Median 6,8 mm) und eine mittlere Tumorbasis von 13,3 mm (Minimum 7,3 mm, Maximum 17,6 mm, Median 12,0 mm). Der mittlere Abstand vom Tumor zur Makula betrug 15,8 Grad (Minimum 0 Grad, Maximum 70 Grad, Median 17 Grad), der Abstand zur Papille 14,6 Grad (Minimum 0 Grad, Maximum 78 Grad, Median 13 Grad). In 4 Fällen lag eine Infiltration des Ziliarkörpers vor. 14 Tumoren zeigten infolge eines Durchbruches durch die Bruch'sche Membran eine Kragenknopfform. 35 Tumoren waren pigmentiert, 10 Tumoren amelanotisch bis gering pigmentiert und die verbleibenden 8 Melanome unregelmässig pigmentiert.

Die Tumoren, welche mit alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie behandelt wurden, hatten eine durchschnittliche Prominenz von 6,2 mm (Minimum 4 mm, Maximum 9,9 mm, Median 6,3 mm) und eine mittlere Tumorbasis von 12,3 mm (Minimum 6,4 mm, Maximum 17 mm, Median 12,5 mm). Der mittlere Abstand vom Tumor zur Makula betrug 13,7 Grad (Minimum 0 Grad, Maximum 53 Grad, Median 10 Grad), der Abstand zur Papille 16,9 Grad (Minimum 0 Grad, Maximum 90 Grad, Median 15 Grad). In 6 Fällen lag eine Infiltration des Ziliarkörpers vor. 23 Tumoren zeigten echographisch eine Kragenknopfform. Als pigmentiert wurden 57



der Tumoren beschrieben, als gering pigmentiert bis amelanotisch dagegen 21. Weitere 11 Melanome waren unregelmäßig pigmentiert und bei einem Tumor konnte hinsichtlich der Pigmentierung keine sichere Aussage getroffen werden.

Tabelle 3: Tumormerkmale I

	<b>Ru + TTT</b>	<b>Ru</b>	<b>p</b>
<b>Tumorprominenz (mm)</b>			
Mittelwert	6,7	6,2	0,002
Minimum	4,0	4,0	
Maximum	9,1	9,9	
<b>Tumorbasis (mm)</b>			
Mittelwert	12,0	12,3	0,437
Minimum	7,3	6,4	
Maximum	17,6	17,0	
<b>Abstand Tumor - Papille (°)</b>			
Mittelwert	14,8	16,9	0,616
Minimum	0	0	
Maximum	78,0	90,0	
<b>Abstand Tumor - Makula (°)</b>			
Mittelwert	15,9	13,7	0,064
Minimum	0	0	
Maximum	70,0	53,0	

Ru + TTT: kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupilläre Thermotherapie; Ru: alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie

Tabelle 4: Tumormerkmale II

	<b>Ru + TTT</b>	<b>Ru</b>
<b>Ziliarkörperinfiltration</b>	4	6
<b>Kragenknopfform</b>	14	23
<b>Pigmentierung</b>		
pigmentiert	35	57
gering – amelanotisch	10	21
unregelmässig pigmentiert	8	11

Ru + TTT: kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupilläre  
Thermotherapie; Ru: alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie

### 3.3 Therapieparameter

Tabelle 4 zeigt die Behandlungsparameter der Brachytherapie für beide Therapiegruppen. Die Tumorspitzendosis bei kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT lag im Mittel bei 70,7 Gy (Minimum 35 Gy, Maximum 130 Gy), die Sklerakontaktdosis bei 815,9 Gray (Minimum 385 Gy, Maximum 1500 Gy). Hier wurden 9 Applikatoren mit Optikusausschnitt und 44 Applikatoren ohne Optikusausschnitt benutzt. Bei allen Patienten wurde in der Regel einen Tag vor Applikatorentfernung die erste TTT durchgeführt, 32 Patienten erhielten eine zweite, 9 Patienten eine dritte und 2 Patienten eine vierte TTT.

Die Tumorspitzendosis bei alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie lag im Mittel bei 125,4 Gy (Minimum 77 Gy, Maximum 252 Gy), die Sklerakontaktdosis bei 1091,8 Gy (Minimum 795 Gy, Maximum 3000 Gy). Es wurden 10 Applikatoren mit Optikusausschnitt und 80 Applikatoren ohne Optikusausschnitt verwendet. Bei 12 Patienten wurden im Verlauf bis zu 3 zusätzliche TTT's durchgeführt, die aber keinen Einfluß auf die Tumorregression hatten, da es sich hier um die Behandlung von Tumorrandrezidiven handelte.

Tabelle 5: Behandlungsparameter Brachytherapie

	<b>Ru + TTT</b>	<b>Ru</b>	<b>p</b>
<b>Applikatorotyp</b>			
Mit Optikusausschnitt	9 (17%)	10 (11,1%)	0,320
Ohne Optikusausschnitt	44 (83%)	80 (88,9%)	
<b>Sklerakontaktdosis (Gy)</b>			
Mittelwert	815,9	1092,0	<0,001
Minimum	385	792	
Maximum	1500	3000	
<b>Tumorspitzendosis (Gy)</b>			
Mittelwert	70,7	125,4	<0,001
Minimum	35	77	
Maximum	130	252	

Ru + TTT: kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupilläre Thermotherapie; Ru: alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie

Tabelle 6: Behandlungsparameter Transpupilläre Thermotherapie

	<b>Ru + TTT</b>	<b>Ru</b>
<b>Anzahl TTT- Behandlungen</b>		
1	53 (100%)	12 (3,3%)
2	32 (60,4%)	3 (3,3%)
3	9 (17 %)	1 (1,1%)
4	2 (3,8%)	0

Ru + TTT: kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupilläre Thermotherapie; Ru: alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie

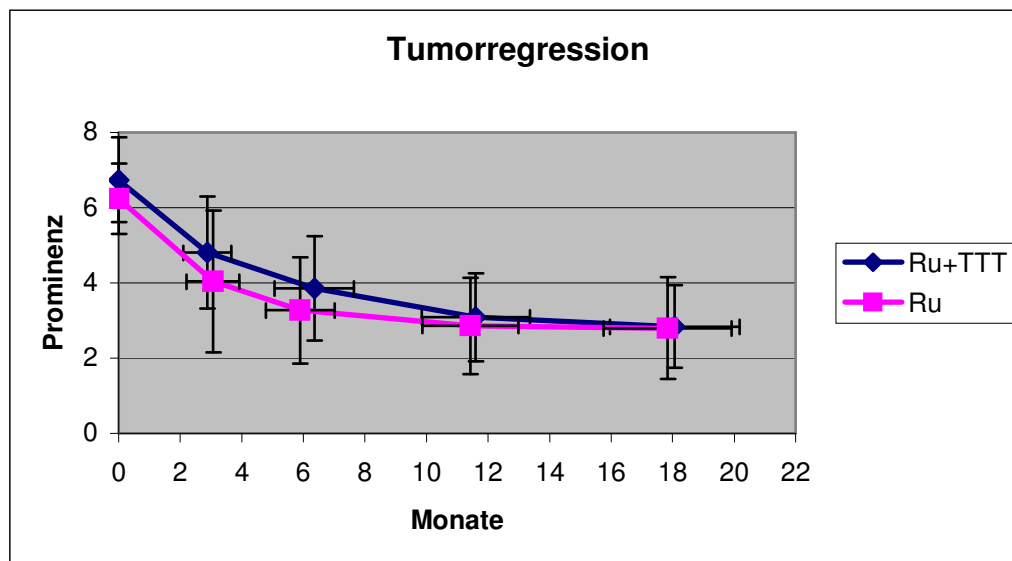
### 3.4 Tumorregression

Die durchschnittlichen Tumorprominenzen vor Therapie, bei den jeweiligen Verlaufsuntersuchungen sowie die Tumorregression nach Behandlung beider Patientengruppen sind in Tabelle 5 aufgeführt und beziehen sich auf die Follow-up-Zeitpunkte bzw. auf den Gesamt-follow-up in Tabelle 1. Zum Vergleich der beiden verschiedenen Therapiegruppen wurden Tumoren mit ähnlicher Prominenz ausgewählt. Vor Therapie betrug die durchschnittliche Tumorprominenz in der in der Folge mit kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT behandelten Patientengruppe 6,7 mm (Minimum 4,0 mm, Maximum 9,1 mm). Nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT betrug die mittlere Prominenz beim ersten Follow-up 4,8 mm, beim zweiten Follow-up 3,9 mm, beim dritten Follow-up 3,1 mm, beim vierten Follow-up 2,8 mm. Am Ende der Nachbeobachtungszeit zeigte sich eine Tumorregression auf 31,7% bezogen auf eine durchschnittliche Ausgangsprominenz von 6,7 mm.

In der Vergleichsgruppe waren die Tumoren im Durchschnitt 6,2 mm prominent (Minimum 4,0 mm, Maximum 9,9 mm). Nach Behandlung mit alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie betrug die mittlere Prominenz beim ersten Follow-up 4,0 mm, beim zweiten Follow-up 3,3 mm, beim dritten Follow-up 2,9 mm, beim vierten Follow-up 2,8 mm. Abschließend fand sich eine Tumorregression auf 31,1% der mittleren Ausgangs-

prominenz von 6,2 mm. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Tumorregression zwischen beiden Therapiegruppen.

Abbildung 6: Tumorprominenz im Verlauf



Mittlere Tumorprominenz ( $\pm$  Standardabweichung) nach kombinierter Ru-106-Brachytherapie und transpupillärer Thermotherapie (Ru + TTT) im Vergleich zur alleinigen Ru-106-Brachytherapie (Ru) vor Behandlung, nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

Tabelle 7: mittlere Tumorprominenzen im Verlauf

<b>Prominenzen (mm)</b>	<b>Ru + TTT</b>	<b>n</b>	<b>Ru</b>	<b>n</b>	<b>p</b>
<b>Vor Therapie</b>					
Mittelwert	6,7	53	6,2	90	0,002
Minimum	4,0		4,0		
Maximum	9,1		9,9		
Standardabweichung	1,13		0,94		
<b>Follow-up 1</b>					
Mittelwert	4,8	32	4,0	38	0,082
Minimum	2,8		0		
Maximum	10,7		8,5		
Standardabweichung	1,49		1,89		
<b>Follow-up 2</b>					
Mittelwert	3,9	44	3,3	83	0,031
Minimum	1,6		0		
Maximum	6,7		8,5		
Standardabweichung	1,39		1,41		
<b>Follow-up 3</b>					
Mittelwert	3,1	48	2,9	77	0,303
Minimum	1,0		0		
Maximum	6,3		7,8		
Standardabweichung	1,17		1,28		
<b>Follow-up 4</b>					
Mittelwert	2,8	43	2,8	69	0,971
Minimum	1,2		0		
Maximum	5,8		7,3		
Standardabweichung	1,09		1,36		
<b>Letzter Follow-up</b>					
Mittelwert	2,4	47	2,1	86	0,237
Minimum	0,6		0		
Maximum	5,5		5,8		
Standardabweichung	1,21		1,24		
<b>Tumorregression (%)</b>	31,7	53	31,1	90	0,945

Ru + TTT: kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupilläre Thermotherapie; Ru: alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie

### 3.5 Visus

Die bei Erstuntersuchung sowie im Rahmen der Nachuntersuchungen ermittelten Visusergebnisse können unten stehender Tabelle entnommen werden. Bei den Patienten, welche mit kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT behandelt wurden, lag der Visus vor Behandlung im Mittel bei 0,55 (Minimum 0,01, Maximum 1,0), nach 3 Monaten bei 0,32, nach 6 Monaten bei 0,35 und nach 12 bzw. nach 18 Monaten bei 0,3. Der Endvisus betrug im Mittel 0,25. Bei den Patienten, die mit alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie behandelt wurden, zeigte sich ein ähnlicher Ausgangsvisus von im Mittel 0,59 (Minimum 0,01, Maximum 1,25). Die Visusergebnisse der anschließenden Follow-up-Zeitpunkte beliefen sich auf 0,24, 0,26, 0,28 und 0,24. Der Endvisus lag im Mittel bei 0,19.

Zwischen beiden Therapiegruppen zeigte der Visus sowohl im Verlauf als auch am Ende der Nachbeobachtungszeit keinen signifikanten Unterschied.

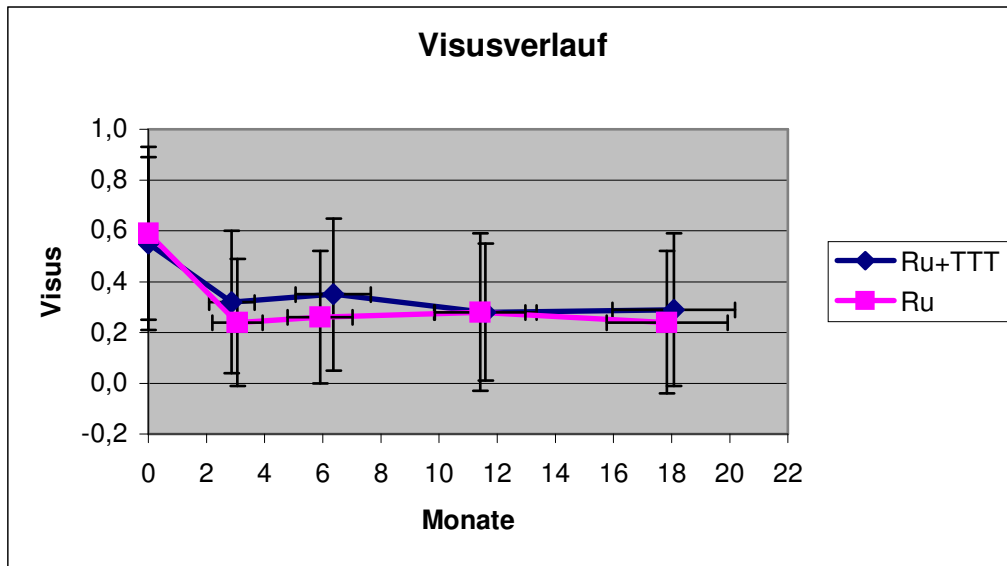


Tabelle 8: Durchschnittliche Visusergebnisse vor Therapie und zu den jeweiligen Follow-up- Zeitpunkten sowie am Ende der gesamten Nachbeobachtungszeit

<b>Visus</b>	<b>Ru + TTT</b>	<b>n</b>	<b>Ru</b>	<b>n</b>	<b>p</b>
<b>Vor Therapie</b>					
Mittelwert	0,55	53	0,59	90	0,514
Minimum	0,01		0,01		
Maximum	1,0		1,25		
Standardabweichung	0,34		0,34		
<b>Follow-up 1</b>					
Mittelwert	0,32	33	0,24	40	0,136
Minimum	0,3		0,1		
Maximum	1,0		1,0		
Standardabweichung	0,28		0,25		
<b>Follow-up 2</b>					
Mittelwert	0,35	47	0,26	83	0,072
Minimum	0,1		0,1		
Maximum	1,0		1,0		
Standardabweichung	0,3		0,26		
<b>Follow-up 3</b>					
Mittelwert	0,29	51	0,28	78	0,514
Minimum	0,06		0,1		
Maximum	1,0		1,25		
Standardabweichung	0,27		0,31		
<b>Follow-up 4</b>					
Mittelwert	0,29	47	0,24	71	0,503
Minimum	0,03		0,01		
Maximum	0,9		1,2		
Standardabweichung	0,3		0,28		
<b>Endvisus</b>					
Mittelwert	0,22	53	0,19	90	0,482
Minimum	0,01		0,01		
Maximum	0,8		1,2		
Standardabweichung	0,26		0,25		

Ru + TTT: kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupilläre Thermotherapie; Ru: alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie

Abbildung 7: Visus im Verlauf



Mittlere Visuswerte ( $\pm$  Standardabweichung) nach kombinierter Ru-106-Brachytherapie und Transpupillärer Thermotherapie (Ru + TTT) im Vergleich zu alleinigen Ru-106-Brachytherapie vor Behandlung, nach 3, 6, 12 und 18 Monaten

### 3.6 Komplikationen und Folgetherapien

Die Häufigkeiten der im Behandlungsverlauf aufgetretenen Komplikationen und Rezidive sowie die durchgeführten Folgetherapien können den Tabellen 7 und 8 entnommen werden. Ausgewertete behandlungsassoziierte Komplikationen waren Retinopathie, Makulopathie, Optikopathie, Rubeosis iridis, Sekundärglaukom, Glaskörperblutung und Ablatio retinae. Als Tumorrezidiv war ein erneutes ophthalmoskopisch und sonographisch nachgewiesenes Tumorstadium definiert. Als Optikopathie wurde sowohl eine Papillenschwellung oder Papillenblutung als direkte, als auch eine Optikusatrophie als sekundäre Bestrahlungsfolge bei Zerstörung großer Netzhautareale gewertet. Das Vorhandensein einer Makulopathie wurde weiter unterteilt in folgende Erscheinungsformen: zystoides Makulaödem, Lipidexsudate, epiretinale Gliose bzw. Macular pucker und Makulanarbe. Die Bezeichnung Retinopathie beinhaltet an dieser Stelle sowohl retinale Blutungen als auch Gefäßverschlüsse und Gefäßproliferationen. Eine Ablatio retinae im Sinne einer Komplikation nach Tumortherapie war eine Ablatio, die eine Vitrektomie nach sich zog. Tumorassoziierte seröse Ablationes wurden hierunter nicht subsumiert.

Nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT kam es im Verlauf fünfmal zu einer Ablatio retinae, neunmal zu einer Glaskörperblutung, 20-mal zu einer Makulopathie, 30-mal zu einer Retinopathie, 18-mal zu einer Optikopathie und dreimal zu einem

Sekundärglaukom bei silikonölgefülltem Bulbus nach stattgehabter Vitrektomie. Sechsmal wurde eine Rubeosis iridis beobachtet. Insgesamt traten 2 Tumorrezidive auf.

Nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie entwickelte sich im Verlauf einmal eine Ablatio retinae, 10-mal eine Glaskörperblutung, 26-mal eine Makulopathie, 50-mal eine Retinopathie, 42-mal eine Optikopathie, 11-mal eine Rubeosis iridis und zweimal ein Neovaskularisationsglaukom. Hier traten im Verlauf 5 Tumorrezidive auf.

Nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT musste bei 9 Patienten eine Vitrektomie durchgeführt werden, darunter fallen die 5 Patienten, die nach Tumortherapie eine Ablatio retinae entwickelt hatten. 3 weitere Patienten wurden aufgrund einer Glaskörperblutung vitrektomiert. Bei einem Patienten wurde bei epiretinaler Gliose eine kombinierte Cataractoperation und Vitrektomie mit Membranentfernung durchgeführt. Insgesamt wurden bei 5 Patienten im Verlauf Cataractoperationen durchgeführt, die alle im Rahmen einer kombinierten Operation mit Vitrektomie stattfanden. In 2 Fällen kam es im Verlauf zu einem Tumorrezidiv, was letztendlich zur Enukleation der Augen führte. Bei einem der Augen wurde vor der Enukleation eine nochmalige Ruthenium-106-Brachytherapie zum Versuch des Bulbuserhaltes durchgeführt. Die dritte Enukleation in dieser Therapiegruppe erfolgte aufgrund eines fraglichen Tumorrezidives bei einer Patientin, die zuvor bereits aufgrund einer therapieresistenten Ablatio retinae mit Glaskörperblutung mehrere Vitrektomien erhalten hatte. Die vierte Enukleation fand

ebenfalls nach bereits stattgehabter Vitrektomie bei Ablatio retinae und rezidivierender Glaskörperblutung statt.

Nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie wurden insgesamt 2 Patienten vitrektomiert, ein Patient aufgrund einer Ablatio retinae, hier wurde gleichzeitig eine Tumorexzision vorgenommen. Im anderen Fall lag eine Glaskörperblutung ohne Resorptionstendenz vor. Bei 3 Patienten wurde eine Cataractoperation durchgeführt, wobei eine Patientin aphak gelassen wurde. Keine der Cataractoperationen fand im Rahmen einer kombinierten Operation statt. Weiterhin kam es bei 5 Patienten zu Tumorrezidiven, wobei alle diese Patienten einer erneuten Rutheniumapplikatorbestrahlung zugeführt wurden und eine Patientin zusätzlich zuvor mehrmals mit TTT behandelt wurde. Die einzige Enukleation in dieser Therapiegruppe betraf wiederum einen anderen Patienten und wurde aufgrund mangelnder Tumorregression durchgeführt.

Bei Vergleich beider Therapiegruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Makulopathie, Retinopathie, Glaskörperblutung, Optikopathie, Rubeosis und Sekundärglaukom. Auch kam es bei keiner der beiden Gruppen signifikant häufiger zum Auftreten eines Rezidives. Nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT kam es in 4 Fällen zum Auftreten einer Ablatio retinae, im Gegensatz dazu in nur einem Fall nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Das gleiche gilt für die Vitrektomie als Folgetherapie sowie für die Enukleation. Bei der

Anzahl an erneuten Ruthenium-106-Brachytherapien im Verlauf und bei durchgeführten Cataractoperationen findet sich wiederum kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 8: Komplikationen

<b>Komplikationen</b>	<b>Ru + TTT</b>	<b>%</b>	<b>Ru</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Makulopathie</b>	20	37,7	26	28,9	0,276
Lipidexsudate	7		7		
Zystoides Makulaödem	7		17		
Epiretinale Gliose	5		2		
Makulanarbe	1		0		
<b>Ablatio retinae</b>	4	7,5	1	1,1	0,044
<b>Glaskörperblutung</b>	9	17,0	10	11,1	0,320
<b>Retinopathie</b>	30	56,6	50	55,6	0,903
<b>Optikopathie</b>	18	34,0	42	46,7	0,138
<b>Rubeosis</b>	6	11,3	11	12,2	0,873
<b>Sekundärglaukom</b>	3	5,7	2	2,2	0,281
<b>Rezidiv</b>	2	3,8	5	5,6	0,635

Ru + TTT: kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupilläre Thermotherapie; Ru: alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie

Tabelle 9: Folgetherapien

<b>Folgetherapien</b>	<b>Ru + TTT</b>	<b>%</b>	<b>Ru</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Enukleation</b>	4	7,5	1	1,1	0,044
<b>Vitrektomie</b>	9	17,0	2	2,2	0,001
<b>Erneute Brachytherapie</b>	2	3,8	5	5,6	0,635
<b>Cataractoperation</b>	5	9,4	3	3,3	0,127

Ru + TTT: kombinierte Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupilläre  
Thermotherapie; Ru: alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie

## 4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Charakterisierung von Effektivität und Komplikationsprofil der kombinierten Ruthenium-106-Brachytherapie und Transpupillären Thermotherapie (TTT).

Bei der Kombination von Brachytherapie und TTT macht man sich die komplementäre Wirkungsweise beider Verfahren zunutze, da der Applikator seine größte Wirkung an der Tumorbasis entfaltet und die TTT im Gegensatz dazu an der Tumorspitze. Ein Vorteil des Konzeptes besteht einerseits in der Möglichkeit der Reduktion der applizierten Strahlendosis, andererseits in der Behandlung höher prominenter Tumoren, die normalerweise einer Brachytherapie nicht mehr zugänglich wären. Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Punkt ist die relativ unkomplizierte, für den Patienten belastungsarme Durchführung der TTT mit einem an eine Spaltlampe adaptierten Diodenlaser.

Infolge der von Journée-de Korver und Mitarbeitern publizierten histopathologischen Untersuchungen, die nach TTT trotz nahezu vollständiger Tumornekrose das Vorhandensein noch vitaler Tumorzellen in der Sklera belegten, muss die Indikation zur Anwendung der TTT als alleinige Therapie beim malignen Melanom der Aderhaut sehr streng gestellt werden [68]. Studien zur alleinigen TTT-Behandlung kleinerer Melanome mit einer Prominenz bis 4 mm wurden unter anderem von Robertson und Mitarbeitern, Godfrey und Mitarbeitern sowie Shields und



Mitarbeitern veröffentlicht [79] [80] [81] [82]. Shields und Mitarbeiter fanden nach der Kaplan-Meier-Analyse einer prospektiven, nicht randomisierten Studie mit 256 Patienten eine Rezidivrate von 2% nach einem Jahr, 8% nach 2 Jahren und 10% nach 3 Jahren. Risikofaktoren für rezidivierendes Tumorwachstum waren eine hohe Anzahl wiederholter TTT-Anwendungen und ein Tumorkontakt zum Nervus opticus [82]. Die Rezidive nach alleiniger TTT haben ihren Ursprung möglicherweise in der insuffizienten Erwärmung intraskleral liegender Melanomzellen, da die Absorption des Infrarotlichtes in der nichtpigmentierten Sklera niedriger ist als im pigmentierten Tumorgewebe [83]. Daher wird deutlich, dass nicht nur die Behandlung des Tumors selbst, sondern auch die der Sklera von Bedeutung ist, um dort gelegene Melanomzellen, die eine mögliche Quelle lokaler Rezidive sein könnten, effektiv zu inaktivieren [84]. Auch im Rahmen der Endoresektion posterior gelegener Tumoren sind von Damato und Mitarbeitern weniger Tumorrezidive bei Patienten beschrieben, die eine zusätzliche Brachytherapie erhalten hatten [56]. So setzte man sich mit der Kombination von Brachytherapie und TTT unter anderem die Reduktion des lokalen Tumorrezidivs zum Ziel. In unserer Studie kam es nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT bei 2 von 53 Patienten (3,8%) zu einem Rezidiv im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 41 Monaten. Im Vergleich dazu trat nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie bei 5 von 90 Patienten (5,6%) im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 45 Monaten ein Rezidiv auf. Es bestätigt sich hiermit eine sichere Tumorregression auch

nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT für den ausgewerteten Zeitraum. Dies zeigte sich auch nach kombinierter Brachytherapie in einer von Shields und Mitarbeitern veröffentlichten Studie mit 270 Patienten. Die mittlere Tumorprominenz der Melanome betrug 4 mm. Es kam zu Rezidiven von weniger als 1% nach 1 Jahr, 2% nach 2 Jahren sowie 3% nach 3 und 5 Jahren [85]. Nach alleiniger Brachytherapie mit Ruthenium-106 berichteten Lommatzsch und Mitarbeiter über eine kumulative Rezidivhäufigkeit von bis zu 37% nach 15 Jahren und stellten fest, dass ein großer Tumordurchmesser assoziiert war mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs [86]. Shields und Mitarbeiter fanden nach Brachytherapie großer Melanome eine Rezidivhäufigkeit von 9% nach 5 Jahren, 13% nach 10 Jahren und 21% nach 15 Jahren [87]. Letztere Werte sind vergleichbar mit den 5,6% nach 45 Monaten in unserer Patientengruppe. Das zeigt, dass hinsichtlich der Rezidivrate eine endgültige Aussage erst nach langer Beobachtung getroffen werden kann. Bei Tumorrezidiven bietet die erneute Brachytherapie eine sichere Behandlungsmöglichkeit, wenn auch weitere belastende Operationen für den Patienten damit verbunden sind. Die Rezidive der 5 Patienten, die eine alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie erhalten hatten, konnten so alle sicher therapiert und eine Enukleation vermieden werden. Auch nach kombinierter Brachytherapie und TTT wurde im Falle von Rezidiven zweimal von einer weiteren Bestrahlung Gebrauch gemacht, jedoch wurde in diesen Fällen letztendlich trotzdem eine Enukleation nötig.

Eine erfolgreiche lokale Tumorkontrolle ist aber nicht nur ausschlaggebend für den Bulbus- und Funktionserhalt des Auges, sondern trägt auch zur Minimierung des allgemeinen Metastasierungsrisikos bei. So beschrieben Karlsson und Mitarbeiter, dass Patienten mit lokalen Tumorrezidiven ein höheres Risiko haben, an lebensbedrohlichen Metastasen zu erkranken. Von den Patienten mit Tumorrezidiven entwickelten 42% Metastasen nach 5 Jahren, im Vergleich dazu nur 18% der Patienten ohne Tumorrezidive [88]. Bestätigt wurden diese Ergebnisse von Vrabec und Mitarbeitern, die infolgedessen darauf hinwiesen, dass lokale Rezidive ein mögliches höheres malignes Potential dieser Tumoren anzeigen [89]. Daher sollte die Rezidivfreiheit das oberste Ziel bei der Behandlung maligner Aderhautmelanome sein.

Bei unserem Patientenkollektiv wurden im Rahmen der kombinierten Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT 53 große Aderhautmelanome mit einer durchschnittlichen Prominenz von 6,7 mm (Minimum 4,0 mm, Maximum 9,1 mm) behandelt. Ein Studie zur kombinierten Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT mit Tumorprominenz dieser Größenordnung wurde bisher nicht veröffentlicht. In einer Serie von Bartlema und Mitarbeitern, in der 50 Patienten eine Kombination aus Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT erhielten, lag die mittlere Tumordicke bei 3,9 mm (Minimum 1,5 mm, Maximum 8,0 mm) [84]. Bei Stoffelns und Mitarbeitern, die 15 Patienten therapierten, betrug die mittlere Prominenz 3,2 mm (Minimum 1,2 mm, Maximum 4,5 mm) [67]. In einer umfangreichen Studie von Shields und Mitarbeitern, welche

Jodapplikatoren benutzten, war die durchschnittliche Tumorphöhe 4,0 mm (Minimum 2 mm, Maximum 9 mm) [85].

Die mittlere Tumorspitzendosis der mit kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT behandelten Tumoren unserer Studie betrug 70,7 Gy (Minimum 35 Gy, Maximum 130 Gy). Im Gegensatz dazu betrug die Tumorspitzendosis bei alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie im Durchschnitt 125,4 Gy (Minimum 77 Gy, Maximum 252 Gy). Die Kombination der Ruthenium-106-Brachytherapie mit einer TTT der Tumoroberfläche führt somit auch bei reduzierter Tumorspitzendosis zu einer hohen Tumorkontrolle und stellt eine sichere Therapieoption größerer, am hinteren Augenpol gelegener Aderhautmelanome dar. Die TTT wurde in der Regel einen Tag vor Applikatorentfernung durchgeführt und im Rahmen der Nachbeobachtung in dreimonatigen Intervallen. Für den Zeitpunkt der TTT-Applikation gibt es bisher keine verbindlichen Empfehlungen. Shields und Mitarbeiter führten die TTT zum Zeitpunkt der Applikatorentfernung und eventuell zusätzliche TTT-Behandlungen in viermonatigen Abständen durch [85]. In der Studie von Bartlema und Mitarbeitern erfolgte die TTT 4 Wochen nach Applikatorentfernung und wurde wiederholt in Abständen von 6 Monaten [84]. Es liegt nahe, die TTT nicht zu lange vor der Entfernung des Applikators durchzuführen, da sonst das so induzierte Tumorödem und die Hypoxie möglicherweise den Effekt der Brachytherapie negativ beeinflussen. Zu den unterschiedlichen follow-up-Zeitpunkten zeigte sich in beiden Therapiegruppen ein ähnlicher Verlauf in der Reduktion der Prominenz bis hin zu einer

endgültigen Tumorregression am Ende der Nachbeobachtungszeit auf 31,7% der Ausgangsprominenz nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT und 30,8% der Ausgangsprominenz nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie. Man muss jedoch berücksichtigen, dass die Tumoren der mit kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT behandelten Patienten mit im Mittel 6,7 mm eine höhere Prominenz aufwiesen als die der Vergleichsgruppe mit 6,2 mm ( $p=0,002$ ) und somit eine primär ungünstigere Ausgangssituation vorlag. Trotz allem findet sich bei vergleichbarem Nachbeobachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied in der Tumorreduktion. Die Vergleiche mit anderen veröffentlichten Studien hinsichtlich der Tumorregression werden limitiert durch die Differenzen in der Tumorphöhe. Zu erwähnen wäre hier der Bericht über komplette Tumorregression bei 90% der Patienten in der bereits oben erwähnten Serie von Bartlema und Mitarbeitern. Allerdings betrug hier die Nachbeobachtungszeit 5 Jahre und die Tumorprominenzen waren deutlich niedriger.

Die häufigsten behandlungsbedingten Komplikationen in unserer Studie waren: Retino- bzw. Makulopathie, Optikopathie, Netzhautablösung und Glaskörperblutung. Dieses Spektrum deckt sich im wesentlichen mit den beobachteten Nebenwirkungen nach anderen Therapiemethoden wie zum Beispiel der Bestrahlung hochprominenter Melanome mit Jodapplikatoren [87].

Die Visusergebnisse nach alleiniger Brachytherapie maligner Aderhautmelanome werden vor allem limitiert durch Komplikationen wie

Strahlenretinopathie bzw. -makulopathie und -optikopathie, so dass die funktionellen Ergebnisse nach Brachytherapie in erster Linie von der Lokalisation des Tumors abhängig sind. Visusbedrohliche Komplikationen sind häufiger bei posterior gelegenen Tumoren in Nähe von Makula und Sehnerv. So muss unter anderem nach der Therapie juxtapapillärer Tumoren in einer hohen Anzahl von Fällen mit einer Erblindung des Auges infolge einer Optikusneuropathie gerechnet werden. Die radiogene Optikusneuropathie ist gekennzeichnet durch ein Papillenödem mit Blutungen und endet im Spätstadium in einer Optikusatrophie. Im Rahmen einer radiogenen Retinopathie kommt es zu Permeabilitätsstörungen und Verschlüssen im Kapillarnetz. Im Verlauf entstehen auch Verschlüsse größerer Gefäße mit Mikroaneurysmen, Netzhautnekrosen, Cotton-Wool-Herden, Blutungen und harten Exsudaten. Kommt es zur Entwicklung von Neovaskularisationen, müssen diese durch fokale oder panretinale Laserkoagulation behandelt werden, um weitere Komplikationen durch ein Neovaskularisationsglaukom zu vermeiden. Dennoch wurden radiogene Retinopathien nach Bestrahlung mit Rutheniumapplikatoren weniger häufig beobachtet als nach Benutzung von Gammastrahlern wie Cobalt. Meist erstrecken sich die oben beschriebenen Veränderungen nicht über die gesamte Netzhaut, sondern entstehen am Rand der Strahlennarbe, und eine visusbedrohliche Makulo-oder Optikopathie entwickelt sich nur, wenn diese nahe an die Makula oder den Sehnerv heranreicht [16].

Auch nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT sind oben genannte strahlenbedingte Folgen zu verzeichnen. Am Ende der Nachbeobachtungszeit lag dementsprechend bei 56,6% der Patienten eine Strahlenretinopathie vor. Nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie wurden bei 55,6% entsprechende Veränderungen beschrieben, wobei bei einem Patienten aufgrund von Proliferationen eine Laserkoagulation durchgeführt wurde. Nach kombinierter Brachytherapie und TTT war bei keinem der ausgewerteten Patienten eine Laserkoagulation notwendig. Es zeigt sich, dass auch die geringere Tumorspitzenosis bei kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT nicht zu einer Reduktion der Strahlenretinopathie führt. Hierbei spielt zusätzlich die Wirkung der TTT eine nicht unbedeutende Rolle, denn eine strahlenbedingte Vaskulopathie könnte neben der Brachytherapie auch durch die Thermotherapie induziert werden. Nach TTT können oberflächliche Hämorrhagien beobachtet werden und eine wiederholte Behandlung kann das Auftreten von Gefäßverschlüssen fördern [79]. Eine Optikopathie trat im beobachteten Zeitraum nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT bei 34%, nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie bei 46,7% der Patienten auf. Shields berichtete in seiner Gruppe von 270 Patienten, bei denen 35% der im Mittel 4 mm prominenten Tumoren juxtapapillär lagen, über eine Optikopathie in 38% der Fälle 5 Jahre nach kombinierter Brachytherapie mit Jodapplikatoren und TTT [85].

Bei den Tumoren unserer Studie handelte es sich in beiden Therapiegruppen gleichermaßen um höher prominente Aderhautmelanome, die am hinteren Augenpol gelegen waren, wie anhand der mittleren Abstände zur Fovea und zum Nervus opticus erkennbar ist. Dementsprechend kam es in beiden Therapiegruppen zu einem kontinuierlichen Visusabfall nach Therapie im Rahmen von visusbeeinträchtigenden Komplikationen wie Retinopathie und Optikopathie. Die Visusergebnisse der beiden Therapiegruppen in unserer Studie zeigen somit keine signifikanten Unterschiede im Verlauf. Am Ende der mittleren Nachbeobachtungszeit lag der Visus bei 0,22 nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT und bei 0,19 nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie.

Eine weitere wichtige Beobachtung ist die Entwicklung epiretinale Membranen nach TTT mit oder ohne kombinierte Brachytherapie. Robertson und Mitarbeiter fanden in 4 von 20 Augen nach TTT kleinerer Melanome epiretinale Membranen sowie in weiteren 4 Augen vorübergehende zystoide Makulaödeme [79]. Shields und Mitarbeiter beschrieben in einer Studie mit 100 Patienten, die zur Behandlung niedrig prominenter Aderhautmelanome eine TTT erhalten hatten, die Entstehung retinaler Traktionen bei 20% der Patienten nach einem mittleren Zeitintervall von 5 Monaten. Hierbei handelte es sich größtenteils um Tumoren, die im Bereich der Makula oder im temporalen Quadranten lagen. Außerdem wurde eine retinale Traktion häufiger gefunden, je größer der Abstand vom Tumor zum Sehnerv war [81].



Nach Kombination von Brachytherapie und TTT berichteten sie über Gefäßverschlüsse im Bereich der Makula bei 18% und epiretinale Gliosen bei 8% der Patienten nach 5 Jahren [85]. Diese retinalen Traktionen können ebenfalls zu einem erheblichen Visusverlust führen. Bei unserem Patientengut kam es in 37,7% der Fälle im Verlauf zur Entwicklung einer Makulopathie nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT, im Gegensatz zu 28,9% nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie. Unter dem Begriff Makulopathie wurden unter anderem auch die Bildung einer epiretinalen Gliose oder eines zystoiden Makulaödems summiert. Insgesamt entwickelten nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT 7 Patienten ein meist vorübergehendes zystoides Makulaödem, ein Patient entwickelte eine epiretinale Gliose, 6 Patienten einen Macular Pucker, 1 Patient eine strahlenbedingte Narbe und 7 Patienten eine nicht näher bezeichnete Makulopathie. Bei einer Patientin wurde aufgrund einer epiretinalen Gliose eine Vitrektomie mit Membranpeeling durchgeführt, was im Verlauf wieder zu einem Visusanstieg von 0,3 auf 0,5 führte. Nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie kam es dagegen jeweils nur einmal zur Ausbildung eines Macular Puckers und einer epiretinalen Gliose. Hier äußerte sich die Makulopathie größtenteils in Form eines zystoiden Makulaödems. Es wird deutlich, dass die Entstehung epiretinaler Membranen, wie sie nach Lasertherapie beobachtet werden kann, auch im Rahmen der TTT maligner Aderhautmelanome von Bedeutung ist, wo diese Komplikation im Langzeitverlauf beschrieben

wurde und bei makulanah gelegenen Tumoren zu einem erheblichen Sehverlust führt. Kommt es als Folge der Traktionen oder im Rahmen einer rhegmatogenen Genese zu einer Netzhautablösung, ist eine Vitrektomie meist mit Gas- oder Silikonölinstillation in der Regel unvermeidbar. Bei unseren Patienten kam es nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT in 4 Fällen zu Ablationes, die in der Folge mit mehreren Vitrektomien behandelt wurden. Diese erhöhte Anzahl an traktiven Ablationes nach kombinierter Brachytherapie und TTT im Gegensatz zur alleinigen Brachytherapie kann möglicherweise durch den thermischen Effekt der TTT und die damit verbundene Induktion einer proliferativen Vitreoretinopathie verursacht sein. Bartlema und Mitarbeiter berichteten in ihren 5-Jahres-Ergebnissen nach kombinierter Brachytherapie und TTT über eine erhöhte Rate an Traktionsablaciones aufgrund proliferativer Vitreoretinopathie nach 3 oder mehr TTT-Behandlungen und applizierten daher vor einer dritten oder vierten TTT-Sitzung einen Argonlaserriegel um den verbliebenen Tumor [84]. In unserer Patientengruppe hatte jedoch keiner der Patienten mit traktiver Ablatio retinae mehr als 2 TTT-Behandlungen erhalten. Ein Grund für Vitrektomien bei weiteren 4 Patienten dieser Therapiegruppe war das Auftreten einer Glaskörperblutung nach Therapie. Insgesamt kam es bei 9 der 53 Patienten (17%), die wir mit Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT behandelten, im Verlauf zu einer Glaskörperblutung; im Vergleich dazu bei 10 von 90 Patienten (11,1%) nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie. Hier zog nur einmal eine

Blutung des Glaskörpers ohne Resorptionstendenz eine Vitrektomie nach sich. Zu den 17% gehören auch die Patienten, bei denen eine vitreale Blutung im Rahmen der Ablation vorlag. Insgesamt entwickelten sich alle Glaskörperblutungen aus Blutungen des nekrotischen Tumorgewebes. In keinem Fall war eine proliferative Retinopathie die Ursache vitrealer Blutungen. Bei den 270 Patienten, die von Shields und Mitarbeitern mit kombinierter Jod-125-Brachytherapie und TTT behandelt wurden, traten bei 18% innerhalb von 5 Jahren nach Therapie eine Glaskörperblutung auf [85]. Nach alleiniger Brachytherapie großer Tumoren war nach 5 Jahren bei 23% eine intravitreale Blutung aufgetreten [87]. Glaskörperblutungen und traktive Netzhautablösungen haben bei den mit kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT behandelten Patienten zu einer signifikant höheren Anzahl an Vitrektomien geführt. Bei komplizierten Fällen besteht so möglicherweise im Verlauf auch die Gefahr des Bulbusverlustes aufgrund von schwerwiegenden Komplikationen nach rezidivierender Glaskörperchirurgie. Eine Eukleation aufgrund behandlungsbedingter Komplikationen wurde nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT in einem Fall durchgeführt. Die weiteren Eukleationen erfolgten in 2 Fällen aufgrund gesicherter Rezidivbildung, bei einem dritten Fall aufgrund eines fraglichen Rezidivs. Nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie dagegen kam es zu einer Eukleation bei mangelnder Tumorregression. Shields und Mitarbeiter berichteten über 3 Eukleationen aufgrund von Bestrahlungsfolgen nach kombinierter Jod-

125-Brachytherapie und TTT bei 270 Patienten [85]. Die Eukleationsrate nach alleiniger Brachytherapie großer Aderhautmelanome mit Jodapplikatoren lag dagegen bei 24% der Augen nach 5 Jahren. Hier waren sowohl tumorbedingte (Rezidive, mangelnde Tumorregression) als auch behandlungsbedingte (Ablatio retinae, Neovaskularisationsglaukom, Glaskörperblutung) Komplikationen einbegriffen [87].

Komplikationen am vorderen Augenabschnitt nach Ruthenium-106-Brachytherapie posteriorer Aderhautmelanome sind seltener. Char und Mitarbeiter beschrieben in einer vergleichenden Studie das Auftreten von Neovaskularisationsglaukomen in 11% nach Brachytherapie, im Gegensatz zu 29% nach Bestrahlung mit Helium-Ionen [90]. In der Serie von Shields und Mitarbeitern über 270 mit kombinierter Jod-125-Brachytherapie und TTT behandelte Patienten entwickelten 1% ein Neovaskularisationsglaukom [85]. Bei unserem Patientengut entstanden die Sekundärglaukome nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT bei den vitrektomierten Patienten mit silikonölgefülltem Bulbus. Nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie dagegen zeigten sich 2 Fälle eines Neovaskularisationsglaukoms. Aufgrund der Tatsache, dass für eine kombinierte Brachytherapie und TTT nur am hinteren Pol gelegene Melanome in Frage kommen, befanden sich natürlich sowohl in der untersuchten Gruppe als auch in der Vergleichsgruppe keine im anterioren Augensegment befindlichen Tumoren, bei deren Behandlung aufgrund der exponierten Lage primär

ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Rubeosis iridis mit nachfolgendem Sekundärglaukom besteht.

Schwierigkeiten bei Vergleich der einzelnen Studien bestehen unter anderem aufgrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (Ruthenium-106 versus Jod-125), der gewählten Tumorparameter (Prominenzunterschiede), als auch der unterschiedlichen Indikation, Anwendung und Applikationshäufigkeit der TTT. Eine längere Nachbeobachtungszeit bleibt abzuwarten, um sowohl Tumorkontrolle als auch Komplikationen entsprechend zu beurteilen. Zusammenfassend bietet die Kombination aus Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT nach den jetzigen Erkenntnissen jedoch auch bei höher prominenten Aderhautmelanomen eine gute Tumorkontrolle bei vertretbaren behandlungsbedingten Komplikationen.

## 5 Zusammenfassung

Die Ruthenium-106-Brachytherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten in Europa zur Standardtherapie für Aderhautmelanome geringer und mittlerer Grösse entwickelt. Zwar wird das gesunde Gewebe durch die weichen Betastrahlen weitgehend geschont, durch den steilen Dosisabfall im Gewebe ist die Behandlung jedoch auf Tumorprominenz von maximal 5 - 7 mm begrenzt. Die Transpupillare Thermotheapie (TTT) ist ein neueres Verfahren, bei dem durch Erzeugung von Wärme eine Tumorregression induziert wird. Die Hyperthermie wird durch einen Diodenlaser im Infrarotbereich erzeugt, der eine Gewebserwärmung auf 45 - 60°C möglich macht. Die Eindringtiefe des Lasers liegt bei entsprechender Expositionszeit bei 3,5 – 4 mm und erlaubt somit die Behandlung flacher Aderhautmelanome. Die transpupillare Applikationsweise ermöglicht unter direkter visueller Kontrolle die präzise Behandlung sowohl juxtapapillär als auch juxtamakulär gelegener Tumoren. Die Kombination der TTT mit der Brachytherapie wird auch als sogenannte „Sandwichtherapie“ bezeichnet. Einerseits kann so die Tumorspitzen-dosis des Applikators reduziert werden, andererseits wird die Therapie höher prominenter Tumoren möglich, die normalerweise einer Brachytherapie mit Ruthenium-106 nicht zugänglich wären. Durch die unterschiedlichen Angriffspunkte der beiden Verfahren, der Wirkung der Brachytherapie an der Tumorbasis und der TTT an der Tumorspitze,

verspricht man sich eine hohe Tumorkontrolle und damit auch eine Verbesserung der Überlebenschancen der Patienten.

Ziel dieser Studie war die Beurteilung von Effektivität und Komplikationsspektrum der kombinierten Ru-106-Brachytherapie und TTT. Hierfür wurde retrospektiv eine Gruppe von 53 Patienten ausgewertet, die mit dieser Methode am Campus Benjamin Franklin der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Zum Vergleich wurden 90 Patienten herangezogen, bei denen eine alleinige Ruthenium-106-Brachytherapie durchgeführt wurde. Die Tumoren waren vergleichbar in ihrer Prominenz. Die bei der Applikatorbestrahlung verwendeten mittleren Tumorspitzendosen wurden bei kombinierter Brachytherapie aufgrund der ergänzenden TTT deutlich niedriger gewählt. Die TTT wurde in der Regel einen Tag vor Applikatorentfernung durchgeführt. Je nach Grad der Tumorregression erfolgten zusätzliche TTT-Behandlungen. Die Nachbeobachtungszeit nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT belief sich im Mittel auf 40 Monate, nach alleiniger Ruthenium-106-Brachytherapie auf 45 Monate. Hinsichtlich der Tumorregression, der Visusentwicklung und der Rezidivhäufigkeit konnte kein signifikanter Unterschied erhoben werden. Das Komplikationsspektrum beinhaltete gleichermaßen Retinopathie, Makulopathie, Optikopathie, Netzhautablösung und Glaskörperblutung. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Auftreten von traktiven Netzhautablösungen, die nach kombinierter Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT häufiger beobachtet wurden.

Damit waren in dieser Gruppe entsprechend mehr glaskörperchirurgische Folgeeingriffe notwendig. Eine Ursache hierfür sind möglicherweise die häufiger auftretenden retinalen Traktionen durch den thermischen Effekt der TTT und eine dadurch induzierte proliferative Vitreoretinopathie.

Zusammenfassend kann die Aussage getroffen werden, dass die Kombination aus Ruthenium-106-Brachytherapie und TTT eine sichere Therapiemöglichkeit in der Behandlung hochprominenter Aderhautmelanome darstellt und nach einem Beobachtungszeitraum von fast 3 ½ Jahren bei vertretbaren Komplikationen eine gute Tumorkontrolle erreicht werden konnte. Für den therapeutischen Stellenwert der Methode werden Untersuchungen über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum entscheidend sein.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 207-208.
2. Dieckmann K, G.D., Zehetmayer M, Bogner J, Georgopoulos M, Pötter R, *Linac based stereotactic radiotherapy of uveal melanomas: 4 years clinical experience*. *Radiother Oncol*, 2003. **67**: p. 199-203.
3. Egan, K.M., et al., *Epidemiologic aspects of uveal melanoma*. *Surv Ophthalmol*, 1988. **32**(4): p. 239-51.
4. Lommatzsch, P.K., W. Staneczsek, and H. Bernt, *[Epidemiologic study of new cases of intraocular tumors in East Germany 1961-1980]*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1985. **187**(6): p. 487-92.
5. Gailloud, C., et al., *[Uveal melanomas in patients less than 20 years of age]*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1992. **200**(5): p. 428-30.
6. Broadway, D., et al., *Congenital malignant melanoma of the eye*. *Cancer*, 1991. **67**(10): p. 2642-52.
7. Hungerford, J.L., *Surgical treatment of ocular melanoma*. *Melanoma Res*, 1993. **3**(5): p. 305-12.
8. Singh, A.D., et al., *Bilateral primary uveal melanoma. Bad luck or bad genes?* *Ophthalmology*, 1996. **103**(2): p. 256-62.

9. Bornfeld, N. and G. Anastassiou, *Perspektiven der Ophthalmoonkologie*. Deutsches Ärzteblatt, 2004. **38**: p. 2130-2139.
10. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 208.
11. Stang, A., et al., *The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma*. Epidemiology, 2001. **12**(1): p. 7-12.
12. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 212.
13. McLean, I.W., et al., *Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology*. Am J Ophthalmol, 1983. **96**(4): p. 502-9.
14. Gamel, J.W., J.B. McCurdy, and I.W. McLean, *A comparison of prognostic covariates for uveal melanoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. **33**(6): p. 1919-22.
15. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 224.
16. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999: Thieme. 455.
17. Shields, J.A., et al., *Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1976. **81**(5): p. 871-81.

18. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 225.
19. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 226.
20. Shields, J.A., C.L. Shields, and L.A. Donoso, *Management of posterior uveal melanoma*. *Surv Ophthalmol*, 1991. **36**(3): p. 161-95.
21. Lorigan, J.G., S. Wallace, and G.M. Mavligit, *The prevalence and location of metastases from ocular melanoma: imaging study in 110 patients*. *AJR Am J Roentgenol*, 1991. **157**(6): p. 1279-81.
22. Kath, R., et al., *Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma*. *Cancer*, 1993. **72**(7): p. 2219-23.
23. 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.
24. Mooy, C.M. and P.T. De Jong, *Prognostic parameters in uveal melanoma: a review*. *Surv Ophthalmol*, 1996. **41**(3): p. 215-28.
25. Harbour, J.W., et al., *Metastatic risk for distinct patterns of postirradiation local recurrence of posterior uveal melanoma*. *Ophthalmology*, 1997. **104**(11): p. 1785-92; discussion 1792-3.

26. Kivela, T., et al., *Exudative retinal detachment from malignant uveal melanoma: predictors and prognostic significance*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. **42**(9): p. 2085-93.
27. Folberg, R., et al., *The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma*. Ophthalmology, 1993. **100**(9): p. 1389-98.
28. Aalto, Y., et al., *Concomitant loss of chromosome 3 and whole arm losses and gains of chromosome 1, 6, or 8 in metastasizing primary uveal melanoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. **42**(2): p. 313-7.
29. Sisley, K., et al., *Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis*. Genes Chromosomes Cancer, 1997. **19**(1): p. 22-8.
30. Prescher, G., et al., *Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma*. Lancet, 1996. **347**(9010): p. 1222-5.
31. Anastassiou, G., F. Tschentscher, and M. Zeschnigk, *[Prognostically relevant markers of malignant melanoma of the uvea]*. Ophthalmologe, 2002. **99**(5): p. 327-32.
32. COMS, *Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study*. COMS report no. 6. Am J Ophthalmol, 1998. **125**(6): p. 745-66.

33. Eskelin, S. and T. Kivela, *Imaging to detect metastases from malignant uveal melanoma*. Arch Ophthalmol, 2002. **120**(5): p. 676.
34. Char, D.H., et al., *Diagnostic modalities in choroidal melanoma*. Am J Ophthalmol, 1980. **89**(2): p. 223-30.
35. Shields, J.A., et al., *The differential diagnosis of posterior uveal melanoma*. Ophthalmology, 1980. **87**(6): p. 518-22.
36. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 232.
37. Guthoff, R., *Ultraschall in der ophthalmologischen Diagnostik: Ein Leitfaden für die Praxis*. 1988, Stuttgart: Enke.
38. Augsburger, J.J., M.I. Golden, and J.A. Shields, *Fluorescein angiography of choroidal malignant melanomas with retinal invasion*. Retina, 1984. **4**(4): p. 232-41.
39. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 229.
40. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 229-230.
41. Andersen, M.V., E. Scherfig, and J.U. Prause, *Differential diagnosis of choroidal melanomas and nevi using scanning laser ophthalmoscopic indocyanine green angiography*. Acta Ophthalmol Scand, 1995. **73**(5): p. 453-6.

42. Zimmerman, R.A. and L.T. Bilaniuk, *Ocular MR imaging*. Radiology, 1988. **168**(3): p. 875-6.
43. Schilling, A., et al., [*Amelanotic melanoma and nuclear magnetic resonance tomography--case report*]. Fortschr Ophthalmol, 1989. **86**(5): p. 472-3.
44. Mafee, M.F. and G.A. Peyman, *Retinal and choroidal detachments: role of magnetic resonance imaging and computed tomography*. Radiol Clin North Am, 1987. **25**(3): p. 487-507.
45. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 241.
46. Kiehl, H., I. Kirsch, and P. Lommatzsch, [*Survival after treatment for malignant choroidal melanoma: comparison between conservative therapy (Ru106/Rh106 applicator) and enucleation with and without postoperative irradiation to the orbit; 1960 to 1979*]. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1984. **184**(1): p. 2-14.
47. Bornfeld, N., et al., [*Preoperative irradiation before enucleation in malignant melanoma of the uvea. Review of the literature and initial personal experiences*]. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1989. **194**(4): p. 252-60.
48. Augsburger, J.J., et al., *Matched group study of preenucleation radiotherapy versus enucleation alone for primary malignant*

- melanoma of the choroid and ciliary body*. Am J Clin Oncol, 1990. **13**(5): p. 382-7.
49. Wilson, R.S., *Ocular melanoma: surgical experience with "no touch" enucleation*. South Med J, 1983. **76**(2): p. 202-4.
50. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 260.
51. Moore, R.F., *Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds*. Brit. J. of Ophthalmology, 1930. **14**: p. 145 - 152.
52. Stallard, H.B., *Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid*. Br J Ophthalmol, 1966. **50**(3): p. 147-55.
53. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 262-263.
54. Schuler, A.O. and N. Bornfeld, [*Current therapy aspects of intraocular tumors*]. Ophthalmologie, 2000. **97**(3): p. 207-22.
55. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 278-280.
56. Damato, B., et al., *Intrascleral recurrence of uveal melanoma after transretinal "endoresection"*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(1): p. 114-5.

57. Riedel, K.G., et al., *Proton beam irradiation and hyperthermia. Effects on experimental choroidal melanoma*. Arch Ophthalmol, 1985. **103**(12): p. 1862-9.
58. Coley-Nauts, H., W. Swife, and B. Coley, *The treatment of malignant tumors by bacterial toxins as developed by the late William B. Coley reviewed in light of modern research*. Cancer Research, 1946. **6**: p. 205-216.
59. Lommatzsch, P.K., *Ophthalmologische Onkologie*. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 292-293.
60. Gruterich, M., et al., [*What is the value of transpupillary thermotherapy in treatment of flat posterior choroid melanomas? A systematic review of the literature*]. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1999. **215**(3): p. 147-51.
61. Meyer-Schwickerath, G. and N. Bornfeld, *Photokoagulation of choroidal melanomas - thirty years' experience*. In: *Intraocular Tumors. Fortschritte der Onkologie*. 1983, Berlin: Akademie Verlag.
62. Vogel, M.H., *Treatment of malignant choroidal melanomas with photocoagulation. Evaluation of 10-year follow-up data*. Am J Ophthalmol, 1972. **74**(1): p. 1-11.



63. De Laey, J.J., M. Hanssens, and S. Ryckaert, *Photocoagulation of malignant melanomas of the choroid, a reappraisal*. Bull Soc Belge Ophtalmol, 1986. **213**: p. 9-18.
64. Oosterhuis, J.A., et al., *Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(3): p. 315-21.
65. Oosterhuis, J.A., H.G. Journee-de Korver, and J.E. Keunen, *Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma*. Arch Ophthalmol, 1998. **116**(2): p. 157-62.
66. Journee-de Korver, J.G., *Transpupillary Thermotherapy - A new laser treatment of choroidal melanoma*. 1998, The Hague: Kugler Publications.
67. Stoffelns, B.M., et al., [*Prospective nonrandomised analysis of "Sandwich Therapy" for malignant melanoma of the choroid*]. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2002. **219**(4): p. 211-5.
68. Journee-de Korver, J.G., et al., *Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy*. Br J Ophthalmol, 1997. **81**(3): p. 234-9.
69. Keunen, J.E., J.G. Journee-de Korver, and J.A. Oosterhuis, *Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with or without brachytherapy: a dilemma*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(11): p. 1212-3.

70. Finger, P.T., et al., *Failure of transpupillary thermotherapy (TTT) for choroidal melanoma: two cases with histopathological correlation*. Br J Ophthalmol, 2000. **84**(9): p. 1075-6.
71. Rem, A.I., et al., *Transscleral thermotherapy: short- and long-term effects of transscleral conductive heating in rabbit eyes*. Arch Ophthalmol, 2003. **121**(4): p. 510-6.
72. Augsburger, J.J., et al., *Long-term survival in choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy*. Ophthalmology, 1998. **105**(9): p. 1670-8.
73. Robertson, D.M., *Changing concepts in the management of choroidal melanoma*. Am J Ophthalmol, 2003. **136**(1): p. 161-70.
74. Becker, J.C., et al., *Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2*. Br J Cancer, 2002. **87**(8): p. 840-5.
75. Egerer, G., et al., *Pilot study of hepatic intraarterial fotemustine chemotherapy for liver metastases from uveal melanoma: a single-center experience with seven patients*. Int J Clin Oncol, 2001. **6**(1): p. 25-8.
76. Pyrhonen, S., et al., *Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD), and human leukocyte*

- interferon for metastatic uveal melanoma*. *Cancer*, 2002. **95**(11): p. 2366-72.
77. Albert, D.M., A.S. Niffenegger, and J.K. Willson, *Treatment of metastatic uveal melanoma: review and recommendations*. *Surv Ophthalmol*, 1992. **36**(6): p. 429-38.
78. Bechrakis, N.E., et al., [*Choroid melanoma. Adjuvant therapy in high risk patients and new therapy approaches in the metastatic stage*]. *Ophthalmologe*, 2002. **99**(5): p. 333-7.
79. Robertson, D.M., H. Buettner, and S.R. Bennett, *Transpupillary thermotherapy as primary treatment for small choroidal melanomas*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1999. **97**: p. 407-27.
80. Godfrey, D.G., R.G. Waldron, and A. Capone, Jr., *Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma*. *Am J Ophthalmol*, 1999. **128**(1): p. 88-93.
81. Shields, C.L., et al., *Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases*. *Ophthalmology*, 1998. **105**(4): p. 581-90.
82. Shields, C.L., et al., *Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations*. *Ophthalmology*, 2002. **109**(2): p. 225-34.

83. Journee-de Korver, J.G. and J.E. Keunen, *Thermotherapy in the management of choroidal melanoma*. Prog Retin Eye Res, 2002. **21**(3): p. 303-17.
84. Bartlema, Y.M., et al., *Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years' experience*. Br J Ophthalmology, 2003. **87**: p. 1370-1373.
85. Shields, C.L., et al., *Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients*. Arch Ophthalmol, 2002. **120**(7): p. 933-40.
86. Lommatzsch, P.K., C. Werschnik, and E. Schuster, *Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000. **238**(2): p. 129-37.
87. Shields, C.L., et al., *Plaque Radiotherapy for Large Posterior Uveal Melanomas (>8mm thick) in 354 Consecutive Patients*. Ophthalmology, 2002. **109**: p. 1838-1849.
88. Karlsson, U.L., J.J. Augsburger, and J.A. Shields, *Recurrence of posterior uveal melanoma after Co-60 episcleral plaque therapy*. Ophthalmology, 1989. **96**: p. 382-388.

89. Vrabc, T.R., J.J. Augsburger, and J.W. Gamel, *Impact of local tumor relapse on patient survival after cobalt 60 plaque radiotherapy*. Ophthalmology, 1991. **98**: p. 984-988.
90. Char, D.H., J.M. Quivey, and J.R. Castro, *Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma: a prospective, randomized, dynamically balanced trial*. Ophthalmology, 1993. **106**: p. 1579-1587.

## **7 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. med. K.M. Kreusel für seine Anteilnahme an dieser Arbeit, seine wertvollen Ratschläge und ganz besonders für seine verständnisvolle wissenschaftliche Betreuung bedanken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. M.H. Foerster für die Möglichkeit während meiner Studienzeit an seiner Klinik tätig zu werden und schließlich dort zu promovieren, sowie allen Mitarbeitern der Augenklinik des Campus Benjamin Franklin, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Dieser Dank gilt gleichermaßen Herrn Prof. Dr. rer. nat. P. Martus für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials sowie Frau Dipl.-Ing. Nora Schindler für die Hilfestellung bei der Gestaltung dieser Arbeit.

Schließlich danke ich meiner Familie für die liebevolle Unterstützung während meines Studiums und der Erstellung dieser Arbeit.

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Juliane Riese, die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Kombinierte Transpupilläre Thermotheapie und Ruthenium-106-Brachytherapie großer Aderhautmelanome – eine vergleichende Studie“ selbständig und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter erstellt habe. Es wurden keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt.