

**Medizinische Fakultät
der
Universität Essen**

**Aus dem Zentrum für Augenheilkunde
Abteilung für Erkrankungen des hinteren Augenabschnittes**

und

**der Augenklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
Universitätsklinikum Benjamin Franklin**

DIE BULBUSERHALTENDE THERAPIE DES ADERHAUTMELANOMS

Eine retrospektive Matched Pairs Vergleichsstudie:

Ruthenium-106/Rhodium-106 Brachytherapie

versus

Protonentherapie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Essen

vorgelegt von: Tamara Irina Tiburtius

aus: Berlin

2002

Dekan: Univ. - Prof. Dr. med. H. Grosse-Wilde
1. Gutachter: Univ. - Prof. Dr. med. N. Bornfeld
2. Gutachter: Prof. Dr. med. W.Sauerwein

Tag der mündlichen Prüfung: 10.September 2003

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
2. Das Krankheitsbild	7
2.1. Epidemiologie und Ätiologie.....	7
2.2. Histopathologie.....	9
2.3. Symptomatik.....	10
2.3.1. Klinisch-pathologische Veränderungen	11
2.4. Differentialdiagnosen.....	12
2.5. Diagnostik.....	13
3. Patientengut und Methodik.....	17
3.1. Patientenkollektiv	17
3.2. Strahlentherapie	24
3.2.1. Brachytherapie	24
3.2.2. Protonentherapie.....	26
3.3. Methodik der Promotionsarbeit	28
3.4. Tumordatei.....	29
4. Ergebnisse.....	31
4.1. Tumorzerstörung.....	31
4.2. Tumorwachstum	33
4.3. Melanommetastasierung	35
4.4. Tod	35
4.5. Sekundärenukleation.....	36
4.6. Strahlenretinopathie und radiogene Optikusneuropathie	37
4.7. Radiogene Katarakt.....	39
4.8. Rubeosis iridis, Vorderabschnittskomplikationen, Sicca-Syndrom	42
4.9. Neovaskuläres Glaukom	44
4.10. Erblindung.....	44
4.11. Verlust der Lesefähigkeit (Visusabfall auf $\leq 0,4$)	46
4.12. Untersuchung des Visusverlaufes und des Tumorprominenzverlaufes	47
4.12.1. Visus.....	47
4.12.2. Tumorregression.....	53
4.13. Zweittherapie	55
5. Diskussion der Ergebnisse	58

5.1.	Vor- und Nachteile der Ruthenium-106- und der Protonenbestrahlung	58
5.2.	Studiendesign	60
5.3.	Vergleich der Überlebens-, Rezidiv-, Eukleations-, sowie Metastasierungsraten beider Therapieverfahren in der Literatur	62
5.3.1.	Vergleich der Überlebens-, Rezidiv-, Eukleations-, sowie Metastasierungsrate nach Rutheniumbestrahlung in der Literatur	62
5.3.2.	Vergleich der Überlebens-, Rezidiv-, Eukleations-, sowie Metastasierungsrate nach Protonenbestrahlung in der Literatur	66
5.4.	Strahlenkomplikationen bei Brachy- und Teletherapie	72
5.4.1.	Strahlenkomplikationen beider Therapieverfahren im Vergleich in der Literatur	73
5.5.	Visusergebnisse nach Ruthenium-, bzw. Protonentherapie im Vergleich in der Literatur	80
6.	Beurteilung der Ergebnisse	85
7.	Zusammenfassung	88
8.	Literaturverzeichnis	89
9.	Danksagung	95
10.	Lebenslauf	96

1. Einleitung

Das maligne Aderhautmelanom der Uvea ist der häufigste intraokulare Tumor im Erwachsenenalter. Primäre maligne Tumore von Auge und Orbita sind selten. Ihre Behandlung setzt besondere Kenntnisse der anatomischen Verhältnisse, spezielle, meist sehr aufwendige Bestrahlungstechniken und eine gute Zusammenarbeit zwischen den beteiligten klinischen Disziplinen voraus. Der extreme Verlust der Lebensqualität, den eine Erblindung bedeutet, aber auch ihre ökonomischen Auswirkungen unter volkswirtschaftlichen Aspekten erfordern und erlauben größte Anstrengungen im Hinblick auf eine funktionserhaltende Therapie, sofern dies unter onkologischen Aspekten möglich erscheint. Die dafür notwendigen technischen Voraussetzungen einerseits und die Seltenheit andererseits, zwingen dazu die Behandlung von Augentumoren auf wenige hochspezialisierte Zentren zu konzentrieren.

Das Ziel einer lokalen Tumorheilung lässt sich sowohl durch eine Enukleation des Auges, als auch durch organerhaltende Verfahren, die potentiell auch funktionserhaltend sind, erreichen. Bei einem situationsgerechten Vorgehen, Beherrschung der eingesetzten Verfahren und sorgfältiger Kontrolle des Therapieeffektes, sind die Langzeitergebnisse quoad vitam nicht von der lokalen Primärtherapie abhängig, das heißt, es bestehen keine Unterschiede der Überlebensraten nach Enukleation und organerhaltender Therapie. Diese Erkenntnis und das Ziel des Visuserhaltes stellen die Basis für die Entwicklung von bulbuserhaltenden strahlentherapeutischen Methoden dar.

Eine Strahlentherapie des Aderhautmelanoms ist aber grundsätzlich nur dann sinnvoll, wenn es gelingt, die notwendige hohe Strahlendosis am Tumor zu applizieren und gleichzeitig die anderen Augenabschnitte zu schonen. (Sauerwein and Zehetmayer 1999 und Sauerwein and Sack 1996)⁵⁹ und ⁵⁸.

Bei mittelgroßen Aderhautmelanomen besteht immer noch keine Übereinstimmung, welche Strahlentherapie die Therapie der ersten Wahl ist. Es existieren zwei Techniken, die bei nahezu ähnlichen Voraussetzungen angewandt werden. Die eine Therapieform, die Brachytherapie mittels Ruthenium-106, ist die Strahlentherapie aus der Nähe und die zweite Therapiemöglichkeit ist die externe Bestrahlung aus der Ferne (Teletherapie) mit schnellen geladenen Teilchen (Protonen). Beide Therapien für sich gesehen bieten eine Reihe von

unterschiedlichen Vorteilen, weshalb man heutzutage zögert, sich auf eine Therapieart zu einigen.

Unsere Studie soll mittels Bildung von zwei Patientengruppen, die unterschiedlich behandelt wurden, sich jedoch in wichtigen prognostischen Faktoren gleichen, zeigen, ob sich bei mittelgroßen, papillennahen Aderhautmelanomen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich Mortalität, radiogener Komplikationen, Visusabfall und Tumorregression ergeben.

2. Das Krankheitsbild

2.1. Epidemiologie und Ätiologie

Das maligne Aderhautmelanom der Uvea ist der häufigste intraokulare Tumor im Erwachsenenalter und das häufigste Melanom, das nicht von der Haut ausgeht. Das maligne Melanom tritt fast immer unilateral auf, ohne Seitenpräferenz. Obwohl es sich gewöhnlich um einen solitären Tumor handelt, kann das maligne Melanom auch gelegentlich multizentrisch auftreten (Volcker and Naumann 1978)⁷⁷ oder, wenn auch sehr selten, bilateral vorkommen (Seregard et al. 1988)⁶⁸.

Trotz unterschiedlicher Schätzungen der Inzidenz im Laufe der Jahre, spricht man heute von einer Inzidenz von 6 Fällen pro 1 Mio. Einwohner in Westeuropa und den Vereinigten Staaten (Seddon et al. 1989)⁶⁶. Die meisten Uveamelanome werden nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert. Sehr selten treten sie bei Kindern auf, dann mit gleich guter, bzw. etwas besserer Prognose (Leonard et al. 1975)³⁸ und (Shields et al. 1991)⁷⁰. Desweiteren kommen diese malignen Melanome auch viel seltener in der schwarzen Bevölkerung, sowie bei Asiaten vor (Zimmerman 1988)¹⁷³. Das Geschlecht scheint nur in jüngeren Jahren (20-39 Jahre) eine Rolle zu spielen, denn dann treten diese Malignome häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Egan et al. 1988)²⁰.

Zur Zeit gibt es noch keine sichere Erklärung zur Entstehungsursache des Uveamelanoms. Es existieren aber einige Risikofaktoren, welche ein Melanom entstehen lassen können.

Hierunter fallen:

a) *Uveale Nävi*

Sie sind wahrscheinlich die häufigsten benignen intraokularen Tumore und bestehen aus atypischen Melanozyten. Für die Umwandlung vom Nävus in ein malignes Melanom spricht das häufige Nebeneinander von Nävi und Melanom, die häufige Lage im hinteren Augenabschnitt, und das teilweise Vorliegen von Nävuszellen innerhalb eines malignen Melanoms. Butler et al. konnten außerdem zeigen, daß es bei großen Nävi, die eine exsudative Ablatio und Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit hervorrufen oder bei Nävi mit großen Gebieten schlecht abgegrenztem, dem Tumor aufliegendem orangen Pigment (entspricht dem klinischen Befund; histologisch ist dies eine Anhäufung von Makrophagen, welche in Höhe des durchbrochenen retinalen Pigmentepithels liegt und Lipofuszingranula

enthält), weitaus häufiger zu einer Transformation kommt als bei kleinen Nävi ohne Begleitreaktion (Butler et al. 1994)¹¹.

b) *Kongenitale okuläre Melanozytose*

Sowohl die alleinige okuläre Melanozytose, wie auch die okulodermale Form (= Nävus v. Ota) prädisponieren in Gebieten mit Hyperpigmentation zum malignen Melanom (Gonder et al. 1982)²⁸. Nik et al. haben außerdem in diesem Fall ein häufigeres Auftreten bei Menschen afrikanischer Herkunft erkennen können (Nik et al. 1982)⁴⁹.

c) *Dysplastisches Nävuszellnävus-Syndrom (DNS)*

Hierunter versteht man eine, meist auf Grundlage einer offenbar genetischen Disposition entstandenen, Anhäufung von dysplastischen Nävuszellnävus der Haut. McCarthy et al. konnten bei Patienten mit DNS ein erhöhtes Risiko, ein Uveamelanom zu entwickeln, finden (McCarthy et al. 1993)⁴².

d) *Neurofibromatose (v. Recklinghausen)*

Bei dieser kongenitalen neuroektodermalen Erkrankung handelt es sich um eine Phakomatose. Da die Mehrzahl der Hamartome, die bei dieser Krankheit vorkommen, der Neuralleiste entstammen, beinhalten sie Meningeome, Schwannome, Nävi und Melanome. Am Auge treten häufig Irishamartome, die sogenannten Lisch-Knötchen, auf. Histologisch stellen sie fokale Anhäufungen von Melanozyten und Gliazellen dar. Diese glialen melanozytären Hamartome zeigen starke Ähnlichkeit mit Irisnävus. Man vermutet, daß der Grund der erhöhten Inzidenz für ein malignes Melanom bei der vermehrten Anzahl an uvealen Nävi liegen könnte, die sich dann später in ein Melanom umwandeln könnten. Die häufigsten Melanome findet man hier in der Iris (Wiznia et al. 1978)⁸⁰.

e) *Genetische Veränderungen*

Eine hereditäre Entstehung ähnlich wie beim Retinoblastom ist nicht bekannt; eine familiäre Häufung wurde jedoch in einzelnen Familien beobachtet (Canning and Hungerford 1988)¹³ und (Broadway et al. 1991)⁷. Hinsichtlich der Chromosomenanalyse von Melanomzellen ergab eine Studie einen Allelverlust auf Chromosom 2 (Mukai and Dryja 1986)⁴⁸, eine andere fand eine Trisomie des langen Arms von Chromosom 6 (Griffin et al. 1988)³¹, und eine weitere konnte eine Verbindung zu einer Mutation des p53 Gens herstellen (Tobal et al. 1992)⁷⁶. Neuere Studien zeigen ein sehr häufiges Vorkommen von einer Trisomie 8, sowie einer Monosomie 3 (Prescher et al. 1992)⁵⁷, wobei gleichzeitig eine schlechte Prognose bestehen soll, da häufiger Metastasierung auftreten soll (Prescher et al. 1996)⁵⁶.

f) *UV-Licht*

Die Meinungen hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen Melanom und Sonnenlicht divergieren. Egan et al. haben gezeigt, daß Irismelanome häufiger bei heller Iris und im unteren Teil der Iris vorkommen, da hier mehr Licht, als im vom Oberlid geschützten Teil der Iris, durchtreten soll (Egan et al. 1988)²⁰. Andere Autoren konnten eine solche Korrelation nicht herstellen (Schwartz SM et al. 1988⁶⁴ und Schwartz LH et al 1997⁶³).

g) *Weitere Hypothesen* behandeln Proto-Onkogenaktivierung zu Onkogenen durch Mutation, sowie durch Mutation in Tumorsuppressorgenen (Bishop 1991)⁵, Viren u.ä., welche zur Entstehung eines malignen Melanoms führen könnten (Albert and Rabson 1972)¹.

2.2. Histopathologie

Das intraokulare maligne Melanom wird zu den melanozytären uvealen Läsionen gerechnet (Shields 1992)⁷³. Da sich Uveamelanome abhängig von ihrer anatomischen Lage unterschiedlich verhalten, unterteilt man sie in zwei Gruppen. Man unterscheidet die Gruppe der Irismelanome von der des Ziliarkörpers und der Chorioidea. Im Auge existieren drei Melanozytengruppen. Hierunter fallen die Zellen des Pigmentepithels, die konjunktivalen und uvealen Melanozyten. Melanozyten der Konjunktiva und der Uvea werden heute als Ursprungszellen der Bindehaut, bzw. des Uveamelanoms, angesehen. Sie produzieren und enthalten Melanin, sind dendritisch geformt, unterschiedlich pigmentiert und verteilen sich im Irisstroma, im Ziliarkörper, sowie der Chorioidea. Die Melanozyten stammen von der Neuralleiste ab und wandern dann während der embryonalen Entwicklung in die Uvea.

Nach Callender existieren 6 histologisch klassifizierte Gruppen. Diese wären: Spindelzell A-, Spindelzell B-, faszikuläre-, epitheloidzellige-, gemischtzellige- und nekrotische Melanome (Callender 1931)¹². Diese Klassifikation mußte später noch einmal geändert werden, da reine Spindelzell A- Melanome nicht bösartig sind. McLean fand zum einen eine Überlebensrate von 100% innerhalb von 15 Jahren bei diesem Melanomtyp, zum anderen keine Metastasierung (McLean et al. 1978)⁴⁵. Aufgrund dieses Ergebnisses wurden reine Spindel A-Melanome nun zu den benignen Nävi gezählt und eine Mischung aus A -und B- Zellen wurde als einheitliche Gruppe der spindelzelligen Tumore zusammengefaßt. Es gab weiterhin die Gruppe der faszikulären Melanome, die neue Gruppe der Intermediärmelanome, bzw. kl. Epitheloidzellmelanome und die Gemischtzellmelanome. Diese Einteilung ist prognostisch wichtig, denn McLean et al. fanden bei Spindelzellnävi eine Mortalität von 0%, in der Spindelzell-Gruppe von fast 15%, in der Mischzell-Gruppe nahezu von 50% und in der Epitheloidzell-Gruppe von fast 70% (McLean et al. 1983)⁴⁴. Später reduzierte sich diese

Einteilung nocheinmal auf 4 Gruppen mit jeweiligen Untergruppen durch die WHO unter Mithilfe von Zimmermann in folgender Form (Zimmerman 1988)⁸¹: Spindelzelltypen A bzw. B (>75% Anteil an A oder B), Epitheloidzellige (>75% Anteil), Gemischtzellige mit jeweiliger Dominanz (<75%) an Spindelzellen oder Epitheloidzellen oder gleiche Anzahl beider Typen und nicht klassifizierbare melanozytäre Tumore.

McLean et al. fanden als die vier wichtigsten prognostischen Faktoren, Zelltyp, größter skleraler Tumordurchmesser, sklerale Ausdehnung des Tumors und mitotische Aktivität (McLean et al. 1977)⁴³. Westerveld-Brandon und Zeeman fanden zusätzlich noch als prognostisch entscheidende Faktoren, das Patientenalter, die Tumorage, bzw. Lage des vorderen Tumoranteils, Tumorrhöhe, Integrität der Bruch'schen Membran und Pigmentation (Westerveld-Brandon und Zeeman 1957)⁷⁸.

Da die Aderhaut keine Lymphgefäße besitzt, metastasiert das Melanom ausschließlich hämatogen. Hierbei steht an allererster Stelle als Metastasierungsort die Leber. Jensen fand in 99% seines Kollektives eine Lebermetastasierung, in 34% Lungenmetastasen, bei 23% Metastasen im Gastro-Intestinal-Trakt und im Perikard (Jensen 1963)³⁶. Irismelanome metastasieren seltener als Chorioidea- und Ziliarkörpermelanome. Die Inzidenz von Metastasen bei Irismelanomen liegt nach Geisse und Robertson bei unter 3% (Geisse and Robertson 1985)²⁷.

2.3. Symptomatik

Die Melanome der Iris werden gegen Melanome der Chorioidea und des Ziliarkörpers abgegrenzt. Beide Gruppen unterscheiden sich bezüglich klinischer Symptomatik, Größe zur Zeit der Diagnose und der hauptsächlich auftretenden histologischen Befunde. Irismelanome sind generell gutartiger als die des hinteren Augenabschnittes (Shields and Young 1980)⁷⁴. Im folgenden wird nur auf die Chorioideamelanome des hinteren Augenabschnittes eingegangen. Zu den häufigsten Symptomen zählen: Verschwommenes Sehen und Gesichtsfeldverlust. Einige Patienten bekommen Symptome, die denen einer rhegmatogenen Ablatio gleichen, wie Photopsien (= Lichtblitze), Gesichtsfeldausfälle oder Sehen von einem Schwarm schwarzer Schwebeteilchen (= Mouches volantes). Wird ein subfoveales Gebiet vom Tumor oder auch von subretinaler Flüssigkeit einbezogen, so kommt es zu einem Sehverlust. Je zentraler der Tumor liegt, desto eher wird er durch akute Sehstörungen bemerkt. Schmerz tritt erst auf, wenn ein großer Tumor zum Sekundärglaukom geführt hat oder der Tumor nekrotisch

geworden ist. Der Schmerz kommt dann durch Reizung von langen hinteren Ziliarnerven zustande.

2.3.1. Klinisch-pathologische Veränderungen

Insgesamt muß betont werden, dass maligne Melanome am hinteren Pol unbehandelt zu einem massiven Funktionsverlust führen können und aus diesem Grunde möglichst früh erkannt und behandelt werden müssen.

Kleine Chorioideamelanome sehen meist diskusförmig oder kugelig knötchenförmig aus. Sie sind scharf begrenzt und es ist eine pigmentierte Verdickung der Chorioidea sichtbar. Wachsen diese Melanome weiter, dann durchbrechen sie häufig die elastische und relativ feste Bruch'sche Membran. Dann zeigen sie sich pilz- oder kragenknopfförmig. Bei gleichzeitigem Durchbruch chorioidaler Gefäße zeigt sich auf der Tumoroberfläche eine Neovaskularisationsmembran. Durchbricht ein amelanotisches Melanom die Bruch'sche Membran, so geben gestaute Blutgefäße innerhalb der Tumorkuppel dem Melanom ein angiomatöses Erscheinungsbild. Ein Chorioideamelanom kann alle Pigmentierungsgrade aufweisen. Weiterhin kann das Melanom auch mehrknotig sein (Shields et al. 1976)⁷². Frühe tumorbedingte Atrophie des RPE erklärt das mottenfraßähnliche Erscheinungsbild des Chorioideamelanoms. Auf Höhe des RPE sieht man oft Drusen. Diese entstehen durch Akkumulation von Stoffwechselprodukten und abgestorbenen Photorezeptoren. Durch die Drusen kommt es im Verlauf zu weiterer Destruktion und Verdünnung des RPE, sowie zu Funktionsbeeinträchtigung der benachbarten Photorezeptoren. Eine abgrenzbare Abhebung des RPE kann über den Melanomen auftreten. Weiterhin kann es unter dem RPE zu chorioidalen Neovaskularisationsmembranen kommen, die dann über dem Tumor liegen. Diese können zu Hämorrhagie, Exsudaten und fibrösen Gewebeplaques führen, die denen einer altersbedingten Makuladegeneration ähneln.

Chorioideamelanome können eine Degeneration und ein Verschwinden der über ihnen liegenden Photorezeptoren hervorrufen. Dies erklärt das frühe Auftreten von Skotomen. Ursache hierfür ist eine Umverteilung der Nährstoffe aus der Choriokapillaris, die normalerweise in Richtung Photorezeptoren transportiert werden, nun in Richtung des Aderhautmelanoms. Eine weitere Reaktion ist eine zystoide Retinadegeneration. Diese zeigt sich als klarer, honigwabenartiger Hohlraum in der äußeren plexiformen Schicht, direkt über dem Tumor. Diese Hohlräume entstehen durch eine Minderversorgung der Netzhaut. Der Ausfall der neuralen und glialen Überbleibsel innerhalb der Netzhautdegeneration kann zu

einer Retinoschisis (= Netzhautspaltung) führen. Tritt eine Veränderung der Permeabilität perifoveolarer Gefäße auf, so kann es zu einem zystoiden Makulaödem kommen. Als typisches Symptom entwickelt sich sehr häufig eine exsudative Ablatio. Diese ist bedingt durch Flüssigkeitsaustritt aus Aderhautgefäßen, welcher dann durch das geschädigte Pigmentepithel unter die Netzhaut tritt und diese abhebt. Bricht ein Melanom durch die sensorische Netzhaut, so erkennt man ein verdicktes Gebiet und unscharf erkennbare retinale Gefäße. Teilweise kommt es auch zu einer Anastomosierung zwischen Melanomgefäßen und einer großen retinalen Vene.

Chorioideamelanome können eine Glaskörperblutung oder eine Aussaat von Tumorzellen oder pigmentbeladenen Makrophagen in den Glaskörperaum hervorrufen. Die Blutung entsteht durch Ruptur retinaler Gefäße oder durch Tumornekrose. Freigewordene Pigmentzellen können sich auch auf der Netzhautoberfläche auflagern und eine Retinitis pigmentosa vortäuschen.

Uveamelanome können die Sklera infiltrieren. Durchbricht ein Chorioideamelanom die Sklera, so breitet es sich in der Orbita aus.

Ein Melanom kann eine pflastersteinartige Degeneration der Chorioidea hervorrufen. Diese besteht aus vielen gut abgrenzbaren kleinen Foki, die direkt neben dem Tumor liegen (Brown and Shields 1983)⁸. Die Degeneration ist Folge von verminderter chorioidalen Blutversorgung im Quadranten des Tumors.

Große Melanome können eine hintere subkapsuläre Katarakt hervorrufen, besonders bei länger bestehender Sekundärablatio. Ein fortgeschrittener Tumor kann zu einer maturen Katarakt führen.

Ein Melanom, welches eine totale Ablatio hervorruft, kann sekundär zu Neovaskularisationen der Iris (Rubeosis) und damit zu einer Verlegung des Kammerwinkels führen. Ein Grund dafür ist die Freisetzung eines ischämiebedingten, vasoproliferativen Wachstumsfaktors. Eine weitere Ursache ist eine Subluxation der Linse, die wiederum zu einem Winkelblock führen kann.

2.4. Differentialdiagnosen

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen bei der Diagnose eines malignen Aderhautmelanoms zählen *chorioidale Nävi*. Diese unterscheiden sich von Melanomen durch ihre meist geringere Höhe und ihre flache Erhebung an den Rändern, im Gegensatz zum abrupten Anstieg bei einem Melanom. Nävi zeigen weiterhin nur diskrete Veränderungen des

retinalen Pigmentepithels. Tritt oranges Pigment bei Nävi auf, so ist es scharf begrenzt, im Gegensatz zum schlecht abgrenzbaren orangen Pigment beim Aderhautmelanom. Ein weiterer Unterschied ist das fehlende Wachstum von Nävi im klinischen Verlauf. Weitere Tumore, die in die Differentialdiagnose miteinbezogen werden sollten, sind Hämangiome, Metastasen, Osteome, Melanozytome des N. Optikus, Schwannome und Leiomyome. Unter den Veränderungen des ziliaren und retinalen Pigmentepithels sind zu nennen: kongenitale RPE-Hypertrophie, reaktive RPE-Hyperplasie, Hamartome des RPE und der sensorischen Retina, Adenome und Adeno-Karzinome des RPE und Tumore des nichtpigmentierten Ziliarkörperepithels.

Unter die Differentialdiagnose der hämorrhagischen Gefäßerkrankung fällt die altersbedingte chorioidale Neovaskularisation im Gebiet der Makula. Durch subretinale Blutungen entsteht der Aspekt eines Pseudotumors der Makula, der auch als Makuladegeneration Junius-Kuhnt beschrieben wird. Als weitere Differentialdiagnosen gelten die altersbedingte extramakuläre Degeneration, d.h. die sogenannte periphere exsudative hämorrhagische Chorioretinopathie, die hämorrhagische Abhebung des RPE und die Abhebung der sensorischen Retina.

Differentialdiagnostisch seien weiterhin Entzündungen erwähnt. Eine posteriore Skleritis kann ein amelanotisches Melanom vortäuschen. Hierbei treten jedoch auch Zeichen einer Entzündung auf und die Skleritis zeigt sich in der gleichen Farbe wie die Chorioidea und spricht außerdem auf Kortison an. Eine andere entzündliche Läsion ist das chorioidale Granulom, das im Rahmen einer Tuberkulose, einer Syphilis, einer Sarkoidose, posttraumatisch oder auch idiopathisch auftreten kann.

Zu den zystischen Läsionen, die einem Aderhautmelanom ähneln, zählt die degenerative Retinoschisis und iridoziliare Zysten. Die Retinoschisis unterscheidet sich vom Melanom durch Bilateralität, Symmetrie und der meist temporal unteren Lage. Eine chorioidale Ablösung, sowie eine rhegmatogene Ablatio, ähneln zwar einem Uveamelanom, jedoch ist eine chorioidale Ablatio durch Trauma oder operativem Eingriff am Auge bedingt, die in Hypotonie erfolgte oder nach Katarakt-, bzw. Glaukomoperation entstanden ist. Eine rhegmatogene Ablatio setzt ein Netzhautforamen voraus.

2.5. Diagnostik

Die Diagnose eines malignen Melanoms der Uvea (Aderhaut) basiert auf klinischen und nichtinvasiven Methoden. Obwohl man meistens keine Probiopsie des Tumors entnimmt, liegt die Rate der falschdiagnostizierten nichtmelanotischen Läsionen bei unter 10 % (Char

and Miller 1995)¹⁶. Maligne Uveamelanome zeigen klinisch charakteristische Erscheinungsbilder. Eine korrekte Diagnose kann gewöhnlich durch ausführliche Anamnese und durch eine klinische Augenuntersuchung gestellt werden (Shields 1992)⁷³.

Grundsätzlich wird zunächst mit der Untersuchung des äußeren Auges auf extraokulares Wachstum begonnen.

Nachfolgend erfolgt die Spaltlampenuntersuchung beider Augen mit einer +75dpt Linse im umgekehrten Bild.

Die binokulare indirekte Ophthalmoskopie ist die wichtigste Methode um ein malignes Melanom zu finden, da sich der Untersucher hierbei einen großen Überblick über den hinteren Augenabschnitt verschaffen kann.

Die Gonioskopie (= Spiegelung des Kammerwinkels) nach Goldmann mittels eines 3-Spiegelkontaktglases erlaubt die Beurteilung einer Tumordinfiltration des Ziliarkörper und des Kammerwinkels.

Die Voraussetzung für eine Diaphanoskopie – Transillumination ist die Erkenntnis, daß pigmentierte Tumore und subretinales Blut Lichtdurchtritt (Transmission) durch das Auge behindern, und einen Schatten erzeugen, wohingegen nichtpigmentierte Veränderungen und seröse Flüssigkeit, wie bei der exsudativen Netzhautablösung, Licht normal durchstrahlen lassen, d.h. transluzent sind. Eine Kaltlichtquelle wird auf die Bindehaut plaziert und, die durch Transillumination erzeugten Lichteffekte über normaler Sklera und über dem Sitz der Läsion verglichen.

Die Fundusphotographie dient weniger zur Diagnosefindung, sondern ist ein wichtiges Mittel zur Dokumentation im Verlauf. Die sogenannte Weitwinkel-Fundusphotographie kann bis zu 148 Grad des Fundus abbilden. Ansonsten werden meist 45, bzw. 60 Grad des Fundus aufgenommen.

Die Fluoreszenzangiographie ist ein in den 60er Jahren entwickelte Verfahren, welches ein malignes Melanom von einem Pseudotumor unterscheiden kann (Federman 1976)²³. 5ml einer 10%igen Fluoreszeinlösung werden dem Patienten intravenös gespritzt und es können nun die zeitlich unterschiedlichen Phasen, in denen sich das Fluoreszein in den jeweiligen Gefäßabschnitten befindet, mittels einer Funduskamera mit Spezialfiltern festgehalten werden (Shields 1992)⁷³. Ein Nachteil der Fluoreszenzangiographie ist die begrenzte Aussagekraft bezüglich des chorioidalen Kreislaufes.

Aus diesem Grund wird zur Zeit geprüft, ob die Indocyanin-Grün-Angiographie (ICG) eine bessere Darstellung bietet. Anders als Natriumfluoreszein absorbiert und fluoresziert

Indocyanin-Grün im langwelligen Spektralbereich am Übergang zu Infrarot. Aufgrund dieser Eigenschaft weist der Farbstoff eine erhöhte Aderhautfluoreszenz durch darunterliegende Melanin- und Xanthophyllpigmentschichten auf. Außerdem führt, im Vergleich zu Fluorescein, die hohe Proteinbindung der ICG-Moleküle im Aderhautbereich zu einer besseren Retention der Farbstoffmoleküle.

Weitere diagnostische Hilfe erbringt der Ultraschall. Dieses Verfahren wurde erstmals von Mundt und Hughes 1956 veröffentlicht (Shields 1989)⁷¹. Es kann, besonders bei getrübbten Medien und somit fehlendem Funduseinblick, helfen, Tumore von anderen Läsionen zu unterscheiden. Der Frequenzbereich des Verfahrens liegt bei 8-10Mhz (Kretz-A-Scan Einheit 8Mhz, B-Bild Einheit 10Mhz). Hochfrequente Schallwellen erzeugen Echos, wenn sie auf akustisch unterschiedliche Oberflächen stoßen.

Das lineare, eindimensionale Zeitamplitudenecho, in A-Scan (=Amplitude) Technik, liefert wichtige Informationen über die innere Reflektivität des Tumors und spontanen vaskulären Bewegungen innerhalb des Tumors, zu sehen als schwirrende Zackenkomplexe bzw. sogenanntes „Gefäßschwirren“. Ein Melanom läßt einen sonst nicht vorhandenen hohen initialen Peak erkennen, da dort zwei unterschiedliche Medien mit verschiedener Impedanz aneinandergrenzen. Im Inneren des Tumors zeigt sich typischerweise eine niedrige bis mittlere Reflektivität mit abnehmender Amplitude, und an der Basis der Läsion ist nochmals ein prominentes Echo zu erkennen, welches den Übergang zur Sklera kenntlich macht (Ossoinig and Blodi 1974)⁵⁰.

Das B-Scan (= Brightness) Bild, als intensitätsmodulierte Darstellung, liefert rechnergestützt ein zweidimensionales Schnittbild des Auges. Das laterale Auflösungsvermögen von Strukturen ist auf etwa 2mm und die Tiefenauflösung auf etwa 0,3mm begrenzt. Bei höheren Ultraschallfrequenzen nehmen Tiefenschärfe und Auflösung zu. Dennoch erhält man wichtige Informationen über Topographie und Größe des Tumors (Fahah et al. 1984)²².

Neuere Verfahren, wie die optische Kohärenztomographie (OCT) befinden sich zwar noch im Entwicklungsprozeß, zeigen aber eine erheblich höhere räumliche Auflösung. Die OCT hat eine axiale Auflösung von etwa 10µm, wohingegen die konventionelle Ultraschalluntersuchung eine räumliche Auflösung von 150µm zeigt. Die OCT liefert die feinsten verfügbaren Bilder der Netzhautarchitektur. Das physikalische Grundprinzip der OCT besteht in der Kohärenzinterferometrie. Bei dieser Technik werden Entfernungen und Größenverhältnisse von verschiedenen Strukturen im Auge ermittelt. Die Echozeit wird gemessen, welche Licht benötigt, das von verschiedenen Strukturen mit axialem Abstand

reflektiert wird. Durch sukzessive Bildermittlung mit unterschiedlichem axialen Abstand entstehen Tomographie-, bzw. Querschnittsbilder der Gewebe. Die optische Darstellung erfolgt in Falschfarben, um die Differenzierung verschiedener Strukturen zu erleichtern. Helle Farben stellen Gewebe mit hoher relativer optischer Reflektivität dar, und vice versa.

Die Computertomographie, von Hounsfield 1967 entwickelt, misst die Absorption von Röntgenstrahlen (Augsburger et al. 1987)³. Diese Methode ist nur hilfreich, extraokulares Wachstum aufzudecken, sowie bei der Metastasensuche (meist in der Leber) zu helfen (Peyster et al. 1985)⁵².

Bei der Kernspintomographie (Nukleare-Magnet-Resonanz-Tomographie=NMR) wird der Patient in ein starkes Magnetfeld gebracht und mit elektromagnetischen Wellen geeigneter Frequenz bestrahlt. Auf die Diagnostik des malignen Aderhautmelanoms bezogen, bietet dieses Verfahren eine axiale, coronale und sagittale Abbildung des Bulbus mit angrenzenden Strukturen. Man erhält -ohne Strahlenbelastung des Patienten- verlässliche Angaben über Größe und Ausdehnung des intra- und extraoculären Tumors (Peyster et al.1988)⁵³. Es kann im NMR zwischen subretinaler Flüssigkeit oder subretinaler Blutung im Vergleich zu einem Aderhauttumor zuverlässig differenziert werden.

Weitere nicht routinemäßigen Verfahren, um die Diagnose eines Aderhautmelanoms zu verifizieren, sind die intraokulare Biopsie mittels Feinnadelaspirationsbiopsie oder inzisionaler Biopsie oder immunologische Verfahren, die zur Zeit noch als experimentell anzusehen sind. (Donoso et al. 1986)¹⁹.

3. Patientengut und Methodik

3.1. Patientenkollektiv

Die Studie basiert auf einem Patientenkollektiv von insgesamt 1479 Patienten, die ein Aderhautmelanom aufwiesen und zum einen im Universitätsklinikum Essen, zum anderen im Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin behandelt wurden. Von diesen wurden 1375 Patienten mit einem Ruthenium-Applikator und 104 Patienten mittels der Protonen-Teletherapie bestrahlt. Trotz teilweise unterschiedlicher Vorbereitung der Protonenpatienten auf die Bestrahlung in Essen und Berlin, welche in dieser Studie nicht untersucht wurde, werden die Protonenpatienten als einheitliches Kollektiv gesehen.

Aus der Gruppe der Ruthenium- und Protonenpatienten wurden nun mittels des „Matched pair“-Verfahrens statistische Zwillinge gebildet. Es wurde versucht, möglichst einheitliche Patientengruppen zu bilden, das heißt, Patienten, die unterschiedlich behandelt wurden, sich aber in einigen wichtigen Merkmalen glichen, so daß ein Vergleich, auch retrospektiv nichtrandomisiert, untereinander möglich ist und keine Unterschiede in der Zusammensetzung der Vergleichsgruppen auftreten.

Diese Kriterien waren

- die Tumorgröße in mm \pm 20% Abweichung (gemessen als Prominenz im Ultraschall)
- die Tumurlage, in gleicher Zone (Entfernung des zentralen Tumorrandes zur Papille: 0°-10°, 10°-20°, 20°-30°, 30°-45°, 45°-60°, 60°-90°, 90°-Ora, Ziliarkörper)
- das Lebensalter \pm 10 Jahre Abweichung
- der Visus des Patienten \pm 25% Abweichung.

Diese Kriterien wurden gewählt, da Studien gezeigt haben, daß die ersten drei Kriterien, also Tumorgröße, Tumurlage und Patientenalter, prognostische Faktoren für die melanomspezifische Mortalität sind (Augsburger et al. 1990)², und der Visus als viertes Kriterium einen wichtigen Parameter für den späteren Behandlungsverlauf darstellt.

Einschlußkriterien in unsere zwei Patientengruppen waren:

- Klinisch gesicherte Diagnose eines Aderhautmelanoms
- Tumorgröße als Prominenz im Ultraschall $<$ 7,5mm

- Diagnose, Therapie und weitere Nachuntersuchungen in den Universitätsklinikum Essen und Benjamin Franklin, Berlin
- Ersttherapie des Aderhautmelanoms entweder mittels der Ruthenium-Brachytherapie in Essen oder Berlin, oder der Protonen-Teletherapie in Nizza
- Keine anderen Vorbehandlungen des Aderhautmelanoms

(In Ausnahmefällen wurden die Daten der Verlaufskontrolle von den betreuenden Hausaugenärzten verwendet).

Der Matching-Prozeß wurde mit Hilfe des statistischen Softwarepaketes SAS (statistical analysis system, SAS Institute, Cary, USA) durchgeführt. Es ergaben sich insgesamt 56 Paare, welche diese oben erwähnten Gemeinsamkeiten aufwiesen und mit denen auch unsere Auswertung erfolgte.

Die Patientendaten sind nochmals zusammenfassend in Tab. 1, 2 und 3 dargestellt.

Von den 112 Patienten waren 52 weiblich und 60 männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 53,8 Jahren (Median 54,6), wobei der jüngste Patient 18,3 Jahre und der älteste 75,6 Jahre alt war. In 56 Fällen war das rechte und in 56 Fällen das linke Auge betroffen (Rutheniumpatienten: 25 rechte und 31 linke Augen; Protonenpatienten: 31 rechte und 25 linke Augen). Die Diagnose des Aderhautmelanoms wurde anhand der Ergebnisse von indirekter, binokularer Ophthalmoskopie, von Ultraschall, Diaphanoskopie, Fundusphotographie und Fluoreszenzangiographie, wie unter 2.5. schon ausführlich beschrieben, gestellt. Die Behandlung mit Rutheniumapplikatoren wurde zwischen dem 18.3.1981 und dem 21.2.1996 in den beiden Universitätsklinikum, sowie bei der Protonenbestrahlung im Centre Antoine Lacassagne, Cyclotron Biomedical in Nizza, Frankreich ab 1991, durchgeführt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Patienten, die mit Ruthenium bestrahlt wurden, betrug 45,37 Monate (Median: 35,32 Monate) und die der mit Protonen bestrahlten Patienten 24,22 Monate (Median: 26,02 Monate).

Die **Erstsymptome des Aderhautmelanoms** waren: *Visusverschlechterung* bei den Rutheniumpatienten: 19 Fälle (33,9%), bei den Protonenpatienten: 15 Fälle (26,8%), *Schattensehen*: in der Rutheniumgruppe 12 Patienten (21,4%), in der Protonengruppe 15 Patienten (26,8%). Ein *Zufallsbefund* lag bei 12 Patienten der Rutheniumgruppe (21,4%) und bei 9 Fällen der Protonengruppe (16,1%) vor. *Photopsien* gab es bei 9 Patienten der

Rutheniumgruppe (16,1%) und in der Protonengruppe bei 9 Patienten (16,1%). *Metamorphopsien* traten in 5 Fällen der Rutheniumpatienten auf (8,9%) und bei 8 Fällen der Protonenpatienten (14,3%).

Tumorunabhängige Erkrankungen des Tumorauges: 50 Patienten (89,3%) der Rutheniumgruppe und 47 Patienten (83,9%) der Protonengruppe wiesen *keine Erkrankungen* auf. In der Rutheniumgruppe, wie auch in der Protonengruppe traten 4 Fälle (7,1%) mit einer *Katarakt* auf. In weiteren 4 Fällen, jeweils zwei in jeder Gruppe (3,6%), kam eine *Netzhauterkrankung* vor.

Das **Partnerauge** zeigte bei 95 Patienten (84,8%) *keinen pathologischen Befund*, bei 15 Patienten (13,4%) lag eine *tumorunabhängigen Erkrankung* vor und bei 2 Fällen (1,8%) lagen keine Angaben vor. Diese Werte beziehen sich auf das Gesamtkollektiv.

Tumorbezogene Begleitbefunde des betroffenen Auges (Mehrfachnennung möglich) waren: in der Rutheniumgruppe bei 24 Patienten (42,9%) eine *kollaterale Ablatio*, bei 12 Patienten (21,5%) eine *tumorferne Ablatio*, bei 2 Patienten (3,6%) eine *subretinale Blutung*, bei 4 Patienten (7,1%) eine *intravitreale Blutung* und bei einem Patienten (0,9%) eine *episklerale Gefäßinjektion*. Die *Bruch'sche Membran* war in 7 Fällen (12,5%) durchbrochen. In der Protonengruppe traten 24 Fälle mit *kollateraler Ablatio* (42,9%) auf, 18 Fälle mit *tumorferner Ablatio* (32,1%), 5 Fälle mit *subretinaler Blutung* (8,9%) und ein Fall mit *intravitrealer Blutung* (1,8%). Die *Bruch'sche Membran* war in 4 Fällen (7,2%) durchbrochen. Eine **Papilleninfiltration** lag in der Rutheniumgruppe bei insgesamt 19 Patienten (33,9%) vor, wobei 4 Patienten (7,1%) eine sichere Infiltration aufwiesen. In der Protonengruppe lag eine Papilleninfiltration bei insgesamt 21 Patienten (37,5%) vor, wobei 17 Patienten (30,4%) eine sichere Infiltration aufwiesen. Bei den unsicheren Fällen war es retrospektiv nicht möglich, herauszufinden, ob auch diese Tumore die Papille miteinbezogen haben. Trotz gleicher Tumorage, sowie gleicher Entfernung der „gematchten“ Tumore von der Papille, muß dennoch bei der Auswertung die höhere Zahl sicherer Papilleninfiltrationen in der Protonengruppe berücksichtigt werden.

Die **Entfernung des zentralen Tumorrandes zur Papille** lag am häufigsten, d.h. in 72 Fällen (64,3%), zwischen 0° und 10° ($1^\circ = 0,3\text{mm}$). Da dies ein Matchparameter war, glichen sich beide Therapiegruppen in der Tumorage, diese trat deshalb in jeder Gruppe bei 36 Patienten (64,3%) auf. Bei 24 Patienten (21,4%), jeweils 12 Fälle (21,4%) in jeder Gruppe, lag die Entfernung zwischen 10° und 20° , bei 14 Patienten (12,5%), jeweils 7 Patienten

(12,5%) pro Gruppe, zwischen 20° und 30° und in 2 Fällen (1,8%), ein Fall pro Therapiegruppe (1,8%) zwischen 30° und 45°.

31 Tumore (27,7%) lagen nasal (Rutheniumpatienten: 15 Fälle; Protonenpatienten: 16 Fälle), und 79 Melanome (70,5%) temporal der Papille (Rutheniumpatienten: 41 Patienten; Protonenpatienten: 38 Patienten). Bei 2 Tumoren (1,8%) lagen keine Angaben vor. Eine Infiltration des Ziliarkörpers oder der Iris war ein Ausschlußkriterium in unserem Kollektiv. Alle Tumore lagen im hinteren Augenabschnitt und waren $\leq 45^\circ$ von der Papille entfernt.

Die **Tumorgröße** wurde ophthalmoskopisch und sonographisch bestimmt. Histologisch wurde die Größe in keinem Fall verifiziert. Die durchschnittliche Tumorgröße betrug präoperativ 4,2mm (Ruthenium: 4,2mm; Protonen: 4,2mm), wobei die kleinste Prominenz 1,1mm (Ruthenium: 1,1mm; Protonen: 1,2mm) und die größte Prominenz 7,3mm (Ruthenium: 7,0mm; Protonen: 7,3mm) betrug. Die **letzte erfaßte Tumorprominenz**, d.h. beim letzten Nachuntersuchungstermin, betrug insgesamt im Durchschnitt 2,2mm (Median: 2,0mm), in der Rutheniumgruppe 1,5mm (Median: 1,5mm), und in der Protonengruppe 2,9mm (Median: 2,8mm). Die Daten sind bis auf die erste Stelle nach dem Komma gerundet.

Der **präoperative Visus** lag im Durchschnitt bei 0,57 (Median 0,6), wobei 76 Patienten (67,9%) einen Visus zwischen 0,5 und 1,0 aufwiesen. Ein Visus zwischen 0,1 und 0,49 hatten 34 Patienten (30,5%) und 2 Patienten (3,6%) wiesen einen Visus von $< 0,1$ auf. In den einzelnen Therapiegruppen sieht dies folgendermaßen aus: der präoperative Visus der Rutheniumpatienten lag im Durchschnitt bei 0,6. Hierbei hatten 39 Patienten (69,8%) einen Visus zwischen 0,5 und 1,0, 16 Patienten (28,7%) einen Visus zwischen 0,1 und 0,49 und ein Patient (1,8%) einen Visus von $< 0,1$. In der Protonengruppe lag der präoperative Visus bei 0,6. Bei 37 Patienten (66,1%) lag der Visus zwischen 0,5 und 1,0, bei 18 Patienten (32,3%) lag dieser zwischen 0,1 und 0,49 und in einem Fall (1,8%) bei $< 0,1$.

GESAMTKOLLEKTIV	112 PATIENTEN		
Männlich	60 Patienten		
Weiblich	52 Patienten		
Durchschnittsalter	53,8 Jahre (Median 54,6)		
Präoperativer Visus	0,57 (Median 0,6)		
Entfernung zentraler Tumorrand : Papille	0°-10°	72 Fälle	64,3 %
	10°-20°	24 Fälle	21,4 %
	20°-30°	14 Fälle	12,5 %
	30°-45°	2 Fälle	1,8 %
Lage des Tumors	Nasal der Papille		Temporal der Papille
	31 Fälle	27,7 %	79 Fälle 70,5 %
	<i>In zwei Fällen keine Angaben 1,8 %</i>		

Tab. 1: Daten zum Gesamtkollektiv

Von der UICC (Union internationale contre le cancer)³⁴ wurde aus der Erkenntnis heraus, daß neben der zytologischen Klassifizierung eines malignen Aderhautmelanoms, auch die Tumorgroße einen entscheidenden Einfluß auf die Prognose hat, eine TNM-Klassifikation für das Uveamelanom erarbeitet. Dabei beschreibt *T (Tumor)* die Ausdehnung, d.h. seine Größe. In unserem Patientenkollektiv erfolgte die Größenmessung mittels Ultraschall. *N (Nodus)* beschreibt das Fehlen, bzw. Vorhandensein von (juxta)regionären Lymphknotenmetastasen. Da die Aderhaut keine Lymphgefäße enthält, kann man davon ausgehen, daß N immer ein N0-Stadium ist. Durch Hinzufügen von Zahlen (T1, T2...) wird die anatomische Ausdehnung des malignen Prozesses angegeben. *M (Metastase)* beschreibt das Vorhandensein von Fernmetastasen. Der bevorzugte Metastasierungsort des malignen Aderhautmelanoms ist die Leber. Tab.3 zeigt die prozentualen Verhältnisse der Tumorgroße in unserem Kollektiv nach der TNM-Klassifikation.

T1	Größte Tumorbreite (Basis) $\leq 10\text{mm}$ oder Tumorphöhe $\leq 3\text{mm}$	22,5%
T2	Größte Tumorbreite (Basis) $> 10\text{ mm}$, aber $\leq 15\text{ mm}$ oder Tumorphöhe $> 3\text{ mm}$, aber $\leq 5\text{ mm}$	38,7%
T3	Größte Tumorbreite (Basis) $> 15\text{ mm}$ oder Tumorphöhe $> 5\text{ mm}$	39,5%
T4	Tumor mit <i>extra-</i> <i>okularer</i> Ausbreitung	0%
N0	<i>Kein</i> Befall regionaler Lymphknoten	100%
M0	<i>Keine</i> Fernmetastasen	100%

Tab.2: TNM-Klassifikation (UICC, 1992) des malignen Aderhautmelanoms (bezogen auf Aderhautmelanome in unserem Kollektiv)

	RUTHENIUMTHERAPIE		PROTONENTHERAPIE	
Anzahl der Patienten	56		56	
Nachbeobachtungszeit	45,37 Monate (Median 35,32)		24,22 Monate (Median 26,02)	
Erstsymptome	<i>Visusverlust</i>	19 (33,9%)	<i>Visusverlust</i>	15 (26,8%)
	<i>Schattensehen</i>	12 (21,4%)	<i>Schattensehen</i>	15 (26,8%)
	<i>Zufallsbefund</i>	12 (21,4%)	<i>Zufallsbefund</i>	9 (16,1%)
	<i>Photopsien</i>	9 (16,1%)	<i>Photopsien</i>	9 (16,1%)
	<i>Metamorphopsien</i>	5 (8,9%)	<i>Metamorphopsien</i>	8 (14,3%)

	RUTHENIUMTHERAPIE		PROTONENTHERAPIE	
Tumorumabhängige Erkrankungen des Tumorauges	<i>Katarakt</i>	4 (7,1%)	<i>Katarakt</i>	4 (7,1%)
	<i>Netzhaut- erkrankung</i>	2 (3,6%)	<i>Netzhaut- erkrankung</i>	2 (3,6%)
	<i>keine</i>	50 (89,3%)	<i>keine</i>	47 (83,9%)
	<i>In zwei Fällen keine Angaben (3,6%)</i>			
Tumorbezogene Begleitbefunde	<i>kollaterale Ablatio</i>	24 (42,9%)	<i>kollaterale Ablatio</i>	24 (42,9%)
	<i>tumorferne Ablatio</i>	12 (21,5%)	<i>tumorferne Ablatio</i>	18 (32,1%)
	<i>subretinale Blutung</i>	2 (3,6%)	<i>subretinale Blutung</i>	5 (8,9%)
	<i>intravitreale Blutung</i>	4 (7,1%)	<i>intravitreale Blutung</i>	1 (1,8%)
	<i>episklerale Gefäßinjektion</i>	1 (1,8%)	<i>episklerale Gefäßinjektion</i>	0 (0,0%)
	<i>Durchbruch durch die Bruch´sche Membran</i>	7 (12,5%)	<i>Durchbruch durch die Bruch´sche Membran</i>	4 (7,2%)
Papilleninfiltration	sichere und unsichere Fälle zusammen: 19 (33,9%)		sichere und unsichere Fälle zusammen: 21 (37,5%)	
Durchschnittliche Tumorprominenz im Ultraschall	4,18mm <i>Minimum: 1,1mm</i> <i>Maximum: 7,0mm</i>		4,22mm <i>Minimum: 1,2mm</i> <i>Maximum: 7,3mm</i>	

Tab.3: Daten zu den einzelnen Therapiegruppen

3.2. Strahlentherapie

Zunächst werden die beiden zu vergleichenden Therapieformen vorgestellt.

3.2.1. Brachytherapie

Moore war 1930 der erste, der ein Aderhautmelanom mit Radon-Seeds behandelte (Moore 1930)⁴⁷. Später wurden mit Cobalt-60-Applikatoren beachtliche Erfolge erzielt (Lommatzsch 1989)³⁹. Da aufgrund der Dosisverteilung bei einem Teil der Patienten jedoch schwere Spätschäden an okularen Adnexen auftraten, wurden Applikatoren entwickelt, die eine Abschirmung der Strahlung an der Rückseite erlauben. Zur Anwendung kommen dabei im Allgemeinen die Isotope Ruthenium-106 und Iod-125 (Busch und Sauerwein 1996)¹⁰ und Sauerwein und Sack 1996⁵⁸). Die physikalischen Grundlagen der in dieser Studie verwendete Ruthenium-106 Bestrahlung sollen im folgenden dargestellt werden. In der Mitte der 60er Jahre wurde von Lommatzsch erstmalig Ruthenium-106 zur Brachytherapie von Augentumoren eingesetzt (Lommatzsch 1989)³⁹. Ruthenium-106 zerfällt mit einer Halbwertszeit (HWZ) von etwa 373 Tagen in Rhodium-106 und direkt weiter (HWZ 30s) in Palladium-106. Dabei werden nacheinander 2 Betateilchen ausgestrahlt, ein erstes mit einer niedrigen Energie von 39,4 keV, ein zweites, dessen hohe Energie mit einer spektralen Verteilung zwischen 2,07 MeV und 3,63 MeV therapeutisch genutzt wird.

Die Liegezeit bis zum Erreichen der Tumorvernichtungsdosis muß der aktuellen Dosisleistung angepaßt werden. Bei der Ruthenium-106-Bestrahlung ist es wichtig, den Dosisverlauf in der Achse des Nutzstrahlbündels (Tiefendosiskurven) zu beschreiben. Außerdem ist bei dieser Strahlung auch die räumliche Dosisverteilung wichtig. Diese wird in Isodosenkurven dargestellt. Eine Isodosenfläche enthält alle Punkte, die bei einer Bestrahlung die gleiche Dosis erhalten. Diese Werte werden an jedem Applikator in Wasser gemessen.

In 3 mm Gewebtiefe werden etwa 50% der Maximaldosis im Kontakt mit dem Applikator) gegeben. Heutzutage bestrahlt man Aderhautmelanome bis zu einer Prominenz von 6mm mit Ruthenium, wobei das funktionelle Resultat stark von der Tumorlokalisierung und der Ausdehnung des Tumors abhängt. Im Prinzip hängen die biologischen Effekte der Bestrahlung von der Absolutdosis, der Dosishomogenität, der Dosisleistung und vom bestrahlten Volumen ab In der klinischen Praxis ist vor allem die Absolutdosis im Kontakt mit dem Applikator und an der Tumorspitze von Bedeutung.

Die physikalischen Eigenschaften der Rutheniumbestrahlung machen eine Dosimetrie

schwierig:

- wegen der Polychromasie der Strahlung die Tiefendosisverteilung in der Routine nicht errechnet, sondern gemessen werden kann, was lange Zeit erhebliche methodische Probleme aufwarf, inzwischen aber möglich ist (Schmidt 1977)⁶² und (Flühs et al. 1993)²⁴
- wegen der relativ kurzen Halbwertszeit relevante Unterschiede in der Dosisleistung vorkommen können, wenn man Applikatoren länger als ein Jahr nutzt, wovon abzuraten ist.
- aufgrund des steilen Dosisabfalls zur Tiefe hin, kommt es innerhalb des Tumors zu einem steilen Dosisgradienten, wodurch das Risiko einer Unterdosierung am Tumorapex besteht, woraus die Gefahr eines Rezidivs erwächst
- die Strahlengeometrie sich mit dem Radius des Applikators ändert; das bedeutet, daß bei großen Applikatoren das Verhältnis aus Dosisleistung an der Tumorspitze zur Dosisleistung an der Applikatorinnenfläche anders als bei kleinen Applikatoren ausfällt, was bei der Verschreibung des Applikators berücksichtigt werden sollte

Eine 0,1mm dicke Silberschicht lässt die Betastrahlen durch die konkave Seite des Applikators praktisch ungehindert austreten, während die Rückseite aus 1mm Silber die gesamte Betastrahlung absorbiert, wodurch eine optimale Schonung der extrabulbären Strukturen in der Orbita resultiert. Bei der Therapie ist zu beachten, dass die Dosisverteilung im Tumor sehr steil abfällt, was den sinnvollen Einsatz dieser Applikatoren bei dicken Tumoren limitiert. Für die Dosimetrie der Strahlung mit hochenergetischen Elektronen stehen inzwischen direkt ablesbaren Plastiksintillatoren zur Verfügung, mit denen in wenigen Minuten eine 3-dimensionale Dosisverteilung eines Applikators gemessen werden kann. Hiermit lassen sich im Gegensatz zu rechnergestützten Bestrahlungsprogrammen auch Aktivitätsvariationen eines Applikators nachweisen (Flühs et al. 1993)²⁴. Die Applikatoren werden in verschiedenen Größen geliefert und sind rund 12 Monate verwendbar. Nach diesem Zeitraum hat sich, bedingt durch die physikalische Halbwertszeit, die Dosisleistung so weit verringert, daß die Bestrahlungsdauer über ein zumutbares Maß ansteigt. Spezielle Applikatoren sind für besondere Tumorpositionen, z.B. juxtapapillär oder am Ziliarkörper, erhältlich .

Das Aufbringen eines Applikators erfolgt im Rahmen einer Operation wie folgt:: Echographisch wird die Tumorprominenz, die die maximale Entfernung des von den Strahlen zu erreichenden Gewebes darstellt, und die Ausdehnung der Basis, welche den

Applikatordurchmesser bestimmt, gemessen.

Die Operation erfolgt meist in Intubationsnarkose. Die Bindehaut wird eröffnet und die angrenzenden Muskeln angeschlungen, bzw. wenn nötig, vorübergehend abgetrennt. Technisch empfiehlt es sich, beim Aufbringen den Applikator mit einer zusätzlichen Naht („Bauchbinde“) fest an die Sklera zu pressen, um Unterdosierungen durch eine unbeabsichtigte Distanzierung des Applikators zu vermeiden. Die dafür notwendige Fadennut an der Rückseite des Applikators wird vom Hersteller auf Wunsch angebracht. Diaphanoskopisch wird der Tumor auf der Sklera markiert und der Applikator mit Haltefäden auf der Sklera festgenäht. Nun bleibt der Applikator je nach aktueller Dosisleistung und max. Tumorprominenz für eine festgelegte Zeit (meist 3-5 Tage) auf dem Auge. Diese Bestrahlung mit niedriger Dosisleistung über mehrere Tage wird Protrahierung genannt. Im allgemeinen wird angenommen, daß die Tumorvernichtungsdosis dann erreicht ist, wenn die Tumorspitze mit 100Gy bestrahlt wurde (Lommatzsch et al. 1977)⁴¹. Die Sklerakontaktdosis sollte dabei 700Gy nicht unterschreiten. Nachdem die nötige Dosis abgestrahlt ist, wird der Applikator wieder operativ entfernt.

3.2.2. Protonentherapie

Protonen haben im wesentlichen ein niederes lineares Energieübertragungsvermögen; mögliche therapeutische Vorteile bei einer Verwendung resultieren aus ihren physikalischen Eigenschaften, vor allem in der Tiefendosierung. Die im Gewebe deponierte Energie steigt mit abnehmender kinetischer Energie der geladenen Teilchen nichtlinear an und erreicht in einer von der Ausgangsenergie abhängigen Tiefe explosionsartig ein Maximum („Bragg-Peak“) mit einem anschließenden steilen Dosisabfall. Ihr Laufweg im Gewebe ist außerdem bemerkenswert geradlinig. Die Energieabgabe geladener Teilchen beim Durchgang durch ein Medium wird mit der Bethe-Bloch-Formel beschrieben (Janni 1966³⁵ und Knoll 1989³⁷), die bei Gewebe als Targetmaterial und bei in der Medizin zur Anwendung kommenden Energie und Teilchen vereinfacht dargestellt werden kann mit

dE/dx entspricht re/β^2 .

Hierbei bedeutet dE/dx den Energieverlust pro Längeneinheit,

re die Elektronendichte des durchquerten Materials,

β : v/c das Verhältnis der Geschwindigkeit des eindringenden Teilchens v zur Lichtgeschwindigkeit c .

Daraus lässt sich ableiten, dass für ein gegebenes geladenes Teilchen im therapeutisch

nutzbaren Energiebereich dE/dx die Reichweite im wesentlichen von der Elektronendichte ρ_e des Gewebes abhängt, die bei entsprechender Kalibrierung mit Hilfe der Computertomographie gemessen werden kann.

Das lineare Energieübertragungsvermögen für Protonen ist niedrig und liegt bei etwa $0,5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ zu Beginn der Laufstrecke im Gewebe, wo die Geschwindigkeit am höchsten ist. Auf den letzten μm der Reichweite erreicht es ein Maximum von ca. $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Um einen Tumor mit einer gegebenen Ausdehnung bestrahlen zu können, wird die Eintrittsenergie so moduliert, dass ein Spektrum resultiert, dessen Bragg-Peaks gleichmäßig über das Zielvolumen verteilt sind, wodurch sich dort eine homogene Dosisverteilung ergibt (Saunders et al. 1985⁶⁰ und Pignol et al. 1994⁵⁴).

Zur Bestrahlung von Augen werden Protonenenergien von 60-65 MeV bei einer Stromstärke von einigen μA benötigt. Die dafür erforderlichen Teilchenbeschleuniger stehen weltweit nur an wenigen Stellen zur Verfügung. Die physikalischen Eigenschaften dieser Strahlen erlauben, ein Behandlungsvolumen mit einer extrem hohen Genauigkeit zu definieren. Theoretisch können mit einer Präzision von wenigen μm Tumoren in Augen bestrahlt werden, ohne die kritischen Strukturen am Augenhintergrund zu belasten. Ungenauigkeiten bei der Lokalisation des Tumors im Auge und bei der Computermodellierung der Topographie durch das Planungssystem relativieren jedoch derzeit diese theoretische Präzision in der Praxis deutlich.

Zur Vorbereitung auf eine Bestrahlung wird der intraokulare Tumor mit Tantalklips markiert, die von außen permanent auf dem Augapfel fixiert werden, damit deren topographische Beziehung zum Tumor sowie zum Limbus der Cornea so präzise wie möglich ausgemessen wird. Die Abstände zu Sehnerv, Makula, Linse etc. lassen sich aus diesen Informationen sowie aus der sonographisch bestimmbaren Länge des Bulbus ableiten. Mit zwei orthogonalen Röntgenaufnahmen in Bestrahlungsposition wird mit diesen Markierungen auch der Umfang des Auges definiert und damit eine Modellierung des Auges im Rechner möglich, was wiederum Ausgang für die weitere dreidimensionale Bestrahlungsplanung darstellt. Die Dicke des Tumors wird sonographisch bestimmt.

Mit Hilfe einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung wird zunächst die für den individuellen Tumor optimale Einfallrichtung des Strahls bestimmt., um kritische Strukturen so gut wie möglich zu schonen. Sodann muß die für den individuellen Tumor ideale Eindringtiefe der Teilchen festgelegt werden, um die Modulation der Energie des Strahls zu

definieren und so den Bragg-Peak gleichmäßig über das gesamte Zielvolumen zu verteilen. Der Kollimator zur Begrenzung des Strahls wird im allgemeinen so gewählt, dass die 90%-Isodose 2-3mm um das definierte Tumervolumen herum verläuft. Dadurch sollen möglicherweise nicht erkannte mikroskopische Ausläufer erfasst sowie mögliche Positionierungungenauigkeiten ausgeglichen und der Halbschatten des Strahls berücksichtigt werden.

Zur Bestrahlung wird der Patient mit konventionellen Hilfsmitteln immobilisiert, eine verschiebbare Diode dient als Fixationspunkt für das zu behandelnde Auge. Durch orthogonale Röntgenaufnahmen wird vor jeder einzelnen Bestrahlung die Lage der Tantalclips und damit die Ausrichtung des Auges überprüft und ggf. korrigiert. Als Standard gilt derzeit, in vier Fraktionen eine Dosis zu applizieren, die 60 Gy der Strahlung eines Telekobaltgeräts entspricht. Die zugrundegelegte relative biologische Wirksamkeit wird dabei für Protonen zwischen 1,1 und 1,2 angenommen. Aufgrund des für diese Behandlung notwendigen enormen technischen Apparates, der nur an wenigen Stellen ausschließlich für medizinische Zwecke zur Verfügung steht und in jedem Fall erhebliche Kosten pro Fraktion verursacht, stellt die Applikation in vier Fraktionen einen Kompromiß dar, zwischen dem aus strahlenbiologischen Überlegungen, Wünschenswertem und dem, was realisierbar und bezahlbar ist.

3.3. Methodik der Promotionsarbeit

Die ^{106}Ru -Bestrahlung erfolgte mittels Applikatoren, welche von der Bebig GmbH (Berlin, Deutschland; ehemals: Akademie der Wissenschaften, Berlin) hergestellt wurden. Die Bestrahlungsdosis wurde berechnet auf Basis des Herstellerzertifikates für Dosisrate und -verteilung, das mit jedem Applikator mitgeliefert wird. Die mittlere Sklerakontaktdosis betrug 906,2Gy (Median: 1000Gy, $\text{SD}\pm 239,5\text{Gy}$, Range: 333-1500Gy) und die mittlere Tumorspitzendosis 211,9Gy (Median: 166Gy, $\text{SD}\pm 145,6\text{Gy}$, Range: 49-596Gy). Die Dosisleistung betrug durchschnittlich 10,4Gy/h (Median: 9,8Gy/h, $\text{SD}\pm 4,56\text{Gy/h}$, Range: 1,3-23,1Gy/h). Ansonsten erfolgte die Therapieplanung wie unter 3.2.1. beschrieben.

Die Protonenbestrahlung wurde im Cyclotron Biomedical in Nizza, Frankreich durchgeführt. Die Diagnosesicherung, Aufnahme und Vorbereitung des Patienten auf die Bestrahlung, d.h. die Aufnahme von Tantalum-Clips zur Tumormarkierung, erfolgte in den Universitätsklinik Essen und Benjamin Franklin. Die Behandlungsplanung und die spätere Bestrahlung wurden

unter 3.2.2. schon beschrieben. Die Zielvolumendosis betrug in jedem Fall 60Gy, fraktioniert auf 4 x 15Gy. Der Sicherheitsabstand, zur Erfassung von nicht nachweisbarer Tumorausdehnung wurde individuell für jeden Tumor festgelegt.

3.4. Tumordatei

Alle Patienten wurden regelmäßig auf den Augenstationen der Klinika in Essen oder Berlin gesehen, bzw. bei längeren Anfahrtswegen von den niedergelassenen Ophthalmologen bei komplikationslosem Verlauf kontrolliert. Die postoperativen Nachuntersuchungen (Follow-Ups) erfolgten zunächst alle 3 Monate, später bei komplikationsloser Tumorregression alle 6, bzw. 12 Monate. Jedes Follow-Up beinhaltete die Spaltlampenuntersuchung, indirekte Ophthalmoskopie, Ultraschall, sowie Fundusphotographie. Systemisches Screening nach Metastasen erfolgte nur bei Symptomen und Verdacht auf Tumorprogression. Bei Patienten, die längere Zeit nicht zur Nachuntersuchung erschienen, wurden Anfragen bei deren niedergelassenen Augenärzten, Allgemeinärzten oder bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern über deren Verbleib eingeholt.

Für die Speicherung der Patientendaten existierte eine spezielle Uveamelanomdatei, welche nach jedem Follow-Up des Patienten aktualisiert wurde. Diese Datei enthielt folgende Informationen über jeden Patienten:

- Erstbefund erstbehandelnde Klinik, Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Symptome, Tumoraug, andere Erkrankungen des Tumorauges, Refraktion, korrigierter Visus, intraokularer Druck - Partnerauge, pathologische Befunde am Partnerauge
- Tumurlage (ophthalmoskopischer Befund vor Therapie), Entfernung zentraler Tumorrand zur Papille, größter Tumordurchmesser, Tumurlage im Fundusschema, Tumorabgrenzbarkeit zum Ziliarkörper?, Papilleninfiltration?, ophthalmoskopische Tumorstruktur, Tumorbegleitbefunde, Tumorwachstum vor Therapie nachgewiesen? - Ultraschallbefund vor Therapie: Tumorthöhe, Tumorbasisfläche, Tumolvolumen, maximaler Tumordurchmesser, minimaler Tumordurchmesser
- Therapiefolge tumorbezogene Therapie (Datum des Therapiebeginns), andere (nichterfasste) bulbuserhaltende Therapiearten, Reihenfolge der tumorbezogenen Therapiearten

In den folgenden Punkten werden die Therapiearten, mit denen der jeweilige Patient behandelt wurde, näher charakterisiert:

- Rutheniumtherapie Legedatum und -zeit des 1./2./3.Applikators, Entfernungsdatum und -zeit des 1./2./3.Applikators, Applikatorotyp, Verlauf während der OP
- Photokoagulation Datum der ersten Sitzung
- Protonentherapie Legedatum der Tantalum-Clips, Behandlungsdatum, Zielvolumendosis, Tumolvolumen in Simulation, Augenvolumen in Simulation, Abstand Tumor zur Papille in Simulation, Abstand Tumor zur Makula in Simulation, 20%iger-, 50%iger- und 90%iger Anteil der Papille, des N.Opticus, der Makula, der Netzhaut, des Ziliarkörpers, des gesamten Auges, sowie der Auginnenfläche an der Zielvolumendosis
- Jodtherapie Legedatum und -zeit, Entfernungsdatum und -zeit, Liegezeit als Sollwert, Applikatorotyp, Durchmesser des Applikators, Dosis in 1cm Tiefe, Dosis auf Sklera, Apex, Linse, Papille, Dosis in der gegenüberliegenden Retina und Fovea, Dosisleistung auf Sklera und Apex, Verlauf während der OP. (In unserer Studie nicht verwendet)
- Lokale Resektion Operationsdatum, Lage des posterioren und anterioren Tumorrandes, intraoperativer Verlauf, Zelltyp, Tumorfreiheit der anterioren, posterioren und seitlichen Resektionslinie (In unserer Studie nicht verwendet)
- Enukleation Therapie vor Enukleation?, Vorbestrahlung vor Enukleation?, Vorbestrahlungsdatum, Fraktionierung, Zielvolumendosis, andere Vorbestrahlung, Indikation zur sekundären Enukleation. (In unserer Studie nicht verwendet)
- Histologischer Befund nach Enukleation histologisch gesichertes, klinisch nicht bekanntes Melanom?, max. Tumordurchmesser im histologischen Präparat, Zelltyp, Infiltration der Skleralamellen oder Emissarien?, Durchbruch durch die Bruch'sche Membran?, histologisch extraokulares Wachstum?, Tumor nach bulbuserhaltender Therapie zerstört? (In unserer Studie nicht verwendet)
- Follow-Up's Datum, Therapie, Verlauf mit Tumorreaktionen, radiogenen Komplikationen und evtl. Todesursache, Visus, Tensio, Tumorthöhe

4. Ergebnisse

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistiksoftwareprogrammes SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Ausgewertet wurden die Daten von 112 Patienten. Bei Abschluß unserer Studie mit letztem Follow-Up am 22.10.1996 lebten noch 108 Patienten (96,43%) ohne Anhalt auf Melanometastasen. Von den 4 verstorbenen Patienten (7,1%), verstarben 2 Patienten (3,6%) an Lebermetastasen (aus beiden Therapiegruppen ein Patient), bei 1 Patient (1,79%) war die Ursache unbekannt und bei einem weiteren Patienten (1,79%) war die Todesursache tumorunabhängig. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag in der Rutheniumgruppe bei 45,37 Monaten (Median: 35,32 Monate, Maximum: 156,65 Monate) und in der Protonengruppe bei 24,22 Monaten (Median: 26,02 Monate, Maximum: 50,60 Monate).

Als statistische Tests wurden der Logrank-Test für Life-table-Analysen, sowie der Vorzeichen-Rang-Test von Wilcoxon für matched pairs als Boxplots durchgeführt.

Life-table-Analysen

Innerhalb dieser Analysen wurde berechnet, ob Unterschiede zwischen der Gruppe der mit Ruthenium behandelten Patienten und der mit Protonen bestrahlten vorlagen, und ob diese signifikant waren. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) wird mit einem p-Wert von 0,05 festgelegt.

4.1. Tumorzerstörung

Wir definierten eine Tumorzerstörung als entweder echographisch nachweisbare Tumorprominenz von $< 1\text{mm}$, oder, wenn der Tumor ophthalmoskopisch nicht mehr nachweisbar war. Die kumulierte Tumorzerstörungsrate nach 6, 12, 24, 36 und 48 Monaten ist in Tabelle 4 aufgeführt. Eine Tumorzerstörung, entsprechend dieser Definition, konnte insgesamt in 31 Fällen festgestellt werden, bei einer durchschnittlichen Tumorzerstörungszeit von 103,69 Monaten. Die Betrachtung der einzelnen Gruppen ergab in der Rutheniumgruppe bei 26 Patienten und in der Protonengruppe bei 5 Patienten eine Zerstörung des malignen Melanoms. Dieser Unterschied war statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,0001. In der Rutheniumgruppe waren nach 37,29 Monaten bei 26 Patienten die Melanome zerstört und bis zu dem letzten Follow-Up nach 156,65 Monaten wurde kein weiterer Tumor mehr klinisch als zerstört angesehen.

Die Gruppe der Protonenpatienten wies den letzten zerstörten Tumor nach 26,22 Monaten auf, bei einer max. Nachbeobachtungszeit von 50,6 Monaten.

Dieses Ergebnis muß trotzdem mit Einschränkung betrachtet werden. Nach unserer klinischen Definition werden all die Tumore, die zwar noch eine Prominenz von > 1mm aufweisen, sich aber in einem stabilen inaktiven Ruhezustand befinden, nicht miterfaßt. Bei Biopsie würden diese Tumore auch als zerstört gelten, da die Proliferations- und Reproduktionsfähigkeit zu einem Stillstand gekommen ist. Trotz dieser Ungenauigkeit ist der Parameter der klinisch definierten Tumorzerstörung einer der wichtigsten Endpunkte, der den Therapieerfolg kennzeichnet.

LOGRANK-TEST					
Tumor- zerstörung					
Monate	6	12	24	36	48
<i>Ruthenium</i>	9,09%	25,79%	38,08%	51,82%	55,03%
<i>Protonen</i>	2,00%	6,37%	9,29%	12,65%	12,65%
p-WERT = 0,0001					

Tab.4: Kumulierte Tumorzerstörungsrate

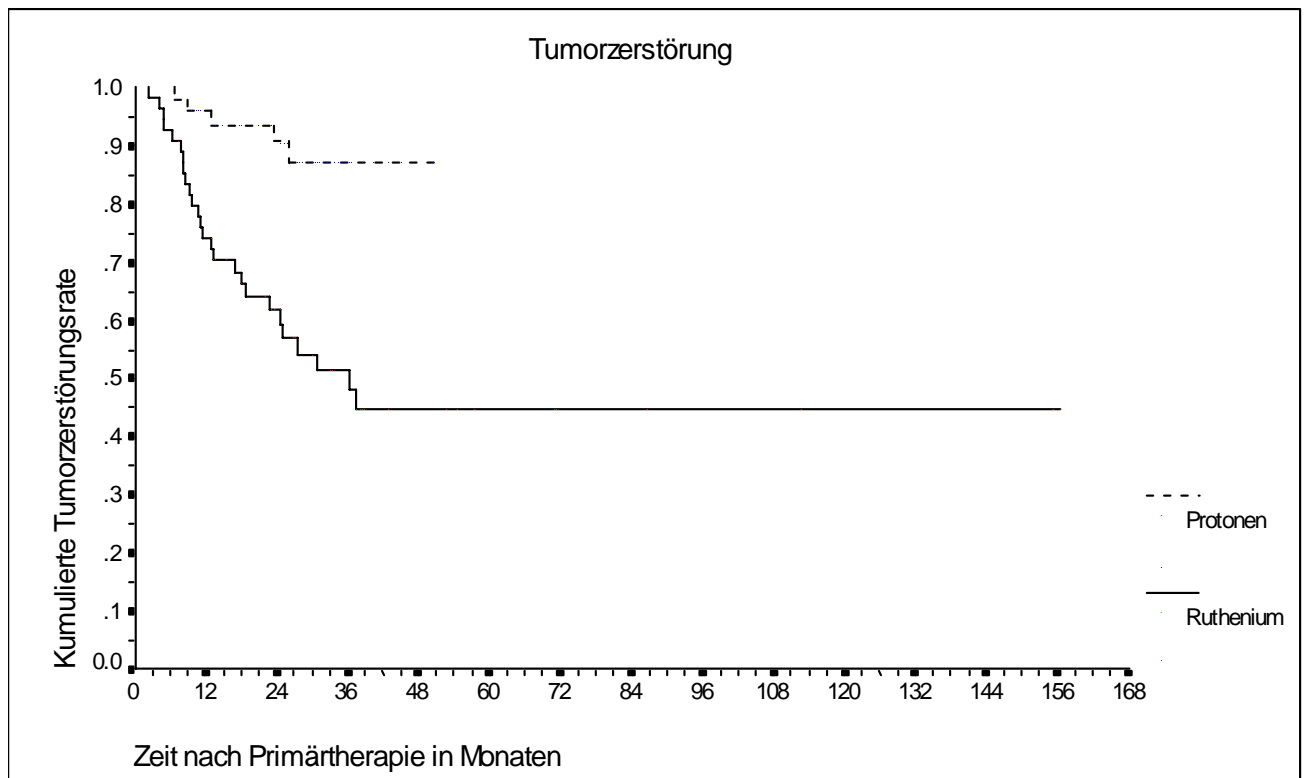


Abb.1: Kumulierte Tumorzerstörungsrate. Die Y-Achse bedeutet, daß bei 1,0 keine Tumorzerstörung in unseren Therapiegruppen auftrat, und daß bei 0,0 alle Tumore der Patienten zerstört worden wären.

4.2. Tumorwachstum

Tumorwachstum wurde definiert, als ein erneutes Tumorwachstum, bei Anstieg des basalen Tumordurchmessers um 0,5mm im Vergleich zu früheren Fundusfotos, oder bei Anstieg der Tumorprominenz um $> 0,5\text{mm}$ im B-Scan Ultraschallbild.

Die kumulierte Tumorwachstumsrate ist in Tabelle 5 aufgeführt. Zu einem erneuten Wachstum kam es in insgesamt 9 Fällen, davon trat in 8 Fällen ein intraokulares und in einem Fall ein extraokulares Wachstum auf. Vergleicht man wiederum beide Gruppen, so trat in der Rutheniumgruppe nur bei einem Patienten nach 16,53 Monaten erneut ein Wachstum des Melanoms auf. Daraufhin erfolgte erneut eine Ruthenium-106-Bestrahlung. Trotz dieser erneuten Therapie konnte der Tumor nicht zerstört werden und das Auge mußte 9 Monate später enukleiert werden. In der Protonengruppe traten 8 Fälle mit erneutem Tumorwachstum auf. Frühstes Neuwachstum wurde nach 2,2 Monaten und spätestes nach 40,28 Monaten beobachtet. Von diesen Fällen wurden 5 erneut behandelt. Es erfolgte in einem Fall eine Photokoagulation, in 2 Fällen eine Ruthenium-106-Bestrahlung, in einem Fall wurde eine

nochmalige Protonenbestrahlung vorgenommen und in einem Fall mußte das Auge wegen extraokularen Wachstums enukleiert werden. Die anderen 3, primär als Rezidive eingestuft Tumore gingen langsam, ohne erneute Therapie, in Regression, ohne bis zum Abschluß der Untersuchung Metastasen zu entwickeln. Aus diesem Grund kann angenommen werden, daß es sich bei diesen Fällen entweder nicht um Rezidive gehandelt hat, sondern um Tumore, die ein sehr langsames, atypisches Regressionsverhalten aufwiesen.. Eine eventuelle Fehlmessung im Ultraschall, welche klinisch nicht so selten auftritt, muß weiterhin berücksichtigt werden. Letzlich muß weiterhin an eine sehr selten vorkommene Spontanheilung gedacht werden. Dies ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidives mit einem p-Wert von 0,0032 im Logrank-Test.

LOGRANK-TEST					
Tumor- wachstum					
Monate	6	12	24	36	48
<i>Ruthenium</i>	0,00%	0,00%	2,04%	2,04%	2,04%
<i>Protonen</i>	3,74%	5,93%	13,73%	17,33%	-
p-WERT = 0,0032					

Tab.5: Kumulierte Tumorwachstumsrate

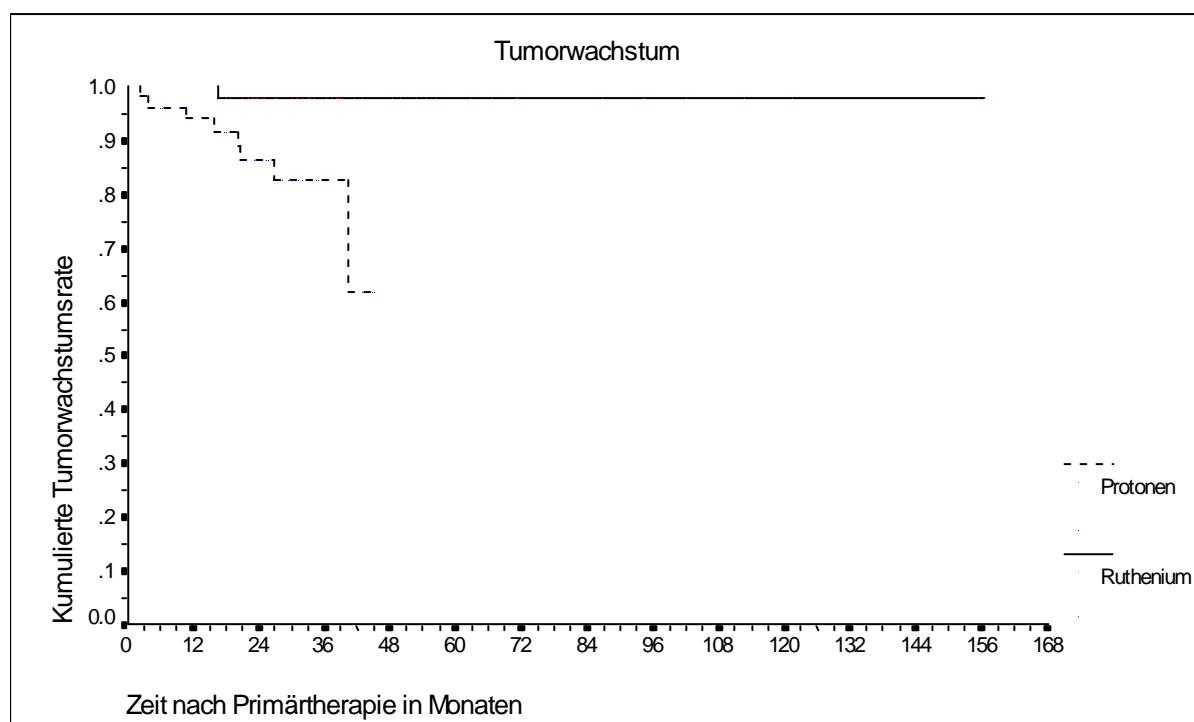


Abb.2: Kumulierte Tumorwachstumsrate. Die Y-Achse bedeutet, daß bei 1,0 kein Tumorwachstum in unseren Therapiegruppen auftrat, und bei 0,0 alle Tumore der Patienten wieder neu gewachsen wären.

4.3. Melanommetastasierung

Bei Verdacht auf entfernte Metastasen wurde eine systemische Untersuchung des Patienten eingeleitet. Schwerpunkt dieser Untersuchung war die Leber, da dies der häufigste Ort für Metastasen eines malignen Aderhautmelanoms ist. Zu der Untersuchung gehören: Leberfunktionstests, Röntgen-Thorax, Computertomographie, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Sonographie. Zeigen die bildgebenden Verfahren einen verdächtigen Befund, so erfolgt eine Leberbiopsie. Wie oben schon erwähnt, traten in unserem Kollektiv zwei Metastasen, und zwar pro Gruppe ein Fall, auf (1,79%), in der Rutheniumgruppe nach 18 Monaten und in der Protonengruppe nach 25 Monaten. Aufgrund dieser geringen Anzahl der Ereignisse kann keine Wahrscheinlichkeit geschätzt werden und ein p-Wert ist nicht ermittelbar.

4.4. Tod

In der Behandlungsgruppe traten, wie schon vorher einmal erwähnt, 4 Todesfälle auf (3,57%). Es waren jeweils zwei Patienten pro Behandlungsgruppe (3,57%). Dieser daraus resultierende

Wert ergab keinen signifikanten Unterschied (p -Wert = 0,4584). Die Gesamtüberlebensrate betrug in jeder Gruppe 96,4% und die tumorbezogene Überlebensrate 98,2%. Der eine Rutheniumpatient mit der Metastasenentwicklung wurde wegen keiner ausreichenden Tumorregression 9 Monate nach Primärtherapie nochmals mit Ruthenium-106 bestrahlt. 8 Monate nach dieser Zweittherapie metastasierte das Aderhautmelanom jedoch und der Patient verstarb im Alter von 52 Jahren. Bei dem weiteren verstorbenen Rutheniumpatienten ist uns die Todesursache nicht bekannt, da dieser Patient eine Zeitlang nicht zur Nachuntersuchung erschienen war. Wir informierten uns daraufhin bei dem Einwohnermeldeamt des Wohnortes des Patienten über dessen Status. Dieser Patient verstarb im Alter von 74 Jahren. Der Protonenpatient, dessen Tumor metastasierte, verstarb im Alter von 75 Jahren. Der andere Protonenpatient, der an einer tumorunabhängigen Erkrankung verstarb, war 70 Jahre alt. Die Ursache ließ sich retrospektiv nicht mehr ermitteln. Die Zeitabstände zwischen Primärbestrahlung und Tod, sowie dessen Ursache sind in Tab.5 aufgeführt.

LOGRANK-TEST			
Tod			
<i>Ursache:</i>	Metastase	tumorunabhängig	unbekannt
<i>Ruthenium</i>	<i>nach 18 Monaten</i>		<i>nach 55 Monaten</i>
<i>Protonen</i>	<i>nach 25 Monaten</i>	<i>nach 8 Monaten</i>	
p-WERT = 0,4584			

Tab.6: Todesfälle nach Therapie

4.5. Sekundärenukleation

In beiden Behandlungsgruppen trat jeweils ein Fall (1,79%) auf, in dem keine Tumorzerstörung durch die Therapie erreicht werden konnte, so daß als alleinige weitere Therapieoption eine Enukleation erfolgen mußte. In der Behandlungsgruppe nach Protonenbestrahlung mußten im Verlauf zwei weitere Augen enukleiert werden (3,6%). Die Indikationen für diese Eingriffe waren in einem Fall ein Tumorrezidiv mit extraokularem Wachstum, sowie eine nicht mehr erfolgreich therapierbare Strahlenretinopathie mit (schmerzhaftem) Sekundärglaukom. Statistisch ergibt sich jedoch zwischen beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (Logrank-Test, p : 0,16).

LOGRANK-TEST			
Sekundär- enukleation			
<i>Ursache:</i>	Tumor nicht zerstört	erneutes Wachstum	Gefäßproliferation
<i>Ruthenium</i>	<i>nach 27 Monaten</i>		
<i>Protonen</i>	<i>nach 14 Monaten</i>	<i>nach 27 Monaten</i>	<i>nach 32 Monaten</i>
p-WERT = 0,1651			

Tab.7: Sekundärenukleation, wobei die Enukleation bei den Tumoren, die nicht zerstört worden waren, eine Drittherapie darstellte

4.6. Strahlenretinopathie und radiogene Optikusneuropathie

Klinisch werden diese beiden radiogenen Komplikationen zusammengefaßt. Die Komplikationen wurden bereits besprochen (s.o.). Die kumulierte Retino- bzw. Optikusneuropathierate ist in Tabelle 8a aufgeführt. Insgesamt zeigten sich diese Nebenwirkungen bei 58 Patienten, wobei bei den Rutheniumpatienten 32 Fälle und in der Protonengruppe 26 Fälle auftraten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,6803).

Da sich jedoch die beiden Kurven der Therapiegruppen nach ca. 30 Monaten überschneiden, und somit eine eigentlich existente Signifikanz verdeckt werden könnte, haben wir beide Gruppen noch einmal vor der Kurvenüberschneidung, d.h. nach ≤ 24 Monaten, auf Signifikanz untersucht. Trotz dieser selektiven Betrachtung zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied beider Gruppen (Logrank-Test, p: 0,12). Das erste Ereignis trat in der Rutheniumgruppe nach 1,7 Monaten, und in der Protonengruppe nach 9,0 Monaten auf.

Da diese Auswertung auch diejenigen Patienten beinhaltet, die sich noch einer Zweittherapie unterziehen mußten, und somit einem doppelten Risiko, eine Strahlenkomplikation zu entwickeln, ausgesetzt waren, zeigt Tab. 9b getrennt die Rate der Strahlenretinopathie und radiogenen Optikusneuropathie nach erfolgter Zweittherapie und gibt die zeitliche Beziehung wieder. Zu den Ursachen der erfolgten Zweittherapien siehe auch Tab.18a.

LOGRANK-TEST					
Retinopathie und Optikus- neuropathie					
Monate	6	12	24	36	48
<i>Ruthenium</i>	10,88%	25,70%	49,72%	62,29%	62,29%
<i>Protonen</i>	0,00%	6,49%	44,20%	74,63%	74,63%
p-WERT = 0,6803					

Tab.8a: Kumulierte Retino- und Optikusneuropathierate

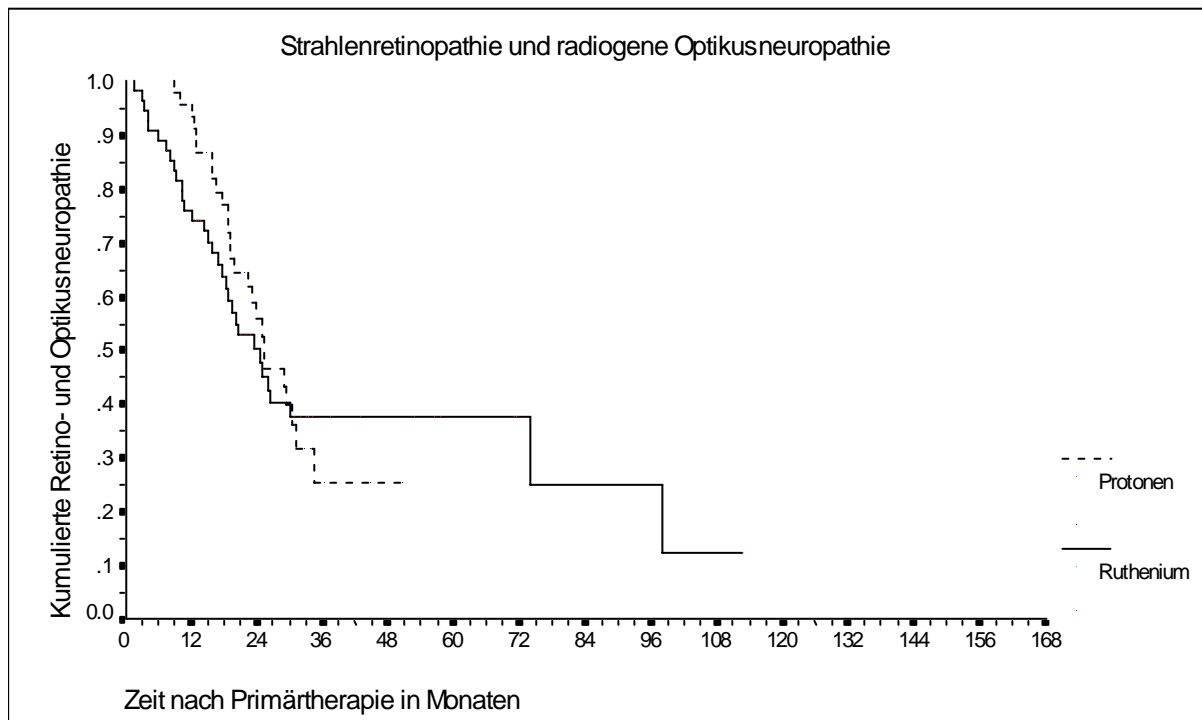


Abb.3: Kumulierte Retino- und Optikusneuropathierate. Die Y-Achse bedeutet, daß bei 1,0 keine Strahlenretinopathie, bzw. radiogene Optikusneuropathie in unseren Therapiegruppen auftrat, und bei 0,0 alle Patienten diese Komplikation entwickelt hätten.

Art der Zweittherapie	Gesamtzahl der Patienten	Frühster Zeitpunkt einer Zweittherapie nach Primärbestrahlung	Zahl der nachfolgend entstandenen Retino-, bzw. Optikusneuropathie	Frühster Zeitpunkt der Entwicklung einer Retino-, bzw. Optikusneuropathie
Photokoagulation				
Rutheniumpatienten	10 (17,9%)	4,5 Monate	7 (70%)	3,5 Monate nach Zweittherapie
Protonenpatienten	2 (3,6%)	11 Monate	2 (100%)	3 Monate nach Zweittherapie
Ruthenium-106				
Rutheniumpatienten	2 (3,6%)	9 Monate	0 (0%)	-
Protonenpatienten	4 (7,1%)	2 Monate	2 (50%)	3 Monate nach Zweittherapie
Protonen				
Rutheniumpatienten	0 (0%)	-	-	-
Protonenpatienten	1 (1,8%)	6 Monate	1 (100%)	7 Monate nach Zweittherapie
Enukleation				
Rutheniumpatienten	0 (0%)	-	-	-
Protonenpatienten	2 (3,6%)	27 Monate	-	-

Tab.8b: Rate der nach Zweittherapie entstandenen Retino-, bzw. Optikusneuropathie, sowie zeitlicher Bezug

Die Tabelle zeigt sowohl für die Ruthenium-, als auch für die Protonengruppe die Art und den Zeitpunkt einer erfolgten Zweittherapie. Außerdem wird für diese zweittherapierten Patienten die Anzahl und der Zeitpunkt einer nachfolgend aufgetretenen Retino-, bzw. Optikusneuropathie dargestellt. Patienten, die eine dritte Therapieform erhielten, sind nicht berücksichtigt.

4.7. Radiogene Katarakt

Eine radiogene Katarakt wurde von uns definiert, als das Auftreten von einer hinteren

kortikalen, subkapsulären oder einer sektoralen Linsentrübung, die sich postoperativ asymmetrisch entwickelt hat.

Die kumulierte Kataraktrate ist in Tabelle 9a aufgeführt. In unserem Kollektiv kam es insgesamt zu 12 radiogen ausgelösten Katarakten. Davon traten in der Rutheniumgruppe 4 Fälle und in der Protonengruppe 8 Fällen auf. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,0632 zwar nicht signifikant, trotzdem besteht jedoch ein statistischer Trend, bzw. Tendenz, hinsichtlich eines besseren Ergebnisses bei den mit Ruthenium behandelten Patienten. Die erste Katarakt trat bei den Ruthenium-Patienten nach 4,6 Monaten und bei den Protonen-Patienten nach 6,9 Monaten auf.

In der Rutheniumgruppe fällt auf, daß bei 3 von den 4 Fällen eine Zweittherapie erfolgt war. Bei zwei Patienten fand eine Photokoagulation statt und beide Patienten entwickelten außerdem noch eine nachfolgende Strahlenretinopathie, bzw. radiogene Optikusneuropathie. Die Katarakt entwickelte sich 4,6, bzw. 38 Monate nach Ersttherapie. Ein Patient wurde nochmals mit einem Ruthenium-106-Applikator bestrahlt und entwickelte 12,5 Monate nach Ersttherapie eine Katarakt. In der Protonengruppe trat nur ein Fall nach erfolgter Zweittherapie auf. Dieser Patient wurde nach Protonentherapie nochmals mit einem Ruthenium-106-Applikator bestrahlt und entwickelte 18,5 Monate nach Ersttherapie eine Katarakt. Von den 8 Patienten, die mit Protonen bestrahlt wurden, lag in 4 Fällen weder die gesamte Linse, noch die Linsenperipherie im Bestrahlungsfeld. In den anderen 4 Fällen trafen 30Gy maximal 3% der gesamten Linse und 16 % der Linsenperipherie. In einem Fall trafen 12Gy maximal 10% der gesamten Linse und 26% der Linsenperipherie (siehe Tab.9b).

LOGRANK-TEST					
Strahlenkatarakt					
Monate	6	12	24	36	48
<i>Ruthenium</i>	1,82%	3,67%	5,81%	5,81%	9,58%
<i>Protonen</i>	2,04%	4,17%	14,80%	24,46%	24,46%
p-WERT = 0,0632					

Tab.9a: Kumulierte Kataraktrate

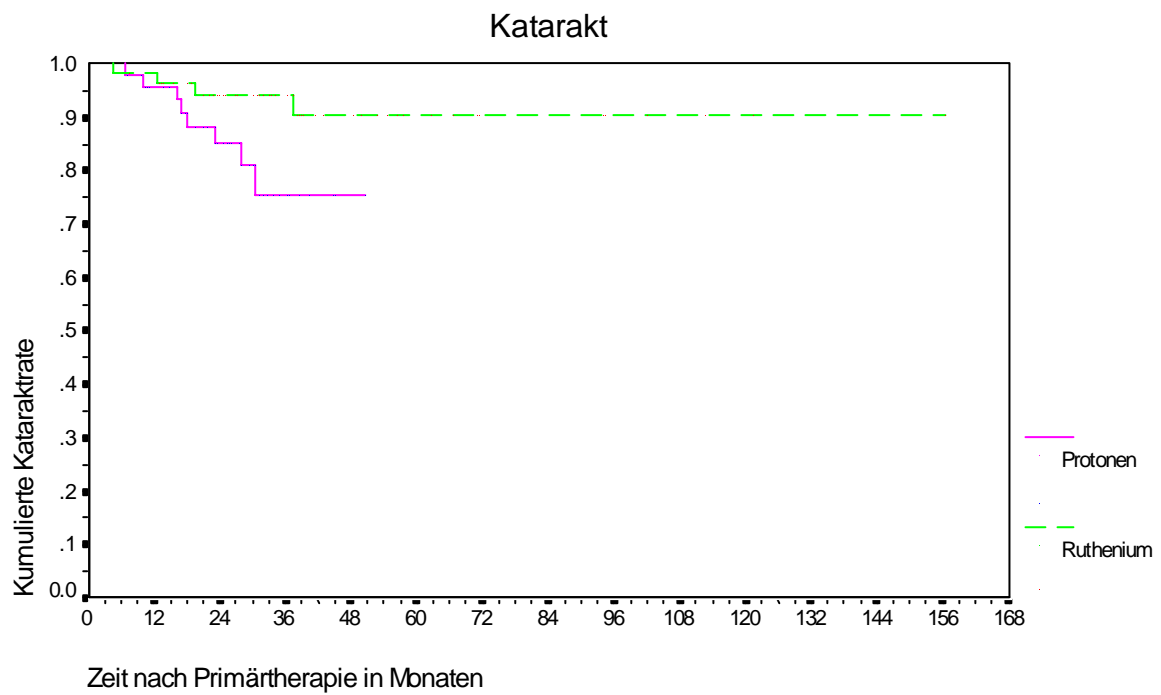


Abb.4: Kumulierte Kataraktrate. Die Y-Achse bedeutet, daß bei 1,0 keine Katarakt in unseren Therapiegruppen auftrat, und bei 0,0 alle Patienten eine Katarakt entwickelt hätten.

Prozentualer Anteil der Linse, bzw. der Linsenperipherie im Protonenbestrahlungsfeld bei Patienten mit Kataraktentwicklung				
	Anteil an der Gesamtdosis (= 60Gy)	20% (= 12Gy)	50% (= 30Gy)	90% (= 54Gy)
1. Fall				
Linse (%)		0%	0%	0%
Linsenperipherie (%)		16%	0%	0%
2. Fall				
Linse (%)		7%	0%	0%
Linsenperipherie (%)		26%	16%	0%
3. Fall				
Linse (%)		10%	3%	0%
Linsenperipherie (%)		21%	16%	0%
4. Fall				
Linse (%)		1%	0%	0%
Linsenperipherie (%)		16%	11%	0%

Tab.9b: Prozentualer Anteil der Linse, bzw. Linsenperipherie im Protonenbestrahlungsfeld bei Patienten mit Kataraktentwicklung

4.8. Rubeosis iridis, Vorderabschnittskomplikationen, Sicca-Syndrom

Die Rubeosis wird definiert als Neubildung von Blutgefäßen innerhalb des Irisstromas, des Kammerwinkels oder beider Teile. Sie ist Folge einer Strahlenretinopathie. Vorderabschnittskomplikationen sind Ausfall der Wimpern, Schädigung der Tränendrüse mit nachfolgendem Sicca-Syndrom und Hornhautschädigung. Diese Komplikationen sind Folge einer direkten Schädigung der vorderen Augenabschnitte.

Die kumulierte Rate an Rubeosis iridis und Vorderabschnittskomplikationen ist in Tabelle 10 aufgeführt. Insgesamt traten diese Komplikationen bei 8 Patienten auf, wobei jede

Patientengruppe 4 Fälle aufweisen konnte. Bei den Rutheniumpatienten trat dieses Ereignis erstmals nach 18,17 Monaten, und bei den Protonenpatienten nach 6,05 Monaten auf. Der p-Wert liegt bei 0,1755 und zeigt somit keine statistische Signifikanz.

Zu einer Rubeosis iridis kam es bei 3 Patienten aus der Rutheniumgruppe, von denen zwei Patienten nach erfolgter Ersttherapie noch einmal photokoaguliert wurden. Nur ein Patient von den beiden entwickelte 10 Monate vor Diagnose einer Rubeosis iridis eine Strahlenretinopathie. Der andere Patient entwickelte erst 1,5 Jahre nach Diagnose der Rubeosis eine Strahlenretino-, bzw. radiogene Optikusneuropathie. Der 3. Patient entwickelte nur eine Rubeosis iridis, ohne vorheriger Strahlenretino-, bzw. Optikusneuropathie. Ein weiterer Patient aus der Rutheniumgruppe wies ein Sicca-Syndrom auf. 5,6 Jahre vorher wurde bei diesem Patienten eine Strahlenretino-, bzw. Optikusneuropathie diagnostiziert.

In der Protonengruppe kam es gleichwohl bei 3 Patienten zur Entwicklung einer Rubeosis iridis. Hier trat nur in einem Fall 9 Monate vor der Diagnose einer Rubeosis eine Strahlenretino-, bzw. Optikusneuropathie auf. Im zweiten Fall wurde eine Rubeosis vor der Retino-, bzw. Optikusneuropathie diagnostiziert, und zwar 3 Monate vorher. Im dritten Fall trat diese Komplikation nicht auf. Stattdessen aber eine Katarakt, und zwar 6 Monate nach Diagnose der Rubeosis. Auch in der Protonengruppe trat ein Fall mit Sicca-Syndrom auf. 5,5 Jahre zuvor wurde bei diesem Patienten eine Strahlenretino-, bzw. Optikusneuropathie diagnostiziert.

LOGRANK-TEST					
Rubeosis iridis, u.ä.					
Monate	6	12	24	36	48
<i>Ruthenium</i>	0,00%	0,00%	2,04%	2,04%	6,94%
<i>Protonen</i>	1,96%	4,19%	9,37%	9,37%	9,37%
p-WERT = 0,1755					

Tab.10: Kumulierte Vorderabschnitts-Komplikationsrate.

4.9. Neovaskuläres Glaukom

Dies wurde als ein Anstieg des vorher normalen intraokularen Druckes auf $> 23\text{mmHg}$ in Verbindung mit Irisneovaskularisationen definiert. Der Pathomechanismus des neovaskulären Glaukoms setzt in der Regel eine Strahlenretinopathie voraus. Infolge einer strahleninduzierten retinalen Vaskulopathie (Ischämie) entwickeln sich zunächst retinale Neovaskularisationen. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung können diese Neovaskularisationen auch auf der Iris und im Kammerwinkel auftreten. Durch die Verlegung des Kammerwinkels entwickelt sich ein Augendruckanstieg.

Die kumulierte Glaukomrate ist in Tabelle 11 aufgeführt. In unserem Kollektiv trat dies bei einem Patienten 20,3 Monate nach Protonentherapie auf. Dieser Patient hatte 4 Monate vor Diagnose des Glaukoms eine Strahlenretinopathie entwickelt. Bei den Rutheniumpatienten in unserer Patientengruppe kam bei einer Nachbeobachtungszeit von 156,65 Monaten kein einziger Fall vor. Generell ist jedoch auch noch nach Brachytherapie mit der Entwicklung eines Sekundärglaukoms zu rechnen.

LOGRANK-TEST					
Neovaskuläres Glaukom					
Monate	6	12	24	36	48
<i>Ruthenium</i>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<i>Protonen</i>	0,00%	0,00%	2,04%	2,04%	2,04%
p-WERT = nicht ermittelbar wegen zu geringer Anzahl					

Tab.11: Kumulierte Glaukomrate

4.10. Erblindung

Nach unserer Definition galt dies, wenn der Visus auf \leq Fingerzeigen abgefallen war, bei vorher besserem Visus. Die kumulierte Erblindungsrate ist in Tabelle 12a aufgeführt. Eine Erblindung, entsprechend dieser Definition, trat bei insgesamt 20 Patienten auf, wobei bei den Rutheniumpatienten in 11 Fällen mit einer mittleren Erblindungszeit von 120,72 Monaten \pm 9,24 Monate und bei den Protonenpatienten in 9 Fällen mit einer mittleren Erblindungszeit

von 42,72 Monaten \pm 2,37 Monaten diese Komplikation auftrat. Das Ergebnis ist *nicht* statistisch signifikant (p-Wert = 0,7110).

Die Ursachen der Erblindung sind in Tab. 12b aufgeführt, wobei ein Patient mehrere Ursachen aufweisen kann.

LOGRANK-TEST					
Erblindung					
Monate	6	12	24	36	48
Ruthenium	5,36%	5,36%	13,84%	19,79%	23,61%
Protonen	5,56%	9,87%	17,99%	22,82%	22,82%
p-WERT = 0,7110					

Tab.12a: Kumulierte Rate an Patienten mit einem Visus \leq Fingerzeigen

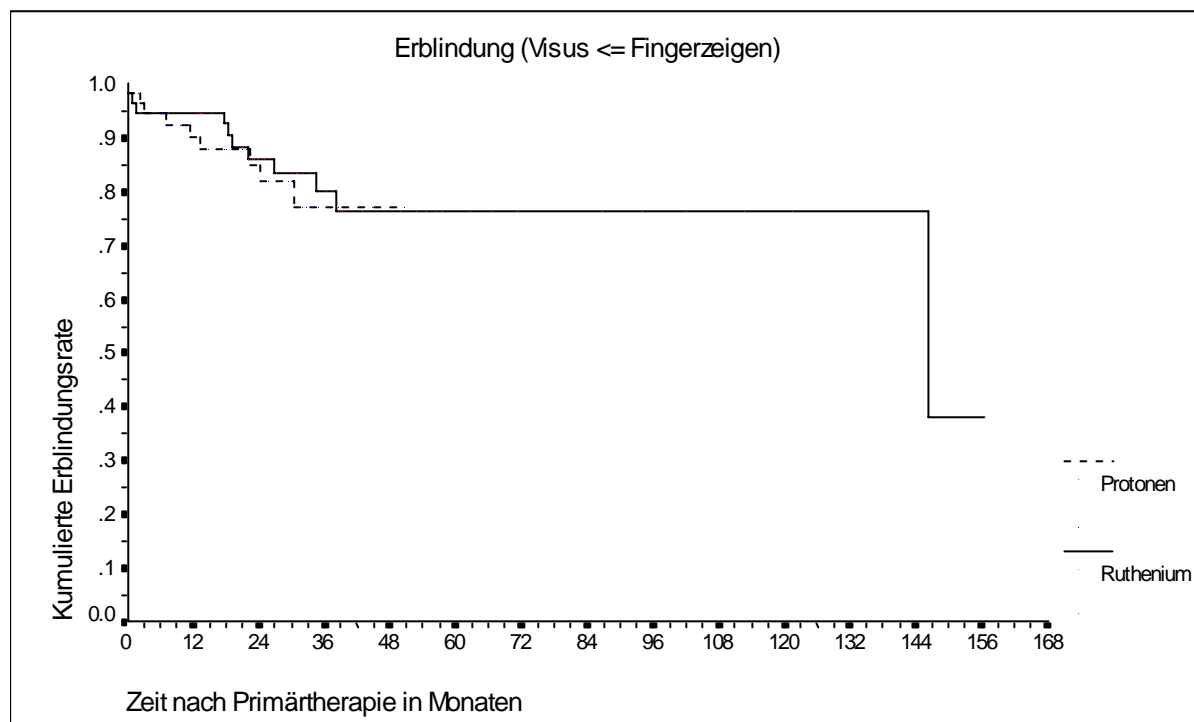


Abb.5: Kumulierte Erblindungsrate (Visus \leq Fingerzeigen). Die Y-Achse bedeutet, daß bei 1,0 keine Erblindung in unseren Therapiegruppen auftrat, und bei 0,0 alle Patienten erblindet worden wären

Ursachen der Erblindung in der Ruthenium-106, bzw. Protonengruppe (Mehrfachnennungen möglich)						
	Katarakt	Glaukom	Retino-, bzw. Optikusneuropathie	Glaskörperblutung	Zunahme d. Tumorablatio	neuaufgetretene Ablatio
Rutheniumpatienten Gesamt: 11 (19,6%)	2 (18,2%)	0 (0%)	9 (81,9%)	3 (27,3%)	0 (0%)	1 (9,0%)
Protonenpatienten Gesamt: 9 (16,1%)	2 (18,2%)	1 (9,0%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	3 (27,3%)	0 (0%)

Tab.12b: Ursachen der Erblindung (Visus \leq Fingerzeigen)

4.11. Verlust der Lesefähigkeit (Visusabfall auf $\leq 0,4$)

Insgesamt zeigte sich bei Patienten, die präoperativ einen Visus von mindestens 0,4 aufwiesen, in 74 Fällen im Verlauf der Nachuntersuchungen ein Visusabfall auf unter 0,4 und somit einen Verlust der Lesefähigkeit an diesem Auge. Die kumulierte Rate an Patienten, die einen Visus $\leq 0,4$ aufwiesen, ist in Tabelle 13 aufgeführt. Im Vergleich trat dies bei den Rutheniumpatienten in insgesamt 45 Fällen und bei den Protonenpatienten in insgesamt 29 Fällen auf. Dies ist ein *statistisch signifikanter* Unterschied mit einem p-Wert von 0,0002. Sehr auffällig ist der sehr rasche Visusabfall in den ersten Monaten postoperativ, v.a bei den Rutheniumpatienten.

LOGRANK-TEST					
\leq Lesevisus					
Monate	6	12	24	36	48
<i>Ruthenium</i>	74,59%	76,54%	80,81%	84,01%	89,34%
<i>Protonen</i>	35,70%	44,35%	54,28%	71,87%	-
p-WERT = 0,0002					

Tab.13: Kumulierte Visusverlustrate $\leq 40\%$ bei besserem Ausgangsvisus

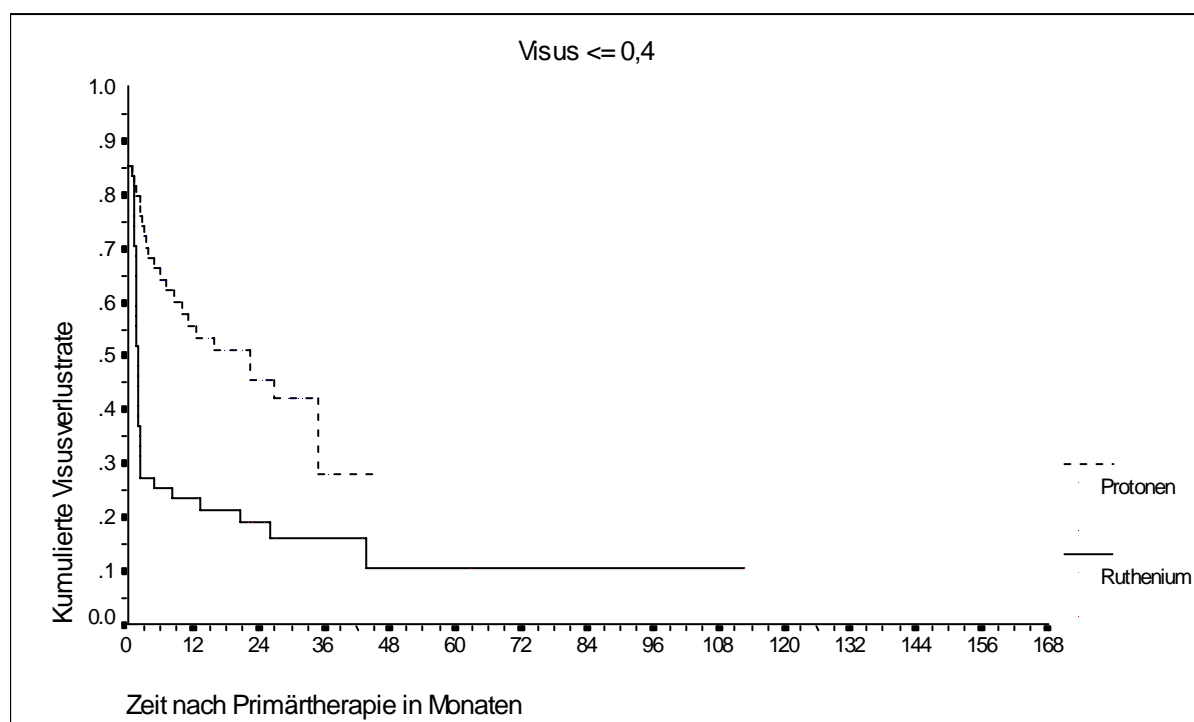


Abb.6: Kumulierte Visusverlustrate $\leq 0,4$ (Verlust d. Lesefähigkeit) bei Patienten mit einem Ausgangsvisus $\geq 0,4$. Statistisch besteht ein hochsignif. Unterschied beider Gruppen ($p= 0,0002$)

4.12. Untersuchung des Visusverlaufes und des Tumorprominenzverlaufes

Wilcoxon Matched Pairs Signed Ranks Test (Vorzeichen-Rang-Test von Wilcoxon für Matched Pairs)

Mit diesem Test wurden jeweils die Visus, sowie die Tumorprominenzen im Ultraschall im Verlauf der Follow-Ups betrachtet. Hierbei wurden nur die ersten 8 Nachuntersuchungen betrachtet, da eine Betrachtung der gesamten Follow-Up-Zeit eine statistische Signifikanz vortäuschen könnte, die wegen der geringen Patientenzahl während einer späteren Nachbeobachtungszeit nicht mehr gegeben ist.

4.12.1. Visus

Der Visusvergleich beider Patientengruppen während der ersten 7 Follow-Ups ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Der größte Unterschied bestand beim ersten Follow-Up mit einem p-Wert von 0,0001. Die weiteren p-Werte waren weiterhin statistisch signifikant (siehe Tabelle 14). Nach dem 7. Follow-Up, d.h. nach 30

Monaten Nachuntersuchung, war kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar. Bei der Interpretation der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß im Verlauf der folgenden Follow-Ups aufgrund der begrenzten Patientenzahl (8. Follow-Up: 7 Paare) eine statistisch verwertbare Interpretation nur noch bedingt möglich ist, und eine Signifikanz, wegen der begrenzten Zahl, vorgetäuscht werden könnte.

Sehr auffällig war in der Gruppe der mit Ruthenium behandelten Patienten ein massiver Visusabfall im ersten Follow-Up und im weiteren Verlauf eine relative Konstanz des Visus ohne weitere starke Visuseinbrüche (siehe Abb.7). Demgegenüber fiel der Visus in der protonenbestrahlten Patientengruppe in keiner Zeit der Nachuntersuchung massiv ab, sondern sank im Verlauf der ersten 8 Follow-Ups nur sehr langsam ab und hielt sich über einen relativ langen Zeitraum ziemlich konstant im Vergleich zu der Rutheniumgruppe (siehe Abb.8).

WILCOXON MATCHED PAIRS TEST – VISUSVERGLEICH - P-WERTE								
<i>Follow-up</i>	1	2	3	4	5	6	7	8
p-Wert =	0,0001	0,0007	0,0078	0,0186	0,1193	0,0439	0,0544	0,1159

Tab.14: p-Werte des Visusvergleiches Ruthenium-106/Protonen im Verlauf

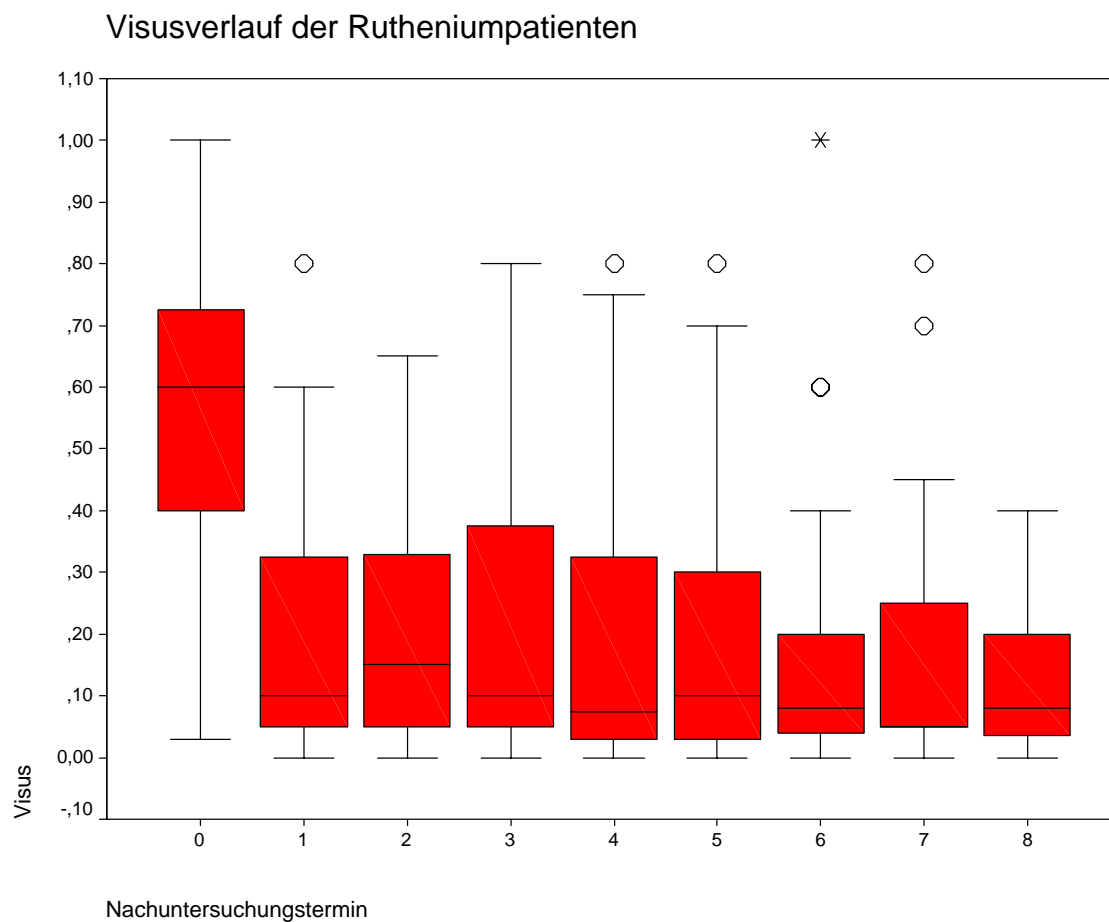


Abb.7: Visusverlauf der Rutheniumpatienten. Die Grafik wurde als einfaches Boxplot erstellt. Die graue Box stellt den Bereich der 50% mittleren Werte dar. Dies sind die Werte zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil. Der Median, also das 50 %-Perzentil, wird als Strich innerhalb der Box dargestellt. Die horizontal verlaufenden Striche über und unter der Box geben den größten und kleinsten Wert an, der nicht als extremer Wert oder als Ausreißer klassifiziert wird. Ausreißer (dargestellt als kleine Kreise) sind Werte, deren Abstand vom 25%-Perzentil nach unten bzw. vom 75%-Perzentil nach oben zwischen dem 1,5fachen und dem 3fachen der Boxhöhe liegen. Die Boxhöhe gibt den Abstand zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil wieder. Extreme Werte (dargestellt als Sternchen) verdeutlichen den Abstand von dem 25%- oder dem 75%-Perzentil, die mehr als das Dreifache der Boxhöhe betragen.). Nachuntersuchungstermin 0 stellt den präoperativen Zustand dar. Nachuntersuchungstermine 1-4 erfolgten im 3-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermine 5-7 erfolgten im 6-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermin 8 erfolgte im 12-Monatsintervall

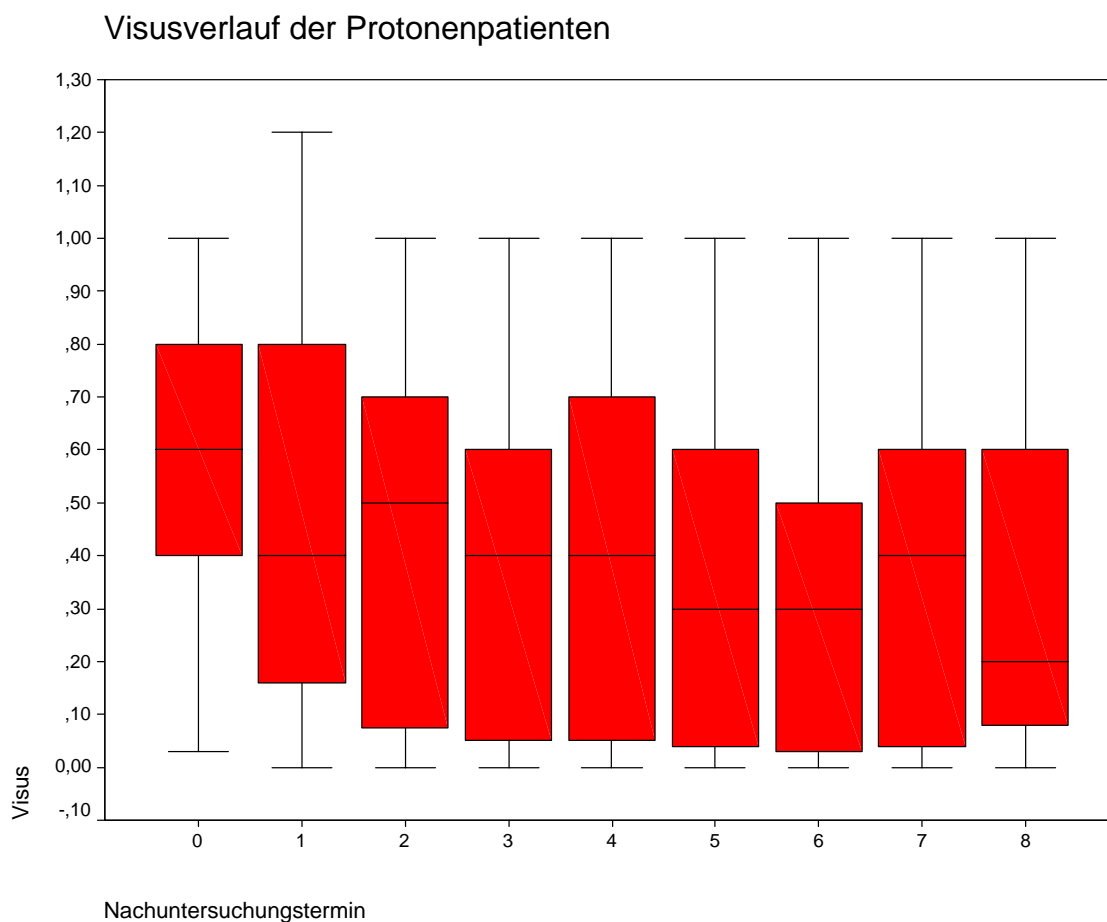


Abb.8: Visusverlauf der Protonenpatienten. (Beschreibung der Graphik siehe Abb.7). Nachuntersuchungstermin 0 stellt den präoperativen Zustand dar. Nachuntersuchungstermine 1-4 erfolgten im 3-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermine 5-7 erfolgten im 6-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermin 8 erfolgte im 12-Monatsintervall

Weiterhin haben wir die beiden Therapiegruppen einzeln in jeweils zwei Untergruppen aufgeteilt, und zwar in eine Gruppe mit nasal von der Papille gelegenen Aderhautmelanomen und eine Gruppe mit temporaler Lage des Tumors hinsichtlich der Papille. Wir wollten damit testen, ob es einen Unterschied im Visusverlauf bei Tumoren, die näher, also temporal, bzw. weiter von der Makula entfernt, also nasal der Papille, lagen, gab. In der Rutheniumgruppe erhielten wir in keinem der Nachuntersuchungen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Tab.15 und Abb.9).

WILCOXON MATCHED PAIRS TEST**VISUSVERGLEICH DER RUTHENIUMTHERAPIE VON TUMOREN****NASAL / TEMPORAL DER PAPILLE****P-WERTE**

<i>Follow-up</i>	1	2	3	4	5	6	7	8
p-Wert =	0,7697	0,9365	0,7094	0,6343	0,6464	0,5208	0,6706	0,9250

Tab.15: p-Werte für den Vergleich des Visusverlaufes zwischen nasal und temporal der Papille liegenden Tumoren in der Rutheniumgruppe

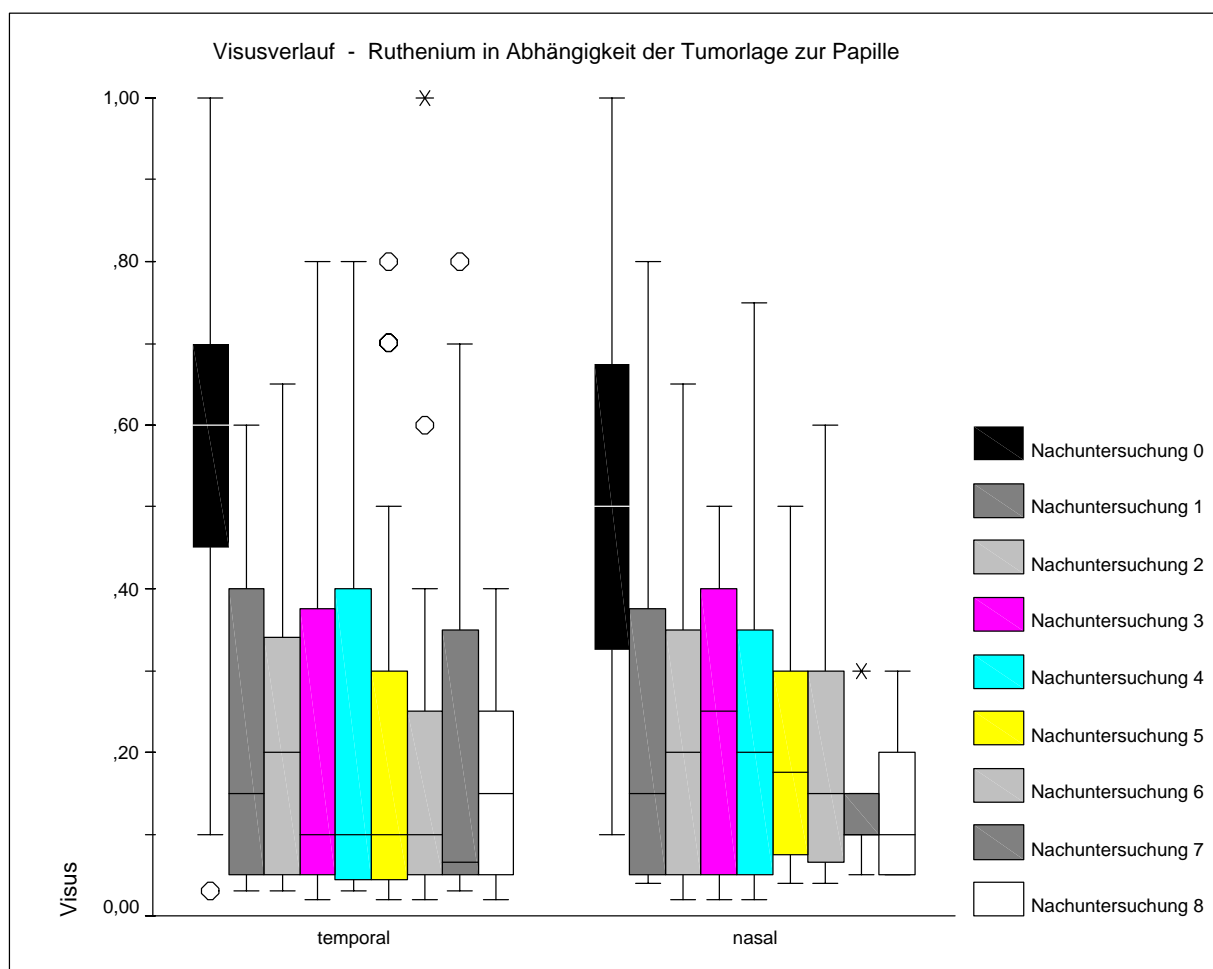


Abb.9: Visusverlauf der Rutheniumpatienten in Abhängigkeit der Tumurlage zur Papille. (Beschreibung der Graphik siehe Abb.7). Nachuntersuchungstermin 0 stellt den präoperativen Zustand dar. Nachuntersuchungstermine 1-4 erfolgten im 3-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermine 5-7 erfolgten im 6-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermin 8 erfolgte im 12-Monatsintervall.

In der Protonengruppe zeigte sich zunächst in den ersten 5 Follow-Ups kein signifikanter Unterschied beider Gruppen (siehe Tab.16). Im 6. und 7. Follow-Up trat ein Unterschied mit

Signifikanz zwischen beiden Gruppen auf, der jedoch klinisch nicht relevant zu sein scheint. Man erkennt jedoch in dieser Gruppe eine stärkere Tendenz zu besseren Visus bei nasalen Melanomen im Gegensatz zu der Rutheniumgruppe (siehe Abb.10).

WILCOXON MATCHED PAIRS TEST								
VISUSVERGLEICH DER <u>PROTONENTHERAPIE</u> VON TUMOREN								
NASAL/TEMPORAL DER PAPILLE								
P-WERTE								
<i>Follow-up</i>	1	2	3	4	5	6	7	8
p-Wert =	0,3491	0,5253	0,4421	0,1424	0,2104	0,0256	0,0193	0,2612

Tab.16: p-Werte für den Vergleich des Visusverlaufes zwischen nasalen und temporalen Tumoren in der Protonengruppe

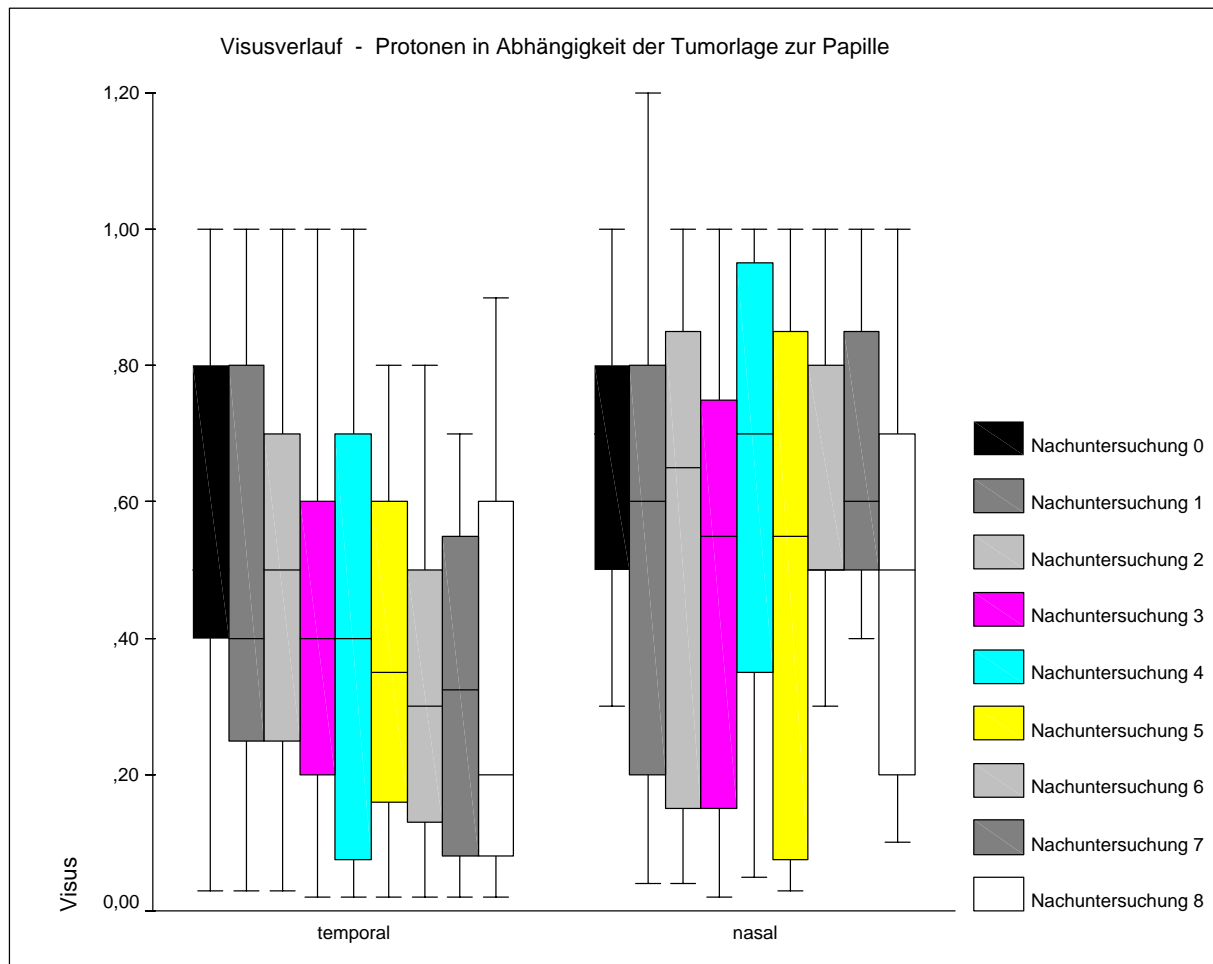


Abb.10: Visusverlauf der Protonenpatienten in Abhängigkeit der Tumorage zur Papille (Beschreibung der Graphik siehe Abb.7). Nachuntersuchungstermin 0 stellt den präoperativen Zustand dar. Nachuntersuchungstermine 1-4 erfolgten im 3-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermine 5-7 erfolgten im 6-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermin 8 erfolgte im 12-Monatsintervall

4.12.2. Tumorregression

Die Prominenz im Ultraschall ergab im Verlauf der ersten 6 Follow-Ups einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden behandelten Gruppen (siehe Tab.17). Wie bei der Betrachtung des Visus fällt auf, daß in der Rutheniumgruppe die Prominenz in den ersten Follow-Ups massiv abfällt, und im weiteren Verlauf einen relativ stabilen Wert annimmt (siehe Abb.11). Im Gegensatz dazu kommt es in der Protonengruppe zunächst im ersten Follow-Up sogar zu einem Anstieg der Prominenz, der eventuell auf ein strahlenbedingtes Tumorödem zurückzuführen ist (siehe Abb.12). Im weiteren Verlauf geht der Tumor sehr langsam in Regression. Und obwohl sich die Prominenzen beider Gruppen allmählich nähern, bleibt im 8. Follow-Up ein signifikanter Unterschied zugunsten der Ruthenium-Therapie bestehen.

WILCOXON MATCHED PAIRS TEST - TUMORREGRESSIONSVERGLEICH								
P-WERTE								
<i>Follow-up</i>	1	2	3	4	5	6	7	8
p-Wert =	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0082	0,0185	0,3281	0,0273

Tab.17: p-Werte des Tumorregressionsvergleiches Ruthenium-106/Protonen im Verlauf. Die absoluten Höhen zeigen Abb. 11 und 12.

Tumorprominenzverlauf der Rutheniumpatienten

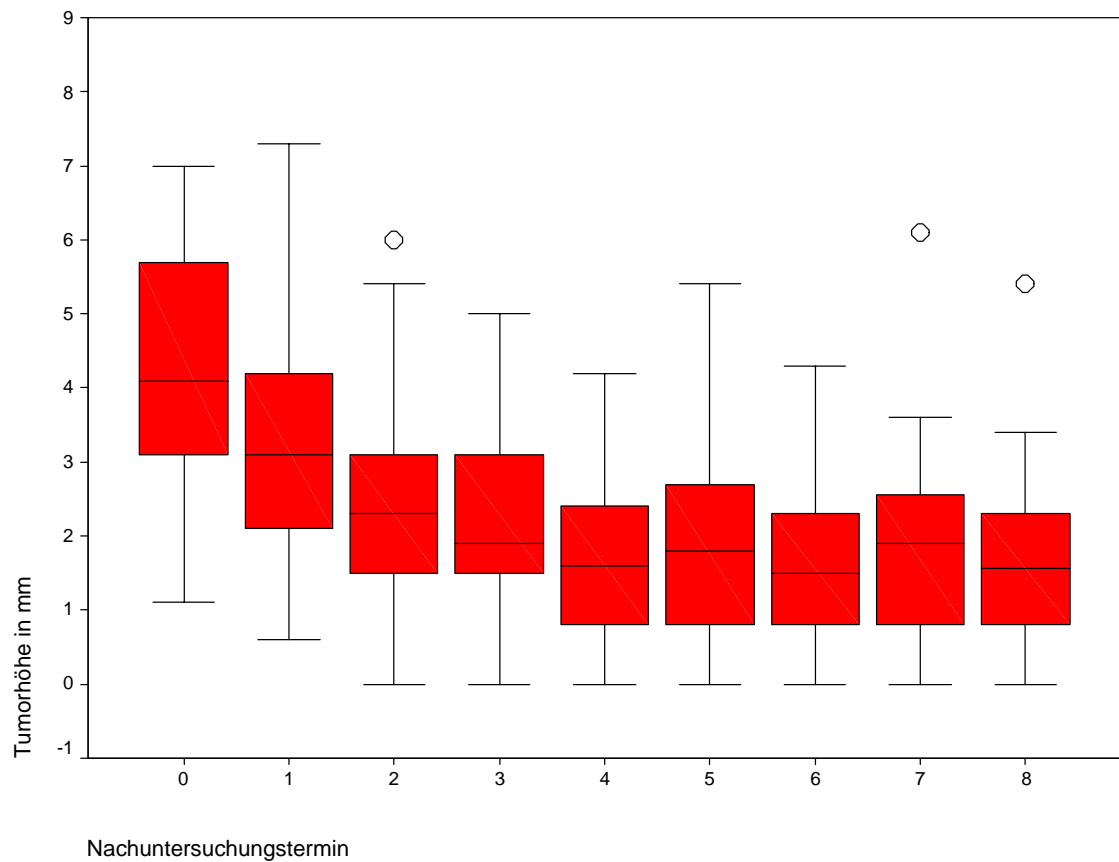


Abb.11: Tumorprominenzverlauf der Rutheniumpatienten. (Beschreibung der Graphik siehe Abb.7). Nachuntersuchungstermin 0 stellt den präoperativen Zustand dar. Nachuntersuchungstermine 1-4 erfolgten im 3-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermine 5-7 erfolgten im 6-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermin 8 erfolgte im 12-Monatsintervall.

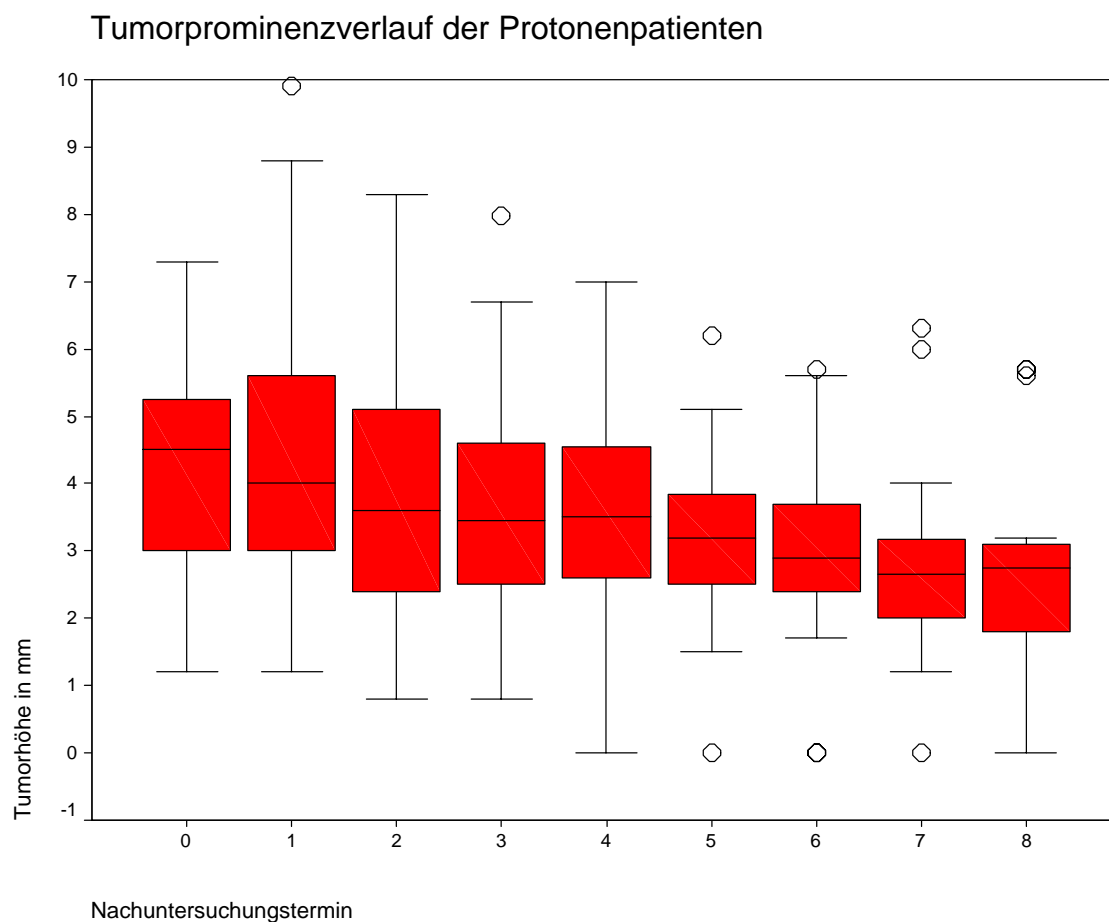


Abb.12: Tumorprominenzverlauf der Protonenpatienten. (Beschreibung der Graphik siehe Abb.7). Nachuntersuchungstermin 0 stellt den präoperativen Zustand dar. Nachuntersuchungstermine 1-4 erfolgten im 3-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermine 5-7 erfolgten im 6-Monatsintervall. Nachuntersuchungstermin 8 erfolgte im 12-Monatsintervall

4.13. Zweittherapie

Bei insgesamt 21 Patienten (22,32%) mußte nach der Primärbestrahlung eine weitere Therapie angewandt werden. Grund hierfür war *keine ausreichende Tumorregression*, *erneutes Tumorwachstum* oder *eine therapierefraktäre Strahlenretinopathie*. In der Rutheniumgruppe erfolgte diese Zweittherapie in 12 Fällen (21,4%), wovon bei 10 Patienten (17,9%) eine *Laserkoagulation* des nochbestehenden Tumorrandes und bei 2 Patienten (3,6%) eine *weitere Rutheniumbestrahlung* erfolgte. In der Protonengruppe wurde in 9 Fällen (16,07%) eine weitere Therapie vorgenommen. Bei 2 Patienten (3,6%) erfolgte eine *Laserkoagulation*, in 4 Fällen (7,1%) mußte ein *Ruthenium-Applikator* gelegt werden, in einem Fall (1,8%) wurde nochmals mit *Protonen* bestrahlt und bei 2 Patienten (3,6%) fand

eine *Enukleation* statt (Tab. 18a). Die Ursachen der Zweittherapie sind in Tab. 18b aufgeführt.

	RUTHENIUMTHERAPIE		PROTONENTHERAPIE	
Zweittherapie	<i>Laserkoagulation</i>	10 (17,9%)	<i>Laserkoagulation</i>	2 (3,6%)
	<i>Ruthenium- bestrahlung</i>	2 (3,6%)	<i>Ruthenium- bestrahlung</i>	4 (7,2%)
			<i>Protonen- bestrahlung</i>	1 (1,8%)
			<i>Enukleation</i>	2 (3,6%)

Tab.18a: Daten zu den einzelnen Therapiegruppen

Ursachen der Zweittherapie nach erfolgter Primärbestrahlung mit Ruthenium-106, bzw. Protonen				
		Ursachen für eine Zweittherapie:		
Art der Zweittherapie:		<i>keine ausreichende Regression</i>	<i>erneutes Tumorstadium</i>	<i>therapierefraktäre Strahlenretino pathie</i>
Photokoagulation	<i>Ruthenium</i> 10 (17,9%)	10 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Protonen</i> 2 (3,6%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0,0%)
Ruthenium-106	<i>Ruthenium</i> 2 (3,6%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0,0%)
	<i>Protonen</i> 4 (7,1%)	2 (50%)	2 (50%)	0 (0,0%)
Protonen	<i>Ruthenium</i> 0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Protonen</i> 1 (1,8%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)
Enukleation	<i>Ruthenium</i> 0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Protonen</i> 2 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (50%)	1 (50%)

Tab.3b: Ursachen der Zweittherapie nach erfolgter Primärtherapie.

Bei jeweils einem Patienten aus beiden Therapiegruppen wurde nach erfolgter Zweittherapie

als ultima ratio enukleiert, da der Tumor nicht zerstört werden konnte.

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1. Vor- und Nachteile der Ruthenium-106- und der Protonenbestrahlung

Zunächst sollen die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Bestrahlungsformen gegenübergestellt werden. Für die Bestrahlung mit einem ^{106}Ru -Ruthenium-Applikator (Brachytherapie) sprechen:

- Ein bei weitem geringerer Aufwand der Therapieplanung. Diese Strahlung hat eine geringe Reichweite.
- Geringere Kosten. Der Patient erhält lediglich für einige Tage einen Strahlenträger auf sein betroffenes Auge genäht, und dieser wird in einem kurzen Eingriff wieder entfernt.
- Bei ungünstiger Lage des Tumors wird nur wenig Umgebungsgewebe der vorderen Augenabschnitte, wie z.B. die Linse, die Lider und die Tränendrüse/-wege bestrahlt.
- Eine exponentiell größere Dosis auf die Tumorbasis und seiner Gefäße als auf die Tumorspitze. Es wird vermutet, daß ein wichtiger Faktor für die Tumorregression die radiogene Vaskulopathie, der das Melanom versorgenden Tumorgefäße, ist (Char et al. 1989)¹⁵.
- Ein genau voraussagbarer Dosisabfall.

Demgegenüber hat die Protonenbestrahlung (Teletherapie) folgende Vorteile:

- Die sehr genaue Fokussierbarkeit der schnellen Teilchen, da die Strahlen monoenergetisch sind. Die Strahlendosis sinkt von 90% auf 10% innerhalb von 0.8mm und weist nahezu keine Streustrahlung auf, wie im Gegensatz dazu aber die Brachytherapie, bei der polychromatische Strahlung emittiert wird.
- Eine sehr uniforme Strahlenmenge trifft den gesamten Tumor. Diese reduziert damit das Risiko, einzelne Teile des Tumors ungenügend bestrahlt zu haben.
- Ein relativ hoher linearer Energietransfer (LET) im Tumor. Dieser soll gegen hypoxisches Tumorgewebe wirksamer sein als die β -Strahlung (Castro et al. 1980)¹⁴.
- Eine Fraktionierung der 60GyE auf 4 x 15GyE bewirkt eine Regenerierung des bestrahlten gesunden Nachbargewebes und soll damit die radiogenen Komplikationen

senken.

Die wesentlichen Vor- und Nachteile beider Therapien sind noch einmal in Tabelle 19a und 19b aufgelistet.

Brachytherapie	
Vorteile	Nachteile
geringer Aufwand	Inhomogenes Bestrahlungsprofil (poly-chromatische Strahlung)
geringe Kosten	Bestrahlungsfläche durch Applikatorform begrenzt
Schonung umgebenden Gewebes	unscharfe Seitenränder der Strahlung (= Mitbestrahlung von Makula/Papille bei juxtafoveolären/juxtapapillären Tumoren)
hohe Dosis an der Basis des Tumors	hohe Sklerakontaktdosis = Skleranekrosen
genaue Positionierung und Bestrahlungsplanung	

Tabelle 19a: Vor- und Nachteile von Brachytherapie

Teletherapie	
Vorteile	Nachteile
genaue Tiefen- und Seitenfokussierung, da monoenergetische Strahlung	hohe Kosten
relativ homogene Strahlendosis im Tumor	hoher technischer Aufwand
relativ hoher linearer Energietransfer (LET) im Tumor, im Vergleich zur Brachytherapie	Mitbestrahlung der Gewebe vor dem Tumor (Lider, Hornhaut, Sklera, Iris und Linse)
Fraktionierung	Höherer zeitlicher Aufwand für den Patienten
individuelles Bestrahlungsprofil (dem Tumor angepaßt). Niedriges LET außerhalb des Tumors zur Schonung des Umgebungsgewebes	

Tabelle 19b: Vor- und Nachteile von Teletherapie

5.2. Studiendesign

Das Design der Studie hat einige Stärken, aber auch Schwachpunkte, die erwähnt werden sollen. Zu den Stärken:

- Alle Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurden in gleicher Weise mittels standardisierter Behandlungsbögen untersucht, behandelt und später auch nachuntersucht. In beiden Gruppen wurden die Patienten von dem gleichen Arzt gesehen und mitbeurteilt. Diese Daten wurden gleichermaßen in beiden Gruppen in eine spezielle Uveamelanomdatei aufgenommen.
- Durch das „Matched-pairs-Verfahren“ konnten zwei Gruppen mit insgesamt 56 Zwillingen gefunden werden, die sich in wichtigen prognostischen Kriterien und Verlaufsparemtern glichen und somit statistisch gut vergleichbar waren. Trotzdem retrospektiv nichtrandomisierte Daten ausgewertet wurden, war es möglich, mittels des „Matched-pairs-Verfahrens“ eine Strukturgleichheit zu bekommen. Die Tumorgröße, das Alter des Patienten und die Tumorage waren in einer früheren Studie von Augsburgur et al. die wichtigsten prognostischen Faktoren von melanomspezifischer Mortalität (Augsburger et al. 1990)², und wurden in unserer Studie als „Match-Kriterien“ verwendet, sowie der wichtige Verlaufsparemeter „Visus“, welcher in einem wesentlichen Maße zur postoperativen Lebensqualität des Patienten beiträgt.
- Die relativ hohe Zahl von 112 Patienten, von denen sich jeweils 56 Menschen in vier entscheidenden Merkmalen glichen.
- Logrank-Test und Wilcoxon-Test für Matched Pairs konnten unabhängig von den unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten beide Therapieformen miteinander vergleichen und Aussagen über die jeweiligen Endpunkte, wie Rezidivrate, Tumorzerstörung usw., treffen und Einschätzungen hinsichtlich des Visus und der Tumorregression geben.
- Mit der Follow-Up-Zeit konnten die ersten postoperativen Jahre hinsichtlich auftretender Frühkomplikationen, die eine zusätzliche Behandlung erfordern, betrachtet werden.
- Die Follow-Up-Daten der Patienten bezüglich der untersuchten Parameter, die man für die angewandten statistischen Tests benötigte, waren nahezu vollständig.

Zu den Schwachpunkten:

- Das Follow-Up der Protonenpatienten war erheblich kürzer als das der Rutheniumpatienten. Dies lag in der Tatsache begründet, daß die Protonentherapie erst 1991 in Nizza begonnen wurde und die Ruthenium-Patienten schon viele Jahre früher (früherster Behandlungstermin in unserer Gruppe: 18.03.1981) routinemäßig bestrahlt wurden. Immerhin hat die Rutheniumgruppe eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 45,37 Monaten (Median: 35,32 Monate, Maximum: 156,65 Monate), und die Protonengruppe von 24,22 Monaten (Median: 26,02 Monate, Maximum: 50,60 Monate), so daß man, mit Einschränkung, doch schon eine Aussage über die postoperative Entwicklung machen konnte.
- Die Auswertung mittels des Logrank-Testes darf bei einigen Endpunkten, wie Tod oder Metastasen, infolge der geringen Fallzahl dieser Ereignisse nur eingeschränkt interpretiert werden. Um genauere Aussagen machen zu können, wird eine längere Nachbeobachtungszeit und höhere Fallzahlen zu fordern sein.
- Die Analyse beinhaltet keine histopathologischen Befunde, da diese bei alleiniger Strahlentherapie nicht vorlagen. Die Diagnose eines malignen Aderhautmelanoms wurde rein klinisch ohne Probebiopsie gestellt.
- Die Nachbeobachtungszeit war relativ kurz. Ob sich Spätmetastasen entwickeln oder radiogene Spätkomplikationen entstehen, konnte nicht beurteilt werden.
- Die nichtrandomisierte Studie ist für einen Vergleich zweier Therapiearten weniger geeignet als randomisierte prospektive Studien. Bei ersterer wurden Daten ausgewertet, bei denen zusätzlich Selektion in der Stichprobe stattfinden konnte, und die Daten nicht genau für die Fragestellung, die in dieser Studie wichtig war, erhoben worden sind.
- Es wurden nur Endpunkte betrachtet. Bei den Endpunkten „Lesevisus“ und „Erblindung“ kann eine nachfolgende Visusverbesserung nicht mitberücksichtigt werden.

Da bis zu diesem Zeitpunkt keine vergleichbaren „Matched-Pairs-Studien“ existieren, die die beiden Therapieformen Ruthenium-106 versus Protonenbestrahlung untereinander vergleichen, werden die Ergebnisse anderer Autoren, welche jeweils eine der beiden Therapien angewandt haben und bei denen die Grundvoraussetzungen, wie z.B. die Tumorgöße, ähnlich unserer Daten waren, verglichen.

5.3. Vergleich der Überlebens-, Rezidiv-, Eukleations-, sowie Metastasierungsraten beider Therapieverfahren in der Literatur

5.3.1. Vergleich der Überlebens-, Rezidiv-, Eukleations-, sowie Metastasierungsrate nach Rutheniumbestrahlung in der Literatur

Zunächst werden die Überlebensraten, sowie die Rezidiv- und Eukleations- und Metastasierungsraten unseres Rutheniumkollektives mit denen anderer Gruppen, die auch Ruthenium-106-Applikatoren verwendet haben, verglichen.

Autor	Patientenzahl	Follow-Up (Jahre)	Tumorhöhe (mm)	Patientenalter (Jahre)	5-Jahresüberlebensrate	Rezidivrate	Eukleationsrate	Metastasierungsrate
Seregard et al. (1997) ⁶⁷	266	Median: 3,6 (Range: 0,5-12,5)	Median: 4,4 (Range: 1,0-13,1)	Median: 62,6	Tumorbezogene Rate: 86% Gesamt: 83%	10,2%	17%. 5-Jahresrate: 18%	11%
Foerster et al. (1986) ²⁵	295	Mittelwert: 1,3 (Range: 0,0-5,0)	Mittelwert: 5,75	Mittelwert: 55,4	Tumorbezogene Rate: 98%	19% (ohne Ziliarkörpermelanome): 16,9%	10,8%	2%
Lommatzsch et al. (1994) ⁷⁵	93	Mittelwert: 3,4 (Range: 1,0-17,0)	Mittelwert: 4,3	Median: 60,8	Tumorbezogene Rate: 88,2% Gesamt: 85%	15%	15%	11,8%
Summanen et al. (1993) ¹⁴⁷	100	Median: 3,0 (Range: 1,0-10,1)	Median: 6,0	Median: 59,5	Tumorbezogene Rate: 78%	19%	31,6%	18%
unsere Gruppe	56	Median: 3,0 Mittelwert: 3,8 (Range: 0,12-13)	Mittelwert: 4,2 (Range: 1,1-7,0)	Median: 54,6 Mittelwert: 53,8	Tumorbezogene Rate: 98,2% Gesamt: 96,4%	2%	1,8%	1,8%

Tab. 20: Vergleich der Überlebens-, Rezidiv-, Eukleations-, sowie Metastasierungsrate nach Rutheniumbestrahlung

Seregard et al. haben 266 Patienten mit Ruthenium bestrahlt und nachbeobachtet. Hier war die mittlere, mit unserem Kollektiv vergleichbare Tumordicke 4,4mm. In dieser Studie wurden jedoch, im Gegensatz zu unserer Gruppe, auch Ziliarkörper-, sowie Irismelanome (21%) behandelt. Seregard et al. fanden nach anfänglichem Visusabfall postoperativ nach 5 bis 6 Jahren einen stabilen Zustand. In unserem Kollektiv fiel der Visus in den ersten Monaten postoperativ genauso massiv ab, stabilisierte sich danach jedoch sehr viel früher, nämlich schon nach den ersten postoperativen Monaten. Eine Enukleation erfolgte bei den 266 Patienten in 46 Fällen (17%), wobei in unserer Gruppe nur ein Fall (1,79%) von 56 Patienten aufgrund eines nicht zerstörten Tumors auftrat. Bei Seregard et al. traten 27 Fälle (10,2%) mit erneutem Tumorwachstum auf, in unserem Kollektiv trat unter den rutheniumbestrahlten Patienten nur ein Fall auf. 45 der 266 Patienten (17%) starben, wobei 29 (11%) von diesen Todesfällen tumorbezogen waren. In unserer Gruppe starben zwei Patienten (3,57%), wobei die Ursache in einem Fall eine Melanometastase war, und in einem Fall unbekannt blieb.

Die besseren Ergebnisse der Rezidivrate in unserem Kollektiv im Vergleich zu denen aus Seregard's Gruppe (2,0% vs. 10,2%) können damit erklärt werden, daß in unserer Gruppe gut 20% der Patienten aufgrund nicht ausreichender Tumorregression nach der Primärbestrahlung nochmals bulbuserhaltend therapiert wurden. Die 10 zusätzlich gelaserten Tumore gingen danach in Regression und 3 von diesen waren 3,5, bzw. 5,5, sowie 8 Monate nach dieser Laserung zerstört. In einem Fall wurde der Tumor aufgrund nicht ausreichender Regression erneut mit einem Ruthenium-106-Applikator bestrahlt. Trotzdem metastasierte dieser Tumor 8 Monate nach erfolgter Sekundärtherapie, und der Patient verstarb. Der Fall aus unserem Kollektiv mit erneutem Wachstum 17 Monate nach erster Therapie wurde nochmals mit einem Ruthenium-106-Applikator bestrahlt. Trotz dieser Zweittherapie konnte der Tumor klinisch nicht zerstört werden, und das Auge mußte 9 Monate später enukleiert werden.

Bei Seregard et al. lag die Rezidivrate bei 10,2% und die Enukleationsrate bei 17%, davon war der Grund in 59% der Fälle ein Rezidiv. Diese viel höheren Werte zeigen, daß Seregard et al. nicht, wie in unserer Gruppe, eine zweite bulbuserhaltende Therapie versucht haben, sondern gleich nach mißlungener Primärtherapie das Tumoraugenauge enukleiert haben. Unsere Gruppe konnte eine sehr viel bessere Rate an Erfolgen (= Tumorzerstörung) aufweisen, da die malignen Melanome, die eine Abweichung der normalen Regression aufwiesen, einer Photokoagulation unterzogen wurden. Es mag sein, daß diese Tumore noch einmal

gewachsen wären, und dies wurde durch die zweite Therapie verhindert. Seregard et al. haben hingegen anscheinend abgewartet, bis sich ein Rezidiv gezeigt hat und haben dann erst eingegriffen. Seregard et al. haben weiterhin die enukleierten Augen auf noch lebende, sich im Zellzyklus befindenden Tumorzellen untersucht, und herausgefunden, daß 87,5% der bestrahlten Melanome noch lebende Zellen aufwiesen, d.h. nicht erfolgreich behandelte Melanome. Dies veranlaßte sie zu der Annahme, daß diese die Potenz der Metastasierung trotz Strahlentherapie immer noch haben und deshalb eine schlechtere Prognose aufweisen würden als diejenigen, die gleich enukleiert werden würden (Seregard et al. 1997)⁶⁹. Unsere Studie läßt den Schluß zu, daß auch Melanome, die anscheinend bösartiger, sowie strahlenresistenter als andere zu sein scheinen, nach erfolgter erster Strahlentherapie mittels zusätzlicher Photokoagulation, unter Kontrolle, oder auch zerstört werden können.

In der Gruppe von Foerster et al. war der Tumor in 11,9% der Fälle zerstört, in unserem Kollektiv in 55% nach 48 Monaten. Dieser wiederum sehr hohe Unterschied könnte auch an der wiederum von Foerster et al. gefaßten engeren Definition einer Tumorzerstörung liegen. Die genaue Definition von Foerster et al. kann der Arbeit leider nicht entnommen werden. Wir haben eine Tumorzerstörung als entweder echographisch nachweisbare Tumorprominenz von < 1mm oder, wenn der Tumor ophthalmoskopisch, d.h. subjektiv, nicht mehr nachweisbar war, definiert. Außerdem könnte diese geringe Tumorzerstörungsrate in Foerster's Kollektiv an einer vorsichtigen Einstellung, und somit frühzeitigen Indikation zur Eukleation liegen. Zu einem erneutem Tumorwachstum kam es bei Foerster et al. bei 19% der Patienten, wohingegen in unserer Gruppe nur in einem Fall ein eindeutiges Rezidiv vorlag. Man muß bei diesen Betrachtungen zur Einschätzung von Foerster et al. noch berücksichtigen, daß 1986 die Brachytherapie relativ neu war und die Ophthalmologen vorsichtig mit dieser neuen Therapieform umgingen. Dennoch beweisen die Daten der Zweittherapie, daß Foerster et al. vor Eukleation doch noch eine zweite bulbuserhaltende Therapie ausprobiert haben, bevor sie das Auge enukleiert haben. Sie führten immerhin bei 12,2% des Kollektivs eine Photokoagulation des Tumorrandes durch (unsere Gruppe: 17,9%), sowie in 16,3% eine wiederholte Ruthenium-106-Bestrahlung (unsere Gruppe: 3,6%). Heutzutage wird aufgrund längerer Erfahrung mit diesem Verfahren noch länger abgewartet, ob sich das maligne Melanom nicht doch langsam zurückbildet, bevor die Indikation zur Eukleation gestellt wird. Unsere Daten beweisen, daß diese abwartende Methode vertretbar zu sein scheint. Trotz alledem sind die Ergebnisse von Foerster et al. nicht ohne weiteres mit unseren vergleichbar, da Foerster et al. nicht die

kumulativen Überlebensraten nach 1, 2 oder 5 Jahren ausgewertet haben, sondern die insgesamt Zahl der Ereignisse seiner Gruppe betrachtet haben. Weiterhin sind seine Patienten viel kürzer als die unserer Gruppe nachbeobachtet worden (Mittelwert: 1,3 Jahre vs 3,8 Jahre). Zusammenfassend kann man sagen, daß die von uns mit Ruthenium bestrahlten Patienten im Vergleich zu Foerster's Kollektiv eine erheblich bessere Tumorkontrolle aufweisen, jedoch auch eine erheblich höhere Rate an radiogenen Hinterabschnittskomplikationen zeigen. Die wesentliche Ursache hierfür ist, daß bei Foerster et al. Tumore mit einer mittleren Sklerakontaktdosis von 700Gy über eine Woche bestrahlt wurden (die Tumorspitzendosis war der Studie nicht zu entnehmen), wohingegen in unserem Kollektiv eine mittlere Sklerakontaktdosis von 906Gy appliziert wurde.

Eine mit unserem Kollektiv der Rutheniumpatienten vergleichbare Patientengruppe wurde von Lommatzsch et al. untersucht. Diese Gruppe untersuchte 93 Patienten mit Aderhautmelanom, die juxtapapillär lagen und eine mittlere Prominenz von 4.3mm besaßen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 41 Monate. Gleichwohl, wie in den anderen schon besprochenen Gruppen, lag sowohl die Rezidiv-, wie auch die Metastasierungs-, sowie die Enukleationsrate viel höher als in unserem Kollektiv, obwohl die Sklerakontaktdosis wie in unserem Kollektiv bei 1000Gy im Median lag (siehe Tab.19). Ein Unterschied ist bei der Dosisleistung zu verzeichnen. Die Dosisleistung in deren Gruppe lag bei durchschnittlich 7,2Gy/h, wohingegen die Dosisleistung unserer Gruppe bei durchschnittlich 10,4Gy/h lag.

Summanen et al. (1993)⁷⁵ haben genauso wie die anderen Gruppen, eine viel höhere Rezidivrate als unsere Gruppe erhalten. Von diesen wurden fast alle, d.h. 18 von 19, noch einmal behandelt, und zwar: 4 Rezidive mit Photokoagulation, 2 Rezidive mit einem Jod-125-Applikator und 6 Rezidive wurden erneut mit einem Ruthenium-106-Applikator bestrahlt. Sechs Augen mußten enukleiert werden. Sieben der 19 Rezidive (31,6%) metastasierten, davon wurden 6 Rezidive vorher nochmals behandelt, und zwar zwei mittels Photokoagulation, zwei mit einem Ruthenium-106-Applikators, sowie zwei mittels einer Enukleation.

In unserer Gruppe trat nur ein Rezidiv auf, welches mit einem Ruthenium-106-Applikator bestrahlt wurde. Dieser Tumor konnte trotzdem nicht zerstört werden und das Auge mußte 9 Monate später enukleiert werden.

Die Diskrepanz unserer Ergebnisse und denen von Summanen et al. könnte zum einen damit zusammenhängen, daß Summanen et al. größere Tumore, sowie auch Tumore der Iris und des Ziliarkörpers in ihre Untersuchung mit aufgenommen haben. Nach deren Ergebnissen

haben große maligne Melanome mit Lage im vorderen Augenabschnitt, mit und ohne Infiltration des Ziliarkörpers, eine schlechtere Prognose hinsichtlich eines Neuwachstums, der Metastasierung, sowie der Mortalität. Bei Summanen et al. traten in 12% der Fälle Ziliarkörper-, bzw. Irismelanome auf und nur bei 88% reine Chorioideamelanome. Im Vergleich traten in unserer Gruppe in 0% der Fälle Ziliarkörper-, bzw. Irismelanome und bei 100% Chorioideamelanome auf.

Vergleicht man die Tumorgrößen unseres Kollektives mit denen von Summanen et al. mit Hilfe der TNM-Klassifikation (UICC 1992), so erhält man in Summanen's Gruppe einen deutlich höheren Prozentsatz an T3-Tumoren (siehe Tab.21).

TNM-Klassifikation (UICC, 1992)		Summanen et al.	Unsere Gruppe
T1	Größte Tumorbreite (Basis) \leq 10mm oder Tumorhöhe \leq 3mm	7%	22,5%
T2	Größte Tumorbreite (Basis) $>$ 10mm, aber \leq 15mm oder Tumorhöhe $>$ 3mm, aber \leq 5mm	37%	38,7%
T3	Größte Tumorbreite (Basis) $>$ 15mm oder Tumorhöhe $>$ 5mm	56%	39,5%
T4	Tumor mit extra- okularer Ausbreitung	0%	0%

Tab.21: Vergleich der Tumorgröße mittels der TNM-Klassifikation

Wir haben in zwei wichtigen prognostischen Parametern, der Tumorgröße und -lage, prognostisch günstigere Ausgangswerte und damit sind auch die besseren Ergebnisse unserer Gruppe erklärbar.

5.3.2. Vergleich der Überlebens-, Rezidiv-, E nukleations-, sowie Metastasierungsrate nach Protonenbestrahlung in der Literatur

Im folgenden werden die Ergebnisse der mit Protonen behandelten Patienten mit anderen Studien verglichen. Zunächst werden Überlebens-, Rezidiv-, E nukleations-, sowie Metastasierungsrate verglichen (siehe Tab.22).

Autor	Patientenzahl	Follow-Up (Jahre)	Tumorhöhe (mm)	Patientenalter (Jahre)	5-Jahresüberlebensrate	Rezidivrate	Enukleationsrate	Metastasierungsrate
Egger et al. (1997) ²¹	1351	10	Median: 6,1	Median: 53,5	tumorbezogene Rate: 91% Gesamt: 87%	3-Jahresrate: 3% (vor 1988 behandelte: 6%)	6,4%	9%
Gragoudas et al. (1991) ³⁰	786	Median: 2,6 Mittelwert: 2,6 (Range: 0,3-10,6)	Tumorhöhe: <3mm: 4% 3-5mm: 40% >5mm: 56%	keine Angaben	tumorbezogene Rate: 91%	keine Angaben	7%	9%
Gragoudas et al. (1992) ²⁹	1077	Mittelwert: 4,0	Mittelwert: 5,7	Mittelwert: 57	tumorbezogene Rate: 83,8% Gesamt: 78,7%	5-Jahresrate: 3%	14%	16,2%
Zografos et al. (1991) ⁸²	207	Range: 1,0-3,5	Tumorhöhe: <3mm: 14,5% 3-5mm: 27% >5mm: 58,4%	Mittelwert: 51,6	tumorbezogene Rate: 96,1%	2,9%	4,4%	3,9%
Char et al. (1993) ¹⁷	86	Mittelwert: 3,5	Mittelwert: 5,6	Mittelwert: 53,4	tumorbezogene Rate: 90,7%	0%	9,3%	9,3%
unsere Gruppe	56	Median: 2,2 Mittelwert: 2,0 (Range: 0-4,2)	Mittelwert: 4,2 (Range: 1,2-7,3)	Median: 54,6 Mittelwert: 53,8	tumorbezogene Rate: 98,2% Gesamt: 96,4%	2-Jahresrate: 13,7%	5,4%	1,8%

Tab.22: Vergleich der Überlebens-, Rezidiv-, Enukleations-, sowie Metastasierungsrate nach Protonentherapie in der Literatur

Die Studie von Egger et al. ergab, daß nach Protonenbestrahlung hinsichtlich einer Tumorkontrolle (= niedrige Rezidivrate) erheblich bessere Resultate erzielt werden als nach Brachytherapie. Die von Egger angegebene Tumorkontrollrate von 97% kann von uns nicht bestätigt werden. In unserer Studie zeigte sich bei protonenbestrahlten Patienten eine Rezidivrate von 17,3% nach 36 Monaten. Ein Grund für die viel niedrigere Rate an Rezidiven in Egger's Gruppe könnte der größere Sicherheitsabstand in deren Kollektiv sein,

d.h. ein größerer Prozentsatz an Umgebungsgewebe wurde mitbestrahlt und somit auch klinisch nicht erfaßbare Tumorausbreitung in der tumornahen Umgebung. Egger et al. haben bis 1988 einen niedrigeren Sicherheitsabstand gewählt, um Strahlenkomplikationen des gesunden Umgebungsgewebes zu minimieren. Es gab außerdem zu der Zeit noch kein computergesteuertes Lidmodell, welches die Liddicke, die die Strahlendosis beeinflussen kann, mitberücksichtigte. Auch wir haben den Sicherheitsabstand reduziert, bzw. individuell nach Lage des Tumors zu der Papille und Fovea berechnet, um Sekundärkomplikationen zu reduzieren. Egger et al. haben bei bis 1988 behandelten Patienten eine doppelte Rate an Rezidiven erhalten als nach Erweiterung des Sicherheitsabstandes auf 2,0mm nach 1988 (6% versus 3%). Dies beweist, daß in unserer Gruppe anscheinend der Abstand noch zu gering gewählt wurde, um das gesamte Tumorgewebe zu bestrahlen, bzw. zu zerstören.

Trotz alledem traten in unserer Untersuchung in beiden Kollektiven nur jeweils zwei Todesfälle auf, welche nur in einem Fall in jeder Gruppe durch eine Melanometastase verursacht wurden. Dagegen kam es bei Egger et al. in 9% der Fälle zu Metastasen, sowie in 6,4% der Fällen zu einer E nukleation. Dies könnte jedoch an der höheren mittleren Tumorprominenz von 6,1mm im Vergleich zu 4,2mm in unserer Gruppe liegen. Denn die Tumorgröße ist ein wichtiger prognostischer Faktor, der die Metastasierungsrate bestimmt.

Trotz dieser ungleichen Ergebnisse, müssen wir Egger et al. zustimmen, die postulieren, daß die Rate der strahlenbedingten Optikusneuropathie in der Brachytherapiegruppe niedriger ausfällt als in der Protonengruppe. Wir fanden nach 24 Monaten Follow-Up ein besseres, jedoch statistisch nicht signifikantes, Ergebnis in der Protonengruppe als in der Rutheniumgruppe, nämlich 44,2% vs. 49,72%.

Dies änderte sich jedoch nach 36 Monaten. Hier trat in der Protonengruppe eine Rate von 74,63% und in der Rutheniumgruppe von 62,29% auf. Trotzdem können wir Eggert's Gruppe wiederum nicht zustimmen, die herausgefunden haben, daß eine häufige Komplikation und eine häufige Ursache der Sekundärenukleation bei der Protonenbestrahlung das neovaskuläre Glaukom sei. In unserer Gruppe trat lediglich ein Fall mit Sekundärglaukom nach 20,3 Monaten auf. Ein Grund hierfür könnte, wie oben schon erwähnt, die weitgefaßtere Definition einer Strahlenretinopathie, bzw. Optikusneuropathie in unserer Gruppe sein, so daß es in vielen Fällen noch nicht zur Ausschüttung vasoproliferativer Faktoren gekommen ist. Ein anderer Grund der hohen Rate an neovaskulärem Glaukom in Egger's Gruppe könnte sein, daß keine panretinale Laserkoagulation der Retinopathie durchgeführt wurde. Dies konnte der Studie jedoch nicht

entnommen werden.

Gragoudas et al. haben 1991 herausgefunden, daß die vier prognostischen Hauptfaktoren für eine Metastasierung:

- die extrasklerale Ausdehnung des Tumors,
- ein großer Tumordurchmesser,
- der Einbezug des Ziliarkörpers und
- das Alter des Patienten seien.

Die niedrigere Rate an Metastasierungen in unserer Gruppe im Vergleich zu allen anderen in Tab.22 erwähnten Studien liegt, wenn man diese Faktoren zugrunde legt, an folgenden Faktoren:

- Präoperativ bestand definitionsgemäß keine extrasklerale Ausdehnung eines malignen Aderhautmelanoms in unserer Gruppe, im Gegensatz zu Egger et al. mit 4,7% und Gragoudas et al. mit 3% extraskleraler Ausdehnung
- Die mittlere Tumordicke von 4,2mm lag niedriger, als in den anderen Kollektiven, die in Tab.21 aufgeführt sind. Da Gragoudas et al., sowie Zografos et al. keine mittleren Tumordicken angegeben haben, haben wir die prozentualen Tumordicken nach der TNM-Klassifikation verglichen (siehe Tab.23). Es ergab sich im Vergleich ein sehr viel höherer Prozentsatz an T3-Tumoren in den publizierten Patientenkollektiven als in unserer Gruppe.

TNM-Klassifikation (UICC, 1992)				
		unsere Gruppe	Gragoudas et al.	Zografos et al.
T1	Größte Tumorbreite (Basis) ≤ 10mm oder Tumorhöhe ≤ 3mm	22,5%	4%	14,5%
T2	Größte Tumorbreite (Basis) > 10mm, aber ≤ 15mm oder Tumorhöhe > 3mm, aber ≤ 5mm	38,7%	40%	27%
T3	Größte Tumorbreite (Basis) > 15mm oder Tumorhöhe > 5mm	39,5%	56%	58,4%
T4	Tumor mit extra- okularer Ausbreitung	0%	3%	0%

Tab.23: Vergleich der Tumorgrößen nach der TNM-Klassifikation

- Der Ziliarkörper wurde präoperativ in keinem Fall unseres Kollektives vom Tumor miteinbezogen. Dagegen traten bei Egger et al. 42,6% Tumore des vorderen Augenabschnittes, mit 3,7% Irisinfiltration, auf. In Gragoudas' Gruppe fanden sich 25% Ziliarkörpermelanome
- Gragoudas et al. sagen eine schlechtere Prognose bei Patienten vorher, die älter als 59 Jahre sind. Dagegen betrug in unserer Gruppe das Durchschnittsalter 53,8 Jahre (Median: 54,6 Jahre).

In einer späteren Studie von Gragoudas et al. (1992), die sich mit der Rezidivrate von Aderhautmelanomen beschäftigt, fand die Gruppe bei Melanomen mit einer mittleren Tumorprominenz von 5,7mm, eine Rezidivrate von 3% nach 5 Jahren. Wir dagegen haben schon nach 3 Jahren eine Rezidivrate von fast 14% gehabt. Wir können dieses gegensätzliche Ergebnis nur damit erklären, daß die Zielvolumendosis in unserer Gruppe niedriger, d.h. bei 60Gy, im Vergleich zu 70Gy in der anderen Gruppe, lag. Weiterhin konnte in unserer Gruppe der Rezidivpatienten ein um 50% höheres Risiko, Metastasen zu entwickeln, nicht erkannt werden. Bei den Rezidivpatienten trat bis zum Abschluß der Untersuchung keine einzige Metastase auf. Alle Rezidive gingen nach teilweiser Zweittherapie in Regression und ein

Rezidiv konnte vollständig nach 20,5 Monaten zerstört werden. Gragoudas kann zugestimmt werden, daß gute Erfolge erzielt werden, wenn kleine flache Tumore, die nach Primärtherapie ein Rezidiv entwickelt haben, sekundär photokoaguliert werden. All diese koagulierten Rezidive konnten in der Gruppe von Gragoudas et al. unter Kontrolle gehalten werden, ohne Entwicklung von Metastasen.

Wie Zografos et al. (1991) fanden wir ebenfalls, daß die Tumorregression nach Protonenbestrahlung äußerst langsam erfolgt und erst nach 6 Monaten postoperativ einsetzt. Auch fand die Gruppe bei einigen Tumoren in den ersten 3-6 postoperativen Monaten einen transienten Anstieg des Tumolvolumens, welchen sie, wie wir auch vermuten, durch ein Gewebsödem erklären und nicht ein Tumorrezidiv vermuten.

Eine Studie von Char et al. (1993) hat Heliumbestrahlung gegen Jod-125-Applikator-Bestrahlung verglichen. Die γ -Strahlung des Jod-125 ist nicht exakt vergleichbar mit dem β -Strahler Ruthenium-106. Bei mittlerer Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten in der Helium- und 41 Monaten in der Jodgruppe, und bei mittlerer Tumorprominenz von 5,6mm, traten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen erheblich mehr Tumorrezidive in der Jodtherapiegruppe (13,3%) als in der Helium-Gruppe (0%) auf. Die Meinung, die Teletherapie sei eine präzisere Technik um den Tumor zu bestrahlen, aufgrund der gebündelten Strahlung, kann hinsichtlich der Tumorkontrolle aufgrund der Ergebnisse unserer Studie nur teilweise unterstützt werden. Es muß bei Vergleich unserer Studie mit der von Char et al. berücksichtigt werden, daß wir Tumore mit einer mittleren Prominenz von 4,2mm mit 60Gy Protonenbestrahlung und einem individuell bestimmten Sicherheitsabstand bestrahlt haben, wohingegen Char et al. durchschnittlich 5,6mm hohe Melanome mit 70Gy Protonenbestrahlung und einem Sicherheitsabstand von 2,5mm bestrahlt haben.

Interessanterweise berichten Char et al. über eine Änderung des Sicherheitsabstandes in der *Jod-125-Gruppe*. Anfänglich lag der Sicherheitsabstand bei 1mm. 2 Jahre vor deren Studie wurde dieser Abstand dann auf 2mm erweitert. Das bedeutet, daß zur Sicherheit hier 2mm mehr Fläche in Bezug auf den Tumor bestrahlt wurden. Die Gruppe glaubte, damit die Rezidivrate reduzieren zu können. Da sich aber kein Unterschied hinsichtlich der Rezidivrate ergab, wurde der Abstand wieder auf 1mm reduziert, um Strahlenkomplikationen des Umgebungsgewebes zu vermeiden. Da sich die Rezidivrate nicht änderte, bezweifelt die Gruppe, daß bei der Therapie mit Jod-125 die Behandlungsdosis ein Faktor bei der Entstehung von Rezidiven sein soll. Weiterhin konnten sie keinen zytotoxischen Gradienten zwischen den basalen Tumorgebieten, die bei der Brachytherapie mehr Strahlung erhielten,

und der Tumorspitze finden. Die Vermutung, die Rezidivrate mit Erweiterung des Sicherheitsabstandes zu verringern, konnte im Gegensatz zur Brachytherapie bei der Teletherapie erreicht werden (siehe oben, Egger et al.).

Der viel geringere Sicherheitsabstand in der Jod-125-Gruppe im Vergleich zur Teletherapie (1mm gegen 2,5mm) wird von Char et al. damit begründet, daß bei der Brachytherapie kein so großer Abstand nötig ist, weil der Applikator einmal aufgenäht wird, und dann die gesamte Zeit der Bestrahlung auf einer Stelle über dem Tumor liegt. Im Gegensatz dazu sind bei der Teletherapie mehrere Bestrahlungen nötig, weshalb auch eine höhere Unsicherheit besteht, nicht in jeder Session das gesamte Tumorgewebe zu bestrahlen. Die unterschiedliche relative biologische Wirksamkeit zwischen der Tele- und Brachytherapie, sowie die unterschiedliche Dosisrate (fraktionierte Heliumbestrahlung vs kontinuierliche Niedrigdosisbestrahlung über mehrere Tage protrahiert) sollen nach Char et al. wichtige Faktoren bei der Tumorkontrolle sein. Wenn dies zutrifft, dann können wir durch unsere Ergebnisse sagen, daß die kontinuierliche Niedrigdosisbestrahlung bei mittelgroßen Tumoren hinsichtlich der Tumorkontrolle, sowie der Gewebsschonung, bessere Werte aufweist als die Teletherapie.

5.4. Strahlenkomplikationen bei Brachy- und Teletherapie

Im folgenden werden die Strahlenkomplikationen der Brachy- und der Teletherapie zunächst allgemein vorgestellt.

Bei der Beurteilung des Verlaufs nach Brachytherapie maligner Aderhautmelanome müssen Frühkomplikationen von Spätfolgen der Behandlung unterschieden werden. Zu den Frühkomplikationen gehören die Entstehung einer evtl. massiven Chorioidalamotio und intraokulare Reizzustände. Als Folge einer massiven Tumornekrose können intraokulare Blutungen und eine Pseudoendophthalmitis auftreten. Die überwiegende Mehrzahl dieser Komplikationen bildet sich spontan oder nach adäquater Therapie zurück, so dass die funktionelle Prognose im wesentlichen durch die Spätkomplikationen bestimmt wird.

Zu den Spätkomplikationen gehören Optikusneuropathie und Strahlenretinopathie sowie radiogene Katarakte. Während aus heutiger Sicht keine Kontraindikation zur Kataraktextraktion nach Brachytherapie maligner Melanome der Uvea (evtl. in Kombination mit der Implantation einer Intraokularlinse) besteht, sind therapeutische Möglichkeiten bei den radiogenen Komplikationen im Bereich des hinteren Augenabschnittes begrenzt. Seltene Spätkomplikationen sind Skleranekrosen, Sekundärglaukom und Benetzungsstörung des

vorderen Augensegments bis hin zum manifesten Siccasyndrom (Foerster et al. 1986²⁵, Packer et al. 1992⁵¹, Bornfeld 1992⁶). Mit zunehmender Tumorgröße und der daraus resultierenden Volumenbelastung des Auges durch die erforderliche Strahlentherapie steigt die Zahl der radiogenen Spätfolgen, die zu einer Enukleation führen, schnell an (Schilling et al. 1994)⁶¹.

Im Vergleich zur Brachytherapie ist der Weg des Protonen- bzw. Heliumionenstrahls durch das Auge anders. Er dringt von vorn in das Auge ein, wodurch Nebenwirkungen resultieren können, die bei der Brachytherapie mit Applikatoren nicht oder nur extrem selten gesehen werden, wie z.B. akute und chronische Keratitis, Epitheliolysen der Lider und bleibender Wimpernverlust, Epiphora, Katarakt und trockenes Auge (Char et al. 1989¹⁵ und 1993¹⁷, Meecham et al. 1994⁴⁶). Das Auftreten einer Makulopathie wird, wie nicht anders zu erwarten, bei posterior gelegenen Tumoren häufiger beobachtet (Guyer et al. 1992)³³.

5.4.1. Strahlenkomplikationen beider Therapieverfahren im Vergleich in der Literatur

5.4.1.1. Strahlenkomplikationen nach Rutheniumbestrahlung im Vergleich in der Literatur.

Als nächstes werden die Strahlenkomplikationen der einzelnen Gruppen mit denen anderer Studien verglichen. Wiederum wird mit der Rutheniumgruppe begonnen (Tab.24).

Autor	Patientenzahl	Follow-Up (Jahre)	Tumorhöhe (mm)	Retino-/Optikusneuropathierate	Kataraktrate	Glaukomrate
Foerster et al. (1986)²⁵	295	Mittelwert: 1,3 (Range: 0,0-5,0)	Mittelwert: 5,75	14,6%	0% (bei Chorioideamelanomen)	2,4%
Lommatzsch et al. (1994)⁴⁰	93	Mittelwert: 3,4 (Range: 1,0-17,0)	Mittelwert: 4,3	2-Jahresrate: 45% 5-Jahresrate: 66%	keine Angaben	keine Angaben
unsere Gruppe	56	Median: 3,0 Mittelwert: 3,3 (Range: 0,12-13)	Mittelwert: 4,2 (Range: 1,1-7,0)	2-Jahresrate: 49,7% 5-Jahresrate: 62,3%	2-Jahresrate: 5,8% 5-Jahresrate: 9,6 %	0%

Tab.24: Strahlenkomplikationsraten nach Rutheniumbestrahlung im Vergleich in der Literatur

Foerster et al. (1986)²⁵ erhielten in einer Studie mit 295 mit Ruthenium-106 bestrahlten Patienten, die eine etwas größere mittlere Tumorprominenz als unser Kollektiv (5,75mm vs 4,2mm) aufwiesen, als häufigste Strahlenkomplikationen die Retino-, sowie Optikusneuropathie mit insgesamt 14,6%, die nach 1,4 und 33,8 Monaten auftrat. In unserer Gruppe trat eine Retino-, Optikusneuropathierate von 25,7% nach 12 Monaten und eine Rate von 62,29% nach 36 Monaten auf. Ursache für diesen erheblichen Unterschied könnte sein, daß die Patienten in Foerster's Kollektiv noch vor Entwicklung einer solchen Komplikation enukleiert wurden (10,8%), was in unserem Kollektiv fast nicht vorkam (1,8%). Ein weiterer Grund dieser starken Diskrepanz könnte die von Foerster sehr eng gefaßte klinische Definition einer Strahlenretinopathie, bzw. radiogenen Optikusneuropathie sein. Foerster betont, daß für ihn, eine strahlenbedingte Retinopathie *nicht* folgende Veränderungen beinhalte: Gefäßverschlüsse oder Atrophie des retinalen Pigmentepithels (RPE) der Chorioidea oder Retina, über denen der Applikator lag. Er definiert strahlenbedingte Komplikationen als: Strahleneffekte der Retina und Chorioidea, die nicht dort auftreten, wo sich der Tumor befindet, bzw. befunden hat. Dazu gehören Hämorrhagien, Cotton-Wool-Herde, Lipidexsudate und ähnliches. In unserer Gruppe wurden diese Komplikationen nicht so eng definiert, und somit haben wir schon geringste Zeichen einer Retinopathie, bzw. Optikusneuropathie als Ereignis eingestuft. Genauso wie bei uns, traten bei Foerster et al. sehr selten Vorderabschnittskomplikationen auf. Eine Rubeosis iridis wurde bei Foerster nicht beobachtet. In unserem Kollektiv trat diese Komplikation in 6,94% der Fälle nach 36 Monaten vor, wobei zwei Fälle erst nach adjuvanter Photokoagulation des Tumorrandes entstanden waren. In diesen Fällen war außerdem eine Retinopathie mitverbunden. Ein Sekundärglaukom trat bei Foerster in 2,4% der Fälle, bei uns hingegen in keinem Fall, auf. Zu einer Katarakt kam es nur bei Ziliarkörpermelanomen, dann, nach frühestens 0,64 Monaten. Bei Chorioideamelanomen trat eine Katarakt in keinem Fall auf. Bei unseren ausschließlich im hinteren Augenabschnitt gelegenen Chorioideamelanomen trat eine Katarakt bei 9,58% der Patienten in einem Zeitraum zwischen 4,63 Monaten und 37,59 Monaten auf. Eine Enukleation erfolgte im Gegensatz zu unserem niedrigen Wert von 1,79% in Foerster's Gruppe in 10,8% der Fälle.

Lommatzsch et al. unterschieden zwischen partieller und kompletter radiogener Optikusneuropathie (RON) mit vollständiger Atrophie der Papille. Die Rate an partieller RON betrug nach zwei Jahren in etwa 45%, und nach fünf Jahren 66%. Die Inzidenz der kompletten RON betrug nach zwei Jahren etwa 10% und nach fünf Jahren 23%. Die Inzidenz

der partiellen RON in dieser Gruppe gleicht in etwa der in unserer Patientengruppe (2-Jahresrate: 49,72%; 5-Jahresrate: 62,29%). Lommatzsch et al. unterstreichen nochmals die Vermutung von Williams et al. (1990)⁷⁹, daß es bei der Behandlung mit episkleralen Applikatoren, die niedrigenergetische Strahlenquellen benutzen, schwierig ist, die richtige Therapieform, bzw. Strahlendosis, herauszufinden, da wegen der inhomogenen Strahlung Ungewißheit besteht, wie die genaue Strahlenverteilung hinsichtlich des N.Optikus und der Tumorbasis wäre. Aus diesem Grund können Lommatzsch et al. auch keine Beziehung zwischen Dosis, die auf den N.Optikus und der Entwicklung einer Optikusatrophie, bzw. eines Sehverlustes, herstellen. Aufgrund von Messungen der Strahlenverteilung mittels der Thermolumineszenten Dosimetrie (TLD) innerhalb eines wassergleichen Augenphantommodelles konnten sie bestimmen, daß eine Dosis von 7% der Sklerakontaktdosis den N.Optikus trifft. Im Modell wurde ein COB-Ruthenium-Applikator verwendet, welcher so nah als möglich am Sehnerven gelegt wurde. In unserem Kollektiv wären diese 7% der Sklerakontaktdosis 70Gy. Nach Brown et al. (1982)⁹ kommt es bei der Brachytherapie ab einer Tumorspitzendosis von 100Gy zu klinischen Veränderungen der Fovea, wenn diese mind. 45Gy trafen. Dabei wurde in der Studie die Lage der Applikatoren nicht erwähnt. Jedoch kam es in der Studie ab einer Foveastrahlendosis von 45Gy (Mittelwert: 150Gy) zu klinischen Veränderungen. Da die radiogene Optikusneuropathie meist sekundär nach Gefäßschäden und retinaler Degeneration auftritt, kann man mit einer Latenzzeit von mehreren Monaten nach Strahlenretinopathie mit einer solchen Komplikation rechnen. Auch Foerster et al.²⁶ haben 1983 schon vermutet, daß die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Strahlenretinopathie nach Behandlung von Aderhautmelanomen bei Tumorspitzendosen > 100Gy von 10% auf 30% ansteigt. In unserem Kollektiv wurden die Patienten mit einer mittleren Tumorspitzendosis von 212Gy bestrahlt.

5.4.1.2. Strahlenkomplikationen nach Protonenbestrahlung in der Literatur

Zunächst soll die Dosisverteilung an Risikostrukturen bei den Protonenpatienten in unserem Kollektiv vorgestellt werden.

Das computergesteuerte Dosiskalkulationsprogramm ergab folgende Anteile an Strahlendosis für die Papille, die Makula, sowie des Ziliarkörpers (Tab. 25). Die Werte stellen nur Mittelwerte des Gesamtkollektives der Protonenpatienten dar.

	20% (= 12Gy)	50% (= 30Gy)	90% (= 54Gy)	der Gesamtdosis (= 60Gy)
Papille (% der Oberfläche)	35,6%	37,9%	17,9%	
Makula (% des Volumens)	61,6%	44,1%	33,7%	
Ziliarkörper (% des Volumens)	14,9%	10,1%	0,9%	

Tab.25: Dosisverteilung an Risikostrukturen bei 56 Patienten nach Protonenbestrahlung

Im Folgenden sollen die Strahlenkomplikationen in unserem Protonenkollektiv mit denen anderer Gruppen verglichen werden (Tab.26).

Autor	Patientenzahl	Follow-Up (Jahre)	Tumorhöhe (mm)	Retino/Neuro-pathierate	Kataraktrate	Glaukomrate
Egger et al. (1997) ²¹	1351	10	Median: 6,1	3-Jahresrate: 45%	keine Angaben	5,4%
Gragoudas et al. (1991) ³⁰	786	Median: 2,6 Mittelwert: 2,6 (Range: 0,3-10,6)	Tumorhöhe: <3mm: 4% 3-5mm: 40% > 5 mm: 56%	33%	24%	9,0%
Char et al. (1993) ¹⁷	86	Mittelwert: 3,5	Mittelwert: 5,6	69,8%	25,6%	29,1%
Zografos et al. (1991) ⁸²	207	Range: 1,0-3,5	Tumorhöhe : < 3mm: 14,5% 3-5mm: 27% > 5 mm: 58,4%	60,2%	15,4%	12,4%
Guyer et al. (1992) ³³	218	Mittelwert: 3,3 (Range:0,4-14,7)	Mittelwert: 3,1	2-Jahresrate: Makulaödem: 85% Retinopathie: 64%	keine Angaben	Keine Angaben
Autor	Patientenzahl	Follow-Up (Jahre)	Tumorhöhe (mm)	Retino/Neuro-pathierate	Kataraktrate	Glaukomrate
unsere Gruppe	56	Median:2,2 Mittelwert:2,0 (Range: 0-4,2)	Mittelwert: 4,2 (Range: 1,2-7,3)	2-Jahresrate: 44,2% 3-Jahresrate: 74,6%	2-Jahresrate: 14,8% 4-Jahresrate: 24,5 %	2,0 %

Tab.26: Strahlenkomplikationsraten nach Protonentherapie in der Literatur

Egger et al (1997) haben geringere Raten an Strahlenretinopathie, bzw. radiogener Optikusneuropathie (3-Jahresrate bei Egger et al.: 45%, 3-Jahresrate bei uns: 74,6%). Der Grund hierfür könnte zum einen die niedrigere Rate der Gesamtdosis im Vergleich zu unserer Gruppe sein (54Gy im Vergleich zu 60Gy in unserer Gruppe). Weiterhin könnte es sein, wie Egger et al. vermuten, jedoch bisher nur experimentell zeigen konnten, daß die relative biologische Wirksamkeit, die allgemein üblich mit 1,1 angegeben wird, nach Eintritt der Strahlen in das Auge, zunimmt, und in 25mm Tiefe schon bei 1,5 liegt. Dies würde bedeuten, daß die biologische Dosis, die den N.Optikus bei juxtapapillären Tumoren treffen würde, um 40% höher läge, als die kalkulierte Dosis.

Wir können Egger et al. weiterhin zustimmen, daß die etwas niedrigere Rate an Strahlenretinopathie, sowie radiogener Optikusneuropathie in der Rutheniumgruppe daran liegt, daß der Operateur bei juxtapapillären Tumoren den Applikator etwas weiter nach ventral, von dem Sehnerven weg, aufnäht, um diesen zu schonen. Diese Technik bewirkt dann eine geringere Dosis als vorher berechnet, die auf den N.Optikus fällt. Schließlich könnte der Grund für die niedrigere Rate an Strahlenkomplikationen der Brachytherapie noch ein radiobiologischer sein. Eine Strahlendosis mit niedriger Dosisrate, kontinuierlich über mehrere Tage gegeben, habe nach Egger et al. sicherlich eine andere, anscheinend mildere Wirkung auf das Umgebungsgewebe, als 4 Einzelfractionen von jeweils 15Gy mit hoher Dosisrate.

Gragoudas et al. haben 1991 im Vergleich zu unseren Ergebnissen eine ähnliche Rate an Vorderabschnittskomplikationen, wie Rubeosis iridis mit neovakulärem Glaukom von 9% (bei uns Rubeosis: 9,37% und Glaukom: 2,78% nach 24 Monaten) und Katarakt mit 24% versus 24,26% nach 36 Monaten. Dies verwundert, da 25% der Patienten aus Gragoudas' Gruppe Ziliarkörpermelanome aufwiesen und 28% der Patienten Melanome des vorderen Augenabschnittes ohne Infiltration des Ziliarkörpers waren und nur 47% der Patienten Chorioideamelanome nahe der Papille, bzw. der Makula, aufwiesen. Durch diese anteriore Lage der Tumore bekam der vordere Augenabschnitt erheblich mehr Bestrahlungsdosis ab als in unserem Kollektiv, in dem definitionsgemäß nur Hinterabschnittsmelanome auftraten. Die anderen Vorderabschnittskomplikationen in Gragoudas' Gruppe, wie Lidepithelitis, Wimpern- bzw. Augenbrauenverlust und Epiphora konnten wir in keinem Fall in unserer Gruppe sehen, da der Bestrahlungsplan für die Protonenbestrahlung heutzutage unter Einbezug der Lider, mittels eines computergesteuerten Simulationsprogrammes sehr exakt hergestellt wird. Die einzelnen bei Gragoudas et al. aufgetretenen

Hinterabschnittskomplikationen: Strahlenbedingte Vaskulopathie (20%), Makulaödem (2%), Strahlenpapillopathie (9%) und Optikusatrophy (2%) haben wir in unserer Gruppe zusammengefaßt als Retinopathie und Optikusneuropathie, da es oft schwer fällt, diese Komplikationen im einzelnen zu trennen und Übergänge fließend sind. In unserem Kollektiv trat eine Retinopathie und Optikusneuropathierate von 44,2% nach 24 Monaten und 74,6% nach 36 Monaten auf und damit sehr viel höher als in Gragoudas' Gruppe. Grund dafür könnte wiederum die Lage der Tumore in unserem Kollektiv nahe der Papille oder Makula sein, denn nach Gragoudas et al. ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Strahlenmakulopathie und Optikusneuropathie, die Lage des Tumors juxtapapillär, bzw.-makulär.

Die von Char et al 1992 herausgefundene Kataraktrate von 25,6% in der Heliumgruppe entspricht in etwa unseren Ergebnissen (4-Jahresrate: 24,5%). Desgleichen trat in Char's Gruppe eine in etwa genauso hohe Rate an Strahlenretino-, bzw. radiogener Optikusneuropathie auf (69,8% vs 3-Jahresrate in unserer Gruppe: 74,6%). Im Gegensatz zu diesen Übereinstimmungen, haben Char et al. eine sehr viel höhere Rate an neovaskulärem Glaukom (29%), im Vergleich zu einer 3-Jahresrate in unserer Gruppe von 2%. Ein möglicher Grund könnte hierbei wiederum das unterschiedliche Ausmaß der strahlenbedingten vaskulären Schäden des hinteren Augenabschnittes sein, welches letztlich ein neovaskuläres Glaukom durch Angiogenesefaktoren bedingt. Wie schon im Vergleich mit den anderen Studien erwähnt, haben wir die Definition einer Strahlenretinopathie, bzw. radiogener Optikusneuropathie relativ weit gefaßt, so daß die bei uns beobachteten vaskulären Veränderungen noch zu milde sein könnten, um ein Glaukom oder eine Rubeosis iridis auszulösen. Da Char et al. die Heliumpatienten mit einer Gesamtdosis von 70Gy und einem Sicherheitsabstand von 2,5mm behandelt haben, würde eine verstärkte Strahlenreaktion im Vergleich zu unserer Gruppe erklärbar sein. Außerdem war den besprochenen Studien nicht zu entnehmen, ob eine panretinale Laserkoagulation zur Prophylaxe oder Therapie einer Retinopathie und Rubeosis iridis durchgeführt wurde.

Wie auch in den anderen Studien trat in der Gruppe von Zografos et al. im Gegensatz zu unseren Ergebnissen als eine der häufigsten Komplikationen ein Sekundärglaukom mit einer Häufigkeit von 12,4% auf. Dies wurde jedoch erst bei Tumoren mit einer Prominenz > 5mm beobachtet. Hinsichtlich des Auftretens einer Katarakt wies unsere Gruppe schlechtere Ergebnisse auf, mit 15,4% bei Zografos et al. und 24,5% nach 36 Monaten in unserer Gruppe. Wir können Zografos et al. nicht zustimmen, daß eine Katarakt erst entstehe, wenn

> 30% der Linse oder > 40% der Linsenperipherie im Bestrahlungsfeld lägen. Bei unseren mit Protonen bestrahlten Patienten, die eine Katarakt entwickelt haben, wurde max. 3% der Linse und max. 16% der Linsenperipherie mitbestrahlt. Wir glauben dagegen, wie auch Meecham et al 1994⁴⁶ festgestellt haben, daß sich eine Katarakt schon entwickeln könne, wenn < 10% der Linse im Strahlenfeld lägen. Bei der Entstehung einer Katarakt müsse man berücksichtigen, daß nicht alle Linsengebiete gleich kataraktogen sind. Das Linsenepithel und besonders die Wachstumszone seien die strahlensensibelsten Zonen. Insgesamt zeigten bei Zografos 35,6% der Patienten vaskuläre Komplikationen, d.h eine Strahlenretinopathie, und 24,6% eine Optikusneuropathie. Auch hier war die Rate an Retino- und Neuropathien in unserer Gruppe höher als bei Zografos et al. In unserer Gruppe betrug die Rate der Retino- und Optikusneuropathien nach 36 Monaten 74,63%. Ein Grund dafür könnte darin liegen, daß das Kollektiv auch Iris- und Ziliarkörpermelanome des vorderen Augenabschnittes beinhaltet. Durch deren Lage bedingt, wurde die Papille, bzw. Makula in 48,4%, bzw. in 40,2% der Fälle nicht mitbestrahlt. Im Gegensatz dazu traten in unserem Kollektiv ausschließlich juxtapapillär Melanome auf. Deshalb hat ein hoher Prozentsatz der Gesamtdosis diese empfindlichen Strukturen getroffen (siehe auch Tab.25 Dosiskalkulation in der Protonengruppe).

Guyer et al. (1992) untersuchten bei 218 Patienten die Rate der strahlenbedingten Makulopathie nach erfolgter Protonenbestrahlung, die kleine bis mittelgroße Aderhautmelanome (Durchmesser < 15mm und Prominenz < 5mm) aufwiesen, und paramakulär lagen (innerhalb 4PD = 20° = 6mm vom Zentrum der Fovea entfernt). Trotz einer etwas geringeren mittleren Prominenz von 3,1mm (in unserer Gruppe 4,2mm) ist diese Studie gut vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv trat ein bei weitem höherer Prozentsatz an strahlenbedingter Makulopathie auf. Nach zweijähriger Nachbeobachtungszeit gab es in 85% der Fälle ein Makulaödem und bei 64% mikrovaskuläre Veränderungen wie Mikroaneurysmen und Teleangiektasien. Ein Grund für die hohe Komplikationsrate in Guyer's Kollektiv wird zum einen die höhere Zielvolumendosis von 70Gy, aber auch die sehr hohe Rate von 33% mit Makulainfiltration sein. In unserer Gruppe wurden die einzelnen Komplikationen nicht noch in Untergruppen aufgeteilt, aber auch ohne diese ausführliche Einteilung ist zu erkennen, daß bei unseren Patienten nach 2 Jahren 44,2% der Fälle und nach 36 Monaten jedoch schon 74,63%, eine Retino-, bzw. Optikusneuropathie aufwiesen.

5.5. Visusergebnisse nach Ruthenium-, bzw. Protonentherapie im Vergleich in der Literatur

Im Folgenden werden die Visusergebnisse vergleichbarer Studien mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

In Lommatzsch' Gruppe lag die Sehstärke der Patienten, die präoperativ einen Visus von $\geq 0,5$ aufwiesen, in 60% der Fälle nach zwei postoperativen Jahren bei mind. 0,5. In unserer Gruppe untersuchten wir, wieviele Patienten im Verlauf noch einen brauchbaren Lesevisus von $\geq 0,4$ aufweisen konnten. Unsere Untersuchung ergab, daß bei lediglich 20% der Patienten, die präoperativ einen Visus von $\geq 0,4$ besaßen, der Visus nach zwei Jahren postoperativ noch über 0,4 lag. Ein Grund für dieses im Vergleich zu Lommatzsch sehr schlechte Ergebnis könnte sein, daß Lommatzsch alle Patienten, bei denen die Makula vom Melanom infiltriert war, von der Untersuchung ausschloß. In unserer Gruppe ließ sich eine Makulainfiltration retrospektiv nicht mehr ermitteln. Der Anteil von 73% temporal der Papille (juxtamakulär) gelegenen Tumoren liegt jedoch sehr hoch.

Lommatzsch ist Recht zu geben, daß die Rutheniumbestrahlung hinsichtlich einer Tumorkontrolle juxtapapillärer Melanome sehr effektiv ist. Dennoch muß trotzdem durch die unvermeidbare Bestrahlung der Papille und/oder Makula innerhalb von Monaten bis Jahren mit radiogenen Komplikationen, wie einer Optikusneuropathie, gerechnet werden. Lommatzsch' Aussage kann unterstützt werden, daß Augen, die $> 50\text{Gy}$ Strahlendosis auf die Fovea und/oder Papille erhalten, einen erheblichen Teil ihrer Sehkraft innerhalb von 2-3 Jahren verlieren.

Gragoudas et al. fanden bei einer Untersuchung mit 786 Patienten, die mit Protonen bestrahlt wurden, bei 26% einen Endvisus von $\geq 0,5$ und bei 53% $\geq 0,1$ bei einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 35 Monaten. Unser Kollektiv der Protonenpatienten zeigte einen Endvisus von $\geq 0,5$ bei 35,6% und einen Visus von $\geq 0,1$ bei 66% der Fälle bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24,22 Monaten. Auch liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit, einen Visus von $\geq 0,1$ nach 1-3 Jahren Follow-Up-Zeit zu behalten, erheblich höher als bei Gragoudas et al. (= 1.postoperatives Jahr: Gragoudas: 74%, unsere Gruppe: 90,13%; 2.postoperatives Jahr: Gragoudas: 61%, unsere Gruppe: 82,01%; 3.postoperatives Jahr: Gragoudas: 52%, unsere Gruppe: 77,18%). Ein Grund für die schlechteren Visusergebnisse Gragoudas' könnte sein, daß auch größere Tumore (bis 14mm

Prominenz) behandelt wurden. Seddon et al. 1986⁶⁵ betonen, daß eine große Tumorrhöhe auch mehr Tumolvolumen bedeute, welches mehr Raum im Auge einnehme als kleinere Tumore. Dies bewirke Tumornekrose, Entzündung und Exsudation, welches zur Sehminderung führe. Zusätzlich zu dieser grundsätzlichen und nicht bestreitbaren Ursache müssen die viel schlechteren präoperativen Visuswerte der Patienten aus Gragoudas' Kollektiv berücksichtigt werden. Hier trat vor Therapie bei 26% der Patienten ein Visus von $> 0,5$ und bei 53% ein Visus von $> 0,1$ auf. Bei uns betrug der Visus $> 0,5$ in 66,1% und $> 0,1$ in 98,2%.

Bei Seddon et al. (1986) glichen sich die präoperativen Visuswerte der Protonenpatienten weitgehend mit unseren (Visus $> 0,1$ bei Seddon et al. bei 100%; in unserer Gruppe bei 98,2%. Visus $> 0,5$ bei Seddon et al. bei 61,6%; in unserer Gruppe bei 66,1%). Der Unterschied in dieser Gruppe bestand darin, daß 52,5% der Patienten T3-Tumore aufwiesen, in unserer Gruppe traten nur 39,5% T3-Tumore auf. Postoperativ zeigte sich nach 3 Jahren ein Visus $< 0,1$ bei 68,8% der Patienten in der von Seddon untersuchten Gruppe. Wir erhielten nach 3 Jahren eine Rate der Erblindung (\leq Fingerzeigen) von 22,8%. Es kann gefolgert werden, daß die Tumorgroße $> 5\text{mm}$ einer der Hauptrisikofaktoren für einen hohen Visusverlust zu sein scheint, wie auch Seddon et al. vermuten. Die Gruppe betont weiterhin, daß Augen, die $> 35\text{Gy}$ auf die Papille und Makula zusammen erhalten, wahrscheinlicher einen Visusverlust bekommen als wenn nur eine Struktur betroffen wäre, oder die Dosis niedriger wäre. Aus unserem Dosiskalkulationsprogramm (siehe Tab.25) geht hervor, daß in unserer Gruppe in keinem Fall 100% der Papille oder Makula in das Bestrahlungsfeld miteinbezogen waren. Maximal 38% der Papille erhielten eine Dosis von 30Gy und maximal 62% der Makula erhielten 12Gy Strahlung, so daß dieser prognostische Faktor nicht unbedingt eine Hauptursache des Visusverlustes bei unseren Patienten war.

Bei Guyer et al. lag der präoperative Visus bei protonenbestrahlten Patienten im Median bei 0,5 (in unserer Gruppe: 0,6). Ein Jahr nach Bestrahlung betrug der Visus bei 90% der Patienten und nach drei Jahren bei 67% $\geq 0,1$. In unserer Gruppe traten nach einem Jahr nahezu identische Visusergebnisse auf. Drei Jahre nach Bestrahlung lagen unsere Werte höher als bei Guyer et al. (77,2% $\geq 0,1$). Dabei muß berücksichtigt werden, daß Guyer et al. die Tumore mit 70Gy bestrahlt haben und weiterhin 33% der malignen Melanome die Makula infiltriert haben. Die somit notwendige Bestrahlung der Makula erklärt den schlechteren Endvisus hinlänglich. Da die Papille nur 1,5mm von der Makula entfernt liegt, hat diese vermutlich ebenfalls eine hohe Rate Strahlendosis erhalten.

Um zu untersuchen, ob sich der Visusverlust bei nasalen und temporalen Tumoren unterscheidet, haben wir Untergruppen gebildet. Wir untersuchten, ob es bei den temporalen Tumoren zu einer höheren Visusverlustrate kommen würde, da diese näher an der Makula liegen. Wir haben keinen signifikanten Unterschied dieser beiden Gruppen gefunden (siehe Tab.15 und 16 und Abb.9 und 10). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen hat Damato (1993)¹⁸ viel bessere Ergebnisse im Visusverlauf bei nasalen Tumoren als bei temporalen erhalten. Er erhielt ein Jahr postoperativ einen Visuswert von $\geq 0,5$ bei 57% der *nasalen* Tumore, die $> 1PD$ (Papillendurchmesser = 1,5mm) von der Papille oder Makula entfernt lagen im Vergleich zu 25 % der *temporalen* Tumore. Dieses Ergebnis unterstreicht die Vermutung von Seddon et al. (s.o.).

Damato erklärt weiterhin, daß das Risiko eines Rezidives bei Chorioideamelanomen sowohl in der Ruthenium-, als auch in der Protonengruppe sehr hoch sei, da zum einen bei der Brachytherapie der Sehnerv eine korrekte Positionierung des Applikators behindern könne, zum anderen bei der Teletherapie das Problem bestehe, die Tantalum-Clips präzise in Relation zum hinteren Tumorrand zu lokalisieren. Diese theoretischen Vermutungen sind zwar naheliegend, jedoch fanden wir in unserer Rutheniumgruppe eine hervorragende Tumorzerstörungsrate und niedrige Rezidivrate vor, so daß man sagen kann, daß bei ausreichender Erfahrung des Operateurs, auch sehr papillennahe Tumore mit Ruthenium-106 sicher bestrahlt werden können. Hinsichtlich der Protonentherapie könnte unsere hohe Rezidivrate zum Teil durch das oben erwähnte Problem zustande gekommen sein. Naheliegender ist jedoch die Vermutung, daß unser Sicherheitsabstand zu gering gewählt wurde, so daß nicht der gesamte Tumor bestrahlt werden konnte, insbesondere eine klinisch nichterfaßte Mikroausbreitung am Tumorrand.

Weiterhin können wir Damato zustimmen, daß Tumore die $\leq 6mm$ prominent sind und nicht innerhalb 3-4mm von der Papille oder Makula entfernt liegen, mit Ruthenium-106 bestrahlt werden sollten. Damato begründet dies damit, daß die Aufnähung des Applikators weniger schwierig im Vergleich zur Lokalresektion sei, und weniger teuer als die Teletherapie. Unsere Studie ergab, daß die Protonentherapie erheblich höhere Rezidivraten und nach 3 Jahren auch höhere Retinopathie- bzw. radiogene Optikusneuropathieraten aufweist.

Aufgrund der höheren Eindringtiefe der γ -Strahlung wäre die Jod-125-Brachytherapie weniger geeignet aufgrund des höheren Preises, sowie der höheren Rate an Strahlenkomplikationen. Wir können Damato nur teilweise zustimmen, daß das Risiko eines Visusverlustes bei der Teletherapie niedriger sei als bei der Brachytherapie mit Ruthenium-

106. Unsere Studie zeigt zwar einen signifikant besseren Lesevisuswert ($\geq 0,4$) in der Protonengruppe im Vergleich zur Ruthenium-106-Gruppe (siehe Tab.13 und Abb.6), jedoch relativiert sich dieser signifikante Unterschied beim Vergleich der Erblindungsrate wieder, bei der die Protonenpatienten nach 12 bis 36 Monaten in höherem Prozentsatz erblindet waren als die Rutheniumpatienten (siehe Tab.12a und Abb.5). Damato schlägt vor, bei juxtapapillären Tumoren, die einen sich zuspitzenden zentralen Rand aufweisen, einen Ruthenium-106-Applikator exzentrisch in Bezug zum Tumor aufzunähen und den hinteren Tumorrand mittels Photokoagulation zu behandeln, um den Sehnerv zu schonen. Nach Damato weisen die Visuswerte mit diesem Verfahren bessere Werte auf als mit alleiniger Brachy-, bzw. Teletherapie.

Der Visus ist für den Patienten letztlich das entscheidende, dennoch kann man Potter et al. (1986)⁵⁵ zustimmen, daß, obwohl viele Patienten ihre normale Sehkraft durch die Strahlenwirkung verlieren, der Sehnerv bei vielen Patienten noch funktionsfähig bleibt, wenn auch geringer als vor Operation. Diese Information und das Wissen aus früheren Studien, daß die Überlebensrate bei Strahlentherapie im Vergleich zur Enukleation annähernd gleich ist, sollte jeder Patient vor Therapie erfahren und sich für die jeweilige Therapieform entscheiden können. Die höhere Rezidivrate bei Potter et al. im Vergleich zu unserer Rezidivrate könnte damit zusammenhängen, daß Tumorwachstum (= Rezidiv) bei Potter et al. definiert war, als jegliches Wachstum unabhängig von der Größe. In unserem Kollektiv definierten wir „Tumorwachstum“, bei Anstieg des basalen Tumordurchmessers um 0,5mm im B-Scan. Potter et al. vermuten, daß durch eine Kombination aus Brachytherapie und adjuvanter Laserphotokoagulation oder transpupillärer Thermotherapie des Tumorrandes, die Rate an Therapieerfolgen gesteigert werden könnte. Wir haben 10 Patienten nach erfolgter Rutheniumbestrahlung und 2 Protonenpatienten aufgrund unzureichender Tumorregression ergänzend photokoaguliert. Bei 7 dieser Patienten aus der Rutheniumgruppe und 2 Patienten aus der Protonengruppe trat etwas später eine Retinopathie, bzw. Optikusneuropathie auf. Dennoch zeigte sich in allen Fällen nach dieser Sekundärtherapie eine Teil- oder in 3 Fällen sogar eine Vollremission. In keinem Fall bestand eine weitere Wachstumstendenz des Tumors. Aus diesen Ergebnissen ziehen wir den Schluß, daß nach erfolgter Erstbestrahlung eine adjuvante Sekundärtherapie bei verzögerter Regression oder erneutem Wachstum des malignen Melanoms zu empfehlen ist, um den Tumor vollständig zu zerstören. Trotz des hohen Prozentsatzes an Retinopathie, bzw. Optikusneuropathie, die eine Visusminderung bedingen, muß man dennoch berücksichtigen,

daß die Patienten einen besseren Visus als nach Enukleation zurückbehalten und, daß der Tumor durch diese Kombinationstherapie zerstört werden kann.

Aus unseren Ergebnissen ist ersichtlich, daß wir Guthoff et al. (1990)³² nicht zustimmen können, daß es keinen Zusammenhang zwischen Bestrahlungsparametern und Regressionsverhalten der Tumore gebe, denn wir sahen bei im Vergleich zu anderen Studien höheren Tumorspitzendosen eine bessere Tumorkontrolle.

Guthoff meint weiterhin, daß eine schnelle radiogene Volumenverminderung des Tumors eine schlechtere Prognose bedeute. Er vermutet, daß diese Tumore maligner seien, aufgrund höherer Wachstumsfraktion. In unserer Vergleichsgruppe mit gleicher Tumorgröße zeigten die Rutheniumpatienten eine signifikant schnellere Regression als die Protonenpatienten, ohne jedoch eine höhere Mortalität aufzuweisen. Da sich jedoch noch nach über 10 Jahren Spätmetastasen entwickeln können, muß unsere Aussage mit Einschränkung gesehen werden und nur auf die ersten postoperativen Jahre bezogen werden.

6. Beurteilung der Ergebnisse

Vergleich der Ergebnisse beider Therapieformen:

Die durchgeführte Studie zeigt, gemäß unserer strengen Definition, ein tendenziell besseres Ergebnis in der rutheniumbestrahlten im Vergleich zur protonenbestrahlten Gruppe. Die Tumorkontrolle, d.h. Rate an Tumorzerstörung liegt 5x höher und die Rezidivrate 8x niedriger. Ein Grund hierfür könnte sein, daß bei der Protonenbestrahlung ein zu geringer Sicherheitsabstand zum Umgebungsgewebe gewählt wurde, so daß der Tumor nicht ausreichend bestrahlt werden konnte. In der Rutheniumgruppe ist die Rezidivrate möglicherweise so gering, weil 10 Patienten, die keine ausreichende Tumorregression gezeigt haben, zusätzlich photokoaguliert wurden. Von diesen Tumoren gingen, bis zum Abschluß der Untersuchung, 7 in Regression und 3 wurden vollständig zerstört. In der Protonengruppe wurden dagegen nur 2 Patienten nachkoaguliert und 5 Patienten erhielten eine weitere Strahlentherapie (viermal eine Ruthenium-106-, und einmal eine erneute Protonenbestrahlung).

In beiden Therapiegruppen zeigte sich nur eine sehr geringe Rate an Sekundärenukleationen. Ein Grund hierfür ist, daß bei einem Rezidiv oder nicht ausreichender Tumorregression, zunächst als Sekundärtherapie eine erneute bulbuserhaltende Therapie gewählt wurde und nicht sofort eine Enukleation vorgenommen wurde.

Die Metastasierungsrate, sowie Todesrate ist vermutlich so niedrig, weil die Nachbeobachtungszeit in unserer Gruppe sehr kurz war. Außerdem wurden nur mittelgroße maligne Melanome betrachtet, welche, im Vergleich zu großen malignen Melanomen, entsprechend der bekannten Risikofaktoren, seltener metastasieren.

Die Rate an Retinopathie, bzw. Optikusneuropathie ist in beiden Gruppen sehr hoch, da unser Kollektiv nur juxtapapilläre Tumore beinhaltete. Außerdem wurde die Diagnose einer solchen Komplikation schon bei sehr geringen Veränderungen der Retina, bzw. des Sehnerven, gestellt. Weiterhin wurden in die Auswertung dieser Komplikation auch Patienten miteinbezogen, die eine adjuvante Zweittherapie (Photokoagulation, Ruthenium-106-, sowie Protonenbestrahlung) erhalten haben. Diese Patienten haben somit ein höheres Risiko, eine strahlenbedingte Komplikation zu entwickeln. Die Protonenbestrahlung weist eine höhere Rate an radiogenen Komplikationen des hinteren Augenabschnittes, also Retino- bzw. Optikusneuropathie, nach 36 Monaten auf. Ein Grund hierfür könnte sein, daß in der

Protonengruppe in 17 Fällen eine sichere und in 4 Fällen eine unsichere Papilleninfiltration vorlag. Im Vergleich dazu lag in der Rutheniumgruppe nur bei 4 Patienten eine sichere und bei 15 Patienten eine unsichere Papilleninfiltration vor.

Der praktisch brauchbare Lesevisus von $\geq 0,4$ als Endvisus kam in der Protonengruppe signifikant häufiger vor als in der Rutheniumgruppe. Dieses Ergebnis könnte damit zu erklären sein, daß die Papille bei der Protonentherapie maximal mit 60Gy bestrahlt wurde, wohingegen bei juxtapapillären Rutheniumapplikatoren viel höhere Dosen an der Papille angenommen werden müssen. In unserer Studie wurde jedoch nicht die Papillendosis bei Rutheniumbestrahlung untersucht. Weiterhin könnte eine Erklärung für die schlechteren Ergebnisse in der Rutheniumgruppe die starke Strahlenreaktion des Umgebungsgewebes sofort nach der Operation, sowie die hohe Sklerakontaktdosis sein.

Betrachtet man die Rate der Erblindung, d.h. \leq Fingerzählen (FZ), so zeigt zwar die Gruppe der Protonenpatienten ein tendenziell besseres Ergebnis als die Rutheniumgruppe (= Erblindungsrate 22,82% vs 23,61% nach 48 Monaten), aber dies war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Eine Unterteilung in nasal und temporal der Papille gelegenen Tumoren und ein nachfolgender Visusvergleich ergab in beiden Gruppen keinen signifikanten lageabhängigen Unterschied des posttherapeutischen Endvisus. Dies läßt darauf schließen, daß bei beiden Therapieformen die Strahlen relativ genau unter Schonung des Umgebungsgewebes (Makula) den Tumor getroffen haben.

Die geringe Anzahl an Katarakten in der Rutheniumgruppe liegt vermutlich daran, daß nur juxtapapilläre Tumore betrachtet wurden. Der auf die Sklera genähte Ruthenium-106-Applikator lag sehr posterior und relativ weit vom vorderen Augenabschnitt entfernt. Die Strahlenbelastung an der Linse war somit gering. Von den 4 Patienten, die eine Katarakt bekamen, wurden 2 adjuvant photokoaguliert und in einem Fall wurde erneut mit Ruthenium-106 bestrahlt. In der Protonengruppe bekam nur ein Patient, der zweimal mit Protonen bestrahlt wurde, eine Katarakt. In den anderen Fällen lag die Linse in einem Fall zu 16% im Bestrahlungsfeld und erhielt 12Gy. In einem anderen Fall erhielt lediglich 16% der Linsenperipherie maximal eine Strahlendosis von 30Gy. In den anderen Fällen, in denen sich eine Katarakt entwickelt hatte (4 Fälle), lag die Linse nicht im Bestrahlungsfeld.

Die geringe Rate an Rubeosis iridis, mit neovaskulärem Glaukom, aufgrund einer Strahlenretinopathie in beiden Patientengruppen, bestätigt die Vermutung, daß die diagnostizierten Fälle von Strahlenretino-, bzw. radiogener Optikusneuropathie zu milde

waren um Komplikationen im vorderen Augenabschnitt zu bewirken.

Erwähnenswert ist weiterhin ein sehr hoch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich des in den ersten postoperativen Monaten aufweisbaren Visusabfalles, sowie der Tumorregression. Der Visus der Protonenpatienten und die Prominenz änderten sich zunächst nur sehr langsam, wohingegen die Rutheniumpatienten im ersten Follow-Up einen massiven Visusabfall, sowie sehr schnell eine Tumorverkleinerung aufwiesen. Nach 8 Nachbeobachtungszeiten glichen sich jedoch beide Therapiearten hinsichtlich eines Visusabfalles weitgehend an, so daß sich auf lange Sicht kein bedeutender Unterschied hinsichtlich dieses Parameters einstellte. Die Frage, ob durch eine weitere Optimierung der Dosisverteilung bei der Protonentherapie noch bessere funktionelle Ergebnisse zu erzielen sind, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Die Ruthenium-Gruppe zeigte im Vergleich zur Protonen-Therapie in den ersten postoperativen Monaten eine sehr rasche Tumorregression. Hinsichtlich der Tumorprominenz näherten sich beide Gruppen im Verlauf. Jedoch bestand in der Rutheniumgruppe bis zum letzten betrachteten Follow-Up eine signifikant kleinere Prominenz des Tumors. Ein Grund für die schnellere Regression könnte die starke Strahlenwirkung sofort nach der Bestrahlung sein. Weiterhin könnte die hohe Sklerakontaktdosis, welche tumoreigene Gefäße, und somit auch den Tumor zerstört, eine Erklärung für die schnellere und stärkere Regression in dieser Gruppe sein.

7. Zusammenfassung

Fragestellung: Es besteht keine Übereinstimmung, welche Strahlentherapie, Brachy- (Ruthenium) versus Teletherapie (Protonen), die erste Wahl bei mittelgroßen, juxtapapillären Aderhautmelanomen ist. Deshalb wurden mit dem "Matched-Pairs" Verfahren (statistisches Softwarepaket SAS) 56 Paare gebildet, die unterschiedlich therapiert wurden, sich jedoch in Tumorgröße, -lage, Patientenalter und Visus glichen. Diese wurden retrospektiv nichtrandomisiert (Statistiksoftwareprogramm SPSS, Logrank-Test für Life-table-Analysen, Vorzeichen-Rang-Test von Wilcoxon für Matched Pairs) verglichen. Ergebnisse: Die Tumorerstörungs- ($p=0,0001$), sowie die Rezidivraten ($p=0,0032$) zeigten einen signifikanten Unterschied nach 48/36 Monaten zugunsten der Rutheniumtherapie. Die anderen untersuchten Parameter (Tod, Sekundärenukleation, Strahlenretino-, bzw. Optikusneuropathie, Vorderabschnittskomplikationen, Erblindung) zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p>0,05$), bzw. die Signifikanz war aufgrund der geringen Anzahl der Patienten nicht eruierbar. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zugunsten der Protonentherapie lagen im Erhalt der Lesefähigkeit (Visus \geq 0,4) 36 Monate postoperativ ($p=0,0002$) und im Visusverlauf der ersten 7 Nachuntersuchungstermine, glich sich jedoch am 8. Termin den Rutheniumpatienten an und der Unterschied im Visus war statistisch nicht mehr signifikant ($p=0,12$). Der Tumorregressionsverlauf zeigte im 8. Follow-Up einen signifikanten Unterschied zugunsten der Rutheniumgruppe ($p=0,03$). Zwei Untergruppen innerhalb jeder Therapiegruppe wurden gebildet, um den Visusverlauf bei nasal, bzw. temporal der Papille gelegenen Melanomen (Makulanähe) zu vergleichen. In beiden Behandlungsgruppen zeigte sich bei der 8. Nachuntersuchungskontrolle kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Schlußfolgerung: Die Rutheniumtherapie scheint die Therapie der Wahl bei mittelgroßen, juxtapapillären Aderhautmelanomen zu sein. Die Studie zeigt, daß diese Therapie und die gewählte höhere Tumorspitzendosis (Median 166Gy) bessere Tumorkontrollen erbringen als in anderen Studien (100Gy) und Strahlenkomplikationen in einem annehmbaren Rahmen gehalten werden konnten. Die Protonentherapie wäre möglicherweise geeignet durch eine optimierte Dosisverteilung am hinteren Augenpol die Rate an Visusverlusten (durch Schonung der Makula) weiter zu senken. Die hier vorgelegten Daten erlauben jedoch keine Beurteilung eines solchen Konzeptes. Unsere Ergebnisse zeigen weiterhin, daß Tumore, die in den ersten Monaten posttherapeutisch nicht die gewünschte Tumorregression aufwiesen, durch eine Photokoagulation des Tumorrandes, in nahezu allen Fällen kontrolliert werden können.

8. Literaturverzeichnis

1. Albert DM, Rabson AS (1972) The role of viruses in the pathogenesis of ocular tumors. *Int Ophthalmol Clinics* 312: 195
2. Augsburger JJ, Gamel JW, Lauritzen K, Brady LW (1990) Cobalt-60 Plaque Radiotherapy vs enucleation for posterior uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 109: 585-592
3. Augsburger JJ, Peyster RG, Markoe AM, et al (1987) Computed tomography of posterior uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 105: 1512-1516
4. Bambyneck M., Heintz M., Indenkampen F., Kolanoski H., Wegener D., Sauerwein W., Quast U.(1997): Dosimetry and design of radioactive eye plaques. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 30, 26-38
5. Bishop JM (1991) Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 64: 235-248
6. Bornfeld N (1992) Diagnose und Therapie maligne Melanome der Uvea (Aderhaut und Ziliarkörper). *Ophthalmologie* 89: 61-78
7. Broadway D, Lang S, Harper J, Madanat F, et al. (1991) Congenital malignant melanoma of the eye. *Cancer* 67: 2642-2652
8. Brown GC, Shields JA (1983) Choroidal melanomas and paving-stone degeneration. *Ann Ophthalmol* 15: 705-708
9. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ (1982) Radiation opticneuropathy. *Ophthalmology* 89: 1489-1493
10. Busch M, Sauerwein W (1996) Klinisch-methodische Grundlagen der Brachytherapie. In: Scherer E, Sack H (Hrsg) *Strahlentherapie- Radiologische Onkologie*, 4.Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York S. 81-108
11. Butler P, Char DH, Zarbin M, Kroll S (1994) Natural history of indeterminate pigmented choroidal tumors. *Ophthalmology* 101: 710-716
12. Callender GR (1931) Malignant melanocytic tumors of the eye. A study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 36: 131-142
13. Canning CR, Hungerford J (1988) Familiar uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 72: 841-843
14. Castro JR, Quivey JM, Lyman JT, et al. (1980) Current status of clinical particle radiotherapy at Lawrence Berkeley Laboratory. *Cancer* 46: 633-641
15. Char DH, Castro JR, Quivey JM, Phillips TL, Irvine AR, Stone RD, Kroll S. (1989) Uveal melanoma radiation - ¹²⁵J-Brachytherapie versus Helium Ion Irradiation. *Ophthalmology* 96: 1708-1715
16. Char DH, Miller T (1995) Accuracy of presumed uveal melanom diagnosis before

- alternative therapy. *Br J Ophthalmol* 79: 692-696
17. Char DH, Quivey JM, Castro JR, et al. (1993) Helium Ions versus Iodine 125 Brachytherapy in the Management of uveal melanoma- A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology* 100: 1547-1554
 18. Damato BE (1993) An approach to the management of patients with uveal melanoma. *Eye* 7: 388-397
 19. Donoso LA, Shields JA, Augsburger JJ, et al. (1986) Antigenic and cellular heterogeneity in primary uveal malignant melanomas. *Arch Ophthalmol* 104: 106-110
 20. Egan KM, Seddon JM, Glynn R, et al. (1988) Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 32: 239-251
 21. Egger E, Zografos L, Munkel G, et al. (1997) Results of proton radiotherapy for uveal melanomas In: Wiegel T, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W (eds): *Radiotherapy of ocular disease. Front Radiat Ther Oncol*, Basel, Karger, 30: 111-122
 22. Fahah ME, Byrne SF, Hughes JR (1984) Standardized echography in uveal melanomas with scleral or extraocular extension. *Arch Ophthalmol* 102: 1482-1485
 23. Federman JL (1976) Fluorescein angiography. In Duane, TL (ed): *Clinical Ophthalmology*. New York: Harper and Row
 24. Flühs D, Heintz M, Wieczorek C, Wieschollek A, Kolanoski H, Quast U (1993) Plastikszintillationsdetektor-Schnelle 3D-Dosimetrie für die Bestrahlungsplanung von ^{125}I und $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ -Augenapplikatoren. In: Müller RG, Erb J (Hrsg) *Tagungsband DGMP Medizinische Physik. DGMP Erlangen 1993*, p 93
 25. Foerster MH, Bornfeld N, Schulz U, Wessing A, Meyer-Schwickerath G (1986) Complications of local beta radiation of uveal melanomas. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 224: 336-340
 26. Foerster MH, Fried M, Wessing A, Meyer-Schwickerath G (1983) Strahlenretinopathie nach Behandlung von Aderhautmelanomen mit $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ -Applikatoren. *Fortschr Ophthalmol* 80: 418-421
 27. Geisse LJ, Robertson DM (1985) Iris melanoma. *Am J Ophthalmol* 99: 638-648
 28. Gonder JA, Shields JA, Albert DM, Augsburger JJ, Lavin PT (1982) Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology* 89: 953-969
 29. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Munzenrider JE (1992) Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 99: 760-766
 30. Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM, Glynn RJ, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Austin-Seymour, Urie M, Koehler A (1991) Proton irradiation of uveal melanomas: the first 100 patients. In: Bornfeld N, et al. (eds): *Tumors of the Eye*. Amsterdam,

- Kugler, pp 489-495
31. Griffin CA, Long PP, Schachat AP (1988) Trisomy 6p in an ocular melanoma. *Cancer Genet Cytogenet* 32:129-132
 32. Guthoff R, Haase J, v.Domarus D, Draeger J, Lauritzen K (1990) Das Regressionsverhalten des Aderhautmelanoms nach Strahlentherapie - ein neuer prognostischer Parameter ? *Klin Mbl Augenheilkd* 196: 6-10
 33. Guyer DR, Mukai S, Egan KM, Seddon J, Walsh S, Gragoudas E (1992) Radiation maculopathy after proton beam irradiation for chorioidal melanoma. *Ophthalmology* 99: 1278-1285
 34. International union against cancer (UICC) (1992): TNM classification of malignant tumours, 4th ed, 2nd rev, 174-177, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
 35. Janni JF (1966) Calculations of energy loss, range, pathlength, straggling, multiple scattering and the probability of inelastic nuclear collisions for 0,1-1000-MeV protons. Reproduced by the National Technical Information Service, US Department of Commerce, Springfield, VA 22151, AFWL-TR-65-150
 36. Jensen OA (1963) Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-52. *Acta Ophthalmologica* 75(suppl.): 57-220
 37. Knoll GF (1989) Radiation detection and measurements. Wiley, New York, pp 30-35
 38. Leonard BC, Shields JA, McDonald PR (1975) Malignant melanomas of the uveal tract in children and young adults. *Can J Ophthalmol* 10: 441-449
 39. Lommatzsch PK (1989) Intraokulare Tumore. Enke, Stuttgart
 40. Lommatzsch PK, Alberti W, Lommatzsch R, Rohrwacher F (1994) Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with ¹⁰⁶Ru/¹⁰⁶Rh plaques. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 232: 482-487
 41. Lommatzsch PK, Fürst G, Vollmar R (1977) Die therapeutische Anwendung von ionisierenden Strahlen in der Augenheilkunde. VEB Thieme, Leipzig
 42. McCarthy JM, Rootman J, Horsman D, White VA (1993) Conjunctival and uveal melanoma in the dysplastic nevus syndrome. *Surv Ophthalmol* 37: 377-386
 43. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE (1977) Prognostic factors in small malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 95: 48-58
 44. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW (1983) Modification of callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 96: 502-509
 45. McLean IW, Zimmerman LE, Evans RM (1978) Reappraisal of callender's spindle A type of malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol* 86: 557-564
 46. Meecham WJ, Char DH, Kroll S, Castro JR, Blakely EA (1994) Anterior segment

- complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 112: 197-203
47. Moore RF (1930) Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol* 14: 145-156
 48. Mukai S, Dryja TP (1986) Loss of alleles at polymorphic loci on chromosome 2 in uveal melanoma. *Cancer Genet Cytogenet* 22: 45-53
 49. Nik NA, Glew WB, Zimmerman LE (1982) Malignant melanoma of the choroid in the nevus of Ota of a black patient. *Arch Ophthalmol* 100: 1041-1043
 50. Ossoinig KC, Blodi FC (1974) Diagnosis of intraocular tumors and Preoperative differentialdiagnosis of tumors with echography. In: Blodi, FC (ed): *Current concepts in Ophthalmology*. St.Louis: C.V. Mosby
 51. Packer S, Stoller S, Lesser ML, Mandel FS, Finger P (1992) Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 99: 767-773
 52. Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, et al. (1985) Choroidal melanoma: Comparison of CT, funduscopy and ultrasonography. *Radiology* 156: 675-680
 53. Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, et al. (1988) Intraocular tumors: Evaluation with MR imaging. *Radiology* 168: 773-779
 54. Pignol JP, Meyer L, Methlin A, Wagner JP, Abbe JC, Sahel J (1994) Radiotherapie des melanomes oculaires: bases physiques et radiobiologiques, techniques actuelles et perspectives d'avenir. *Bull Cancer Radiother* 81 : 127-142
 55. Potter de P, Shields CL, Shields JA, Brady LW (1986) Plaque radiatiotherapy for juxtapapillary choroidalmelanoma. *Arch Ophthalmol* 114: 1357-1365
 56. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R (1996) Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 347: 1222-1225
 57. Prescher G, Bornfeld N, Horsthemke B, Becher R (1992) Chromosomal aberrations defining uveal melanoma of poor prognosis. *Lancet* 339: 691-692
 58. Sauerwein W, Sack H (1996) Auge und Orbita. In: Scherer E, Sack H (Hrsg) *Strahlentherapie-Radiologische Onkologie*, 4.Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, S.425-452
 59. Sauerwein W, Zehetmayer M (1999) Strahlentherapie intraokularer Tumoren. *Onkologie* 9:99 781-791
 60. Saunders WM, Char DH, Quivey JM, Castro J, Chen GT (1985) Precision, high dose radiotherapy: Helium ion treatment of uveal melanoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 11: 227-233
 61. Schilling H, Bornfeld N, Friedrichs W, Pauleikhoff D, Sauerwein W, Wessing A (1994) Histopathologic findings in large uveal melanomas after brachytherapy with iodine 125 ophthalmic plaques. *Germ J Ophthalmol* 3: 232-238

62. Schmidt H (1977) Zur Beta Dosimetrie medizinischer Applikatoren. *Isotopenpraxis* 12: 413-418
63. Schwartz LH, Ferrand R, Boelle PY, Maylin C, D'Hermies F, Virmont J (1997) Lack of correlation between the location of choroidal melanoma and ultraviolet-radiation dose distribution. *Radiation Research*, 147 (4): 451-456
64. Schwartz SM, Weiss NS (1988) Absence of seasonal variation in the diagnosis of uveal melanoma of the eye in the United States. *Br J Cancer* 58: 402-404
65. Seddon JM, Gragoudas ES, Polivogianis L, Hsieh CC, Egan KM, Goitein M, Verhey L, Munzenrider J, Austin-Seymour M, Urie M, Koehler A (1986) Visual outcome after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 93: 666-674
66. Seddon RJ, Shields JA, Augsburger JJ (1989) Epidemiology of uveal melanoma. In: Ryan, SJ (ed): *Retina*. St.Louis: C.V. Mosby pp.639-646
67. Seregard S, af Trampe E, Lax I, Kock E, Lundell G (1997) Results following episcleral ruthenium plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand* 75: 11-16
68. Seregard S, Daunius C, Kock E, Popovic V (1988) Two cases of primary bilateral malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol* 72: 244-245
69. Seregard S, Lundell G, Lax J, af Trampe E, Kock E (1997) Tumour cell proliferation after failed ruthenium plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand* 75: 148-154
70. Shields CL, Shields JA, Milite J, Potter de P (1991) Uveal melanoma in teenagers and children. A report of 40 cases. *Ophthalmology* 98: 1662-1666
71. Shields JA (1989) *Diagnosis and management of orbital tumors*. Philadelphia: W.B. Saunders pp.: 36-46
72. Shields JA, Leonard BC, Sarin LK (1976) Multilobed uveal melanoma masquerading as a postoperative choroidal detachment. *Br J Ophthalmol* 60: 386-389
73. Shields JA, Shields CL (1992) *Intraocular tumors. A text and atlas*. W.B.Saunders Company, Philadelphia
74. Shields JA, Young SE (1980) Malignant tumors of the uveal tract. *Curr Probl Cancer* 5: 1-35
75. Summanen P, Immonen I, Heikkonen J, et al. (1993) Survival of patients and metastatic and local recurrent tumor growth in malignant melanoma of the uvea after ruthenium plaque radiotherapy. *Ophthalmic Surg* 24: 82-90
76. Tobal K, Warren W, Cooper CS, McCartney A, Hungerford J, Lightman S (1992) Increased expression and mutation of p53 in choroidal melanoma. *Br J. Cancer* 66: 900-904
77. Volcker HE, Naumann GOH (1978) Multicentric primary malignant melanomas of

- the choroid: Two separate malignant melanomas of the choroid and two uveal nevi in one eye. *Br J Ophthalmol* 62: 408-413
78. Westerveld-Brandon ER, Zeeman WPC (1957) The prognosis of melanoblastoma of the choroid. *Ophthalmologica* 134: 20-29
 79. Williams DF, Mieler WF, Faffe GJ, Robertson DM, Hendrix L (1990) Magnetic resonance imaging of juxtapapillary plaques in cadaver eyes. *Br j Ophthalmol* 74: 43-46
 80. Wiznia RA, Freedman JK, Mancini AD, et al. (1978) Malignant melanoma of the choroid in neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 86: 684-687
 81. Zimmermann LE (1988) Malignant melanoma of the uveal tract. In: Spencer, WH (ed). *Ophthalmic Pathology* WB Saunders Comp., Philadelphia
 82. Zografos L, Perret Ch, Gailloud C (1991) Conservative treatment of uveal melanomas by accelerated proton beam. In: Bornfeld N, et al. (eds): *Tumors of the Eye*, Amsterdam, Kugler, pp 497-506

9. Danksagung

Meinen Eltern möchte ich für ihre ständige und ausdauernde Unterstützung in allen Lebensabschnitten danken. Ihnen verdanke ich das Vertrauen in die Perspektive der Zukunft.

Herrn Univ.-Professor Norbert Bornfeld, der mich im Wissenschaftlichen von Beginn an leitete, verdanke ich die Einführung und kontinuierliche Beratung und Unterstützung auf meinem ophthalmologischen Lebensweg. Durch seine konstruktive Anleitung in dieser Arbeit ist diese erst zustande gekommen. Sein Einfluß ist tiefgreifend.

Herrn Dr. med. Andreas Schüler möchte ich für die sehr gewissenhafte und sorgfältige Betreuung bei meiner Doktorarbeit danken. Seine intensive und einfühlsame Beratung war Treibkraft meiner Arbeit.

Herrn Univ.-Professor Michael H. Foerster verdanke ich, vom Anbeginn meines Studiums, auf seiner Augenstation im Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Berlin sehr lehrreiche Jahre.

Herrn Univ.-Professor Wolfgang Sauerwein danke ich für die Durchsicht und Hilfe bei der entgeltigen Version der Arbeit.

Last but not least möchte ich Frau Martina Mild für ihre freundschaftliche Mithilfe bei der Formatierung der Arbeit danken.

10. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Tamara Irina Tiburtius
 Geburtsdatum: 19.01.1973
 Geburtsort: Berlin
 Familienstand: Ledig
 Staatsangehörigkeit: Deutsch
 Konfession: Römisch-katholisch

Schulbildung

August 1979-Juli 1983 Katholische Grundschule ST. ALFONS, Berlin
 August 1983-Juni 1992 Privates Gymnasium CANISIUS KOLLEG, Berlin
 mit Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Studium

Oktober 1992-Juli 1994 Vorklinisches Studium an der Freien Universität Berlin
 August 1994 Ärztliche Vorprüfung
 ab Oktober 1994 Beginn des klinischen Teils des Humanmedizinstudiums an der Freien Universität Berlin
 März 1996 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 August 1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 Oktober 1999 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

27.02.1995-26.03.1995 Gynäkologie, Praxis Dr. J. Meckies und Dr.E. Lau, Berlin
 14.08.1995-17.09.1995 Augenheilkunde, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin
 02.08.1996-18.08.1996 Augenheilkunde, Praxis Dr. T. Engels, Berlin
 02.09.1996-29.09.1996 Innere Medizin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin
 04.08.1997-19.08.1997 Augenheilkunde, Praxis Dr. Tiburtius, Berlin

Berufliche Tätigkeit

Dezember 1999-Mai 2001 Ärztin im Praktikum in der Augentagesklinik von Privatdozentin Dr. Bopp und Privatdozent Dr. Lucke, Bremen
 seit Juni 2001 Assistenzärztin in der Augentagesklinik von Privatdozentin Dr. Bopp und Privatdozent Dr. Lucke, Bremen