

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Fuchsluger

**Brachytherapie großer und sehr großer uvealer
Melanome mittels ^{106}Ru -Applikatoren
an der Universitätsmedizin Rostock in den
Jahren 1994 bis 2021**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Ha-Vy Verbeek, geb. Do, geboren am 25.05.1993 in Berlin

Rostock, 10.01.2024

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Fuchsluger, Klinik und
Poliklinik für Augenheilkunde Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt, Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Nikolaos E. Bechrakis, Klinik für
Augenheilkunde Essen

Jahr der Einreichung: 2024

Jahr der Verteidigung: 2024

Vorwort

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1. Das Aderhautmelanom.....	1
1.2. Behandlungsoptionen.....	4
1.3. Brachytherapie mit ¹⁰⁶ Ruthenium.....	5
1.4. Transpupilläre Thermotherapie.....	9
1.5. Auswahl des Therapieverfahrens.....	9
2 Ziele der Arbeit.....	10
3 Patienten, Material und Methoden.....	11
3.1 Studiendesign.....	11
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	11
3.3 Datenerhebung.....	12
3.4 Bestimmung der klinischen Parameter.....	12
3.5 Statistische Methoden.....	16
4 Ergebnisse.....	18
4.1 Zusammensetzung der Patientenkohorte.....	18
4.2 Tumorspezifische Parameter.....	19
4.3 Bestrahlungsdaten.....	23
4.4 Visusentwicklung.....	26
4.5 Nebenwirkungen der Bestrahlung.....	29
4.6 Kaplan-Meier-Überlebensanalyse.....	38
5 Diskussion.....	44
6 Zusammenfassung.....	51
7 Thesen.....	53
8 Literaturverzeichnis.....	54
Eidesstattliche Erklärung.....	59
Danksagung.....	60
Lebenslauf.....	61

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AH	Aderhaut
AHMM	Aderhautmelanom
BH	Bindehaut
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
ED	Erstdiagnose
GK	Glaskörper
Gy	Gray, Strahlendosis
logMAR	dekadische Logarithmus des MAR („Minimum Angle of Resolution“): $\text{LogMAR} = \log(1/\text{Visus})$
Max	Maximum
Min	Minimum
n.s.	Nicht signifikant
OCT	Optische Kohärenztomographie
PD	Papillendurchmesser
PEHCR	Periphere exsudative hämorrhagische Chorioretinopathie
RPE	Retinales Pigmentepithel
Ru	Ruthenium
Tab.	Tabelle
TTT	Transpupilläre Thermotherapie
ZK	Ziliarkörper
ZKMM	Ziliarkörpermelanom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aderhautmelanom des rechten Auges	1
Abbildung 2: Schematische Darstellung der ¹⁰⁶ Ruthenium-Applikatoren	7
Abbildung 3: Aufnähung eines ¹⁰⁶ Ruthenium-Applikators	8
Abbildung 4: Einteilung der Tumoren in Zentral und Peripher und Beispielabbildungen	13
Abbildung 5: B-Bild-Sonographie zur Ausmessung der Tumorprominenz.....	14
Abbildung 6: Verteilung der Diagnosen	20
Abbildung 7: Boxplots zur Tumorprominenz bei Erstdiagnose und bei der letzten Kontrolle	21
Abbildung 8: Vergleich der Tumorprominenzen großer und sehr großer Tumoren bei Erstdiagnose und bei der letzten Kontrolle	22
Abbildung 9: Häufigkeit der verwendeten ¹⁰⁶ Ruthenium-Applikatoren.....	23
Abbildung 10: Tumorspitzendosis in Gy	24
Abbildung 11: Sklerakontaktdosis in Gy	24
Abbildung 12: Visus in LogMAR bei Erstdiagnose und nach Bestrahlung bei der letzten Kontrolle	26
Abbildung 13: Visus bei Erstdiagnose und bei letzter Kontrolle von peripheren und zentralen Tumoren.....	27
Abbildung 14: Visus bei Erstdiagnose und letzter Kontrolle der großen und sehr großen Tumoren	28
Abbildung 15: Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf den vorderen Augenabschnitt bei den großen Tumoren.....	30
Abbildung 16: Klinische Zeichen einer Strahlenretinopathie bei den großen Tumoren	31
Abbildung 17: Nebenwirkungen der Brachytherapie auf den hinteren Augenabschnitt bei den großen Tumoren.....	31
Abbildung 18: Behandlung nach Diagnose eines Lokalrezidivs bei den großen Tumoren	32
Abbildung 19: Gründe für die Durchführung einer Enukleation nach Brachytherapie bei den großen Tumoren	33
Abbildung 20: Zeichen einer Strahlenretinopathie bei den sehr großen Tumoren	35
Abbildung 21: Strahlennebenwirkungen des hinteren Augenabschnittes bei den sehr großen Tumoren	35
Abbildung 22: Gründe für die Durchführung einer Enukleation in gemeinsamer Entscheidung mit dem/der Patienten/-in bei den sehr großen Tumoren ..	37
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Tumorkontrolle.....	38
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Tumorkontrolle für große und sehr große Tumoren	39

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Bulbuserhalt.....	40
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Bulbuserhalt für große und sehr große Tumoren	40
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für metastasenfreies Überleben.....	41
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für metastasenfreies Überleben für große und sehr große Tumoren	42
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben	43
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben für große und sehr große Tumoren	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten zu Patienten und Nachbeobachtungszeit..	18
Tabelle 2: Tumorcharakteristiken	19
Tabelle 3: Vergleich der Bestrahlungsdaten bei großen und sehr großen Tumoren	25
Tabelle 4: Strahlennebenwirkungen bei den großen Tumoren.....	29
Tabelle 5: Lokalrezidiv, Enekulation und Metastasen bei den großen Tumoren	32
Tabelle 6: Strahlennebenwirkungen bei den sehr großen Tumoren.....	34
Tabelle 7: Lokalrezidiv, Enekulation und Metastase bei den sehr großen Tumoren	36

1 Einleitung

1.1. Das Aderhautmelanom



Abbildung 1: Ultraweitwinkelbild in Falschfarben: Aderhautmelanom des rechten Auges (Optos Silverstone®, Quelle: Klinik und Poliklinik der Augenheilkunde Rostock)

Der häufigste primäre intraokuläre Tumor im Erwachsenenalter ist mit zirka fünf Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner und Jahr das uveale Melanom (Kaliki und Shields 2017). In Europa zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle mit zirka acht Neuerkrankungen pro eine Million pro Jahr in Norwegen und Dänemark, bis hin zu unter zwei in Spanien und Süditalien (Virgili et al. 2007). Das mittlere Manifestationsalter liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen (Kaliki und Shields 2017).

Aderhautmelanome (AHMM; Abb. 1) sind mit 90 % die häufigste Unterform der uvealen Melanome, 5-10 % liegen primär im Ziliarkörper, ca. 3 % in der Iris (Singh et al. 2011). AHMM machen insgesamt ca. 4 % aller menschlichen Melanome aus, unterscheiden sich aber in ihrer Pathogenese, Therapie und Prognose deutlich von Melanomen der Haut (Lipski et al. 2013). AHMM können de-novo aus Melanozyten oder aus Aderhautnävi entstehen. Das Risiko der malignen

Transformation eines Aderhautnävus wird insgesamt als gering angesehen. In der Literatur werden Raten von 0–15 % beschrieben (Brovkina et al. 2021).

In der funduskopischen Untersuchung stellen sich Aderhautnävi mit degenerativen Veränderungen wie Drusen vor, während AHMM meist subretinale Ablagerungen wie „Orange Pigment“ (Lipofuszin) oder RPE-Verklumpungen aufweisen (Char 2014).

Das Vorhandensein einer umschriebenen exsudativen Netzhautablösung an kleinen Tumoren kann mittels OCT nachgewiesen werden. Die Netzhautablösung kann sich allmählich von der Tumoroberfläche auf die inferiore Peripherie und den Makulabereich ausbreiten und als tumorferne Begleitablätio erscheinen (Lipski et al. 2013).

AHMM imponieren meist als graue oder grünlich-braune Prominenz, aber die Pigmentierung kann von hell- bis dunkelbraun reichen, sie können aber auch amelanotisch auftreten. Bei den amelanotischen AHMM ist die Differenzierung zu solitären Aderhautmetastasen wichtig (Char 2014).

Die Ultraschallbildgebung mit A- und B-Scan-Techniken ist eine der wichtigsten Untersuchungen bei der Diagnostik des AHMM. Sie liefert nicht nur Hinweise auf die Diagnose, sondern definiert auch die intraokulare Ausdehnung des Tumors. Das axiale Wachstum des Tumors wird durch die Sklera begrenzt, sodass der Tumor in den Glaskörperraum hineinragt (Zografos und Schalenbourg 2019). Kleine und mittelgroße Tumoren, die noch von einer intakten Bruch'schen Membran umgeben sind, haben eine kuppelförmige Form und eine Höhe, die etwa die Hälfte ihres Durchmessers beträgt. Wird die Bruch-Membran durchbrochen, entsteht ein pathognomisches Erscheinungsbild, das als Pilz- oder Kragenknopfform bezeichnet wird.

In der A-Bild-Sonographie zeigt das Aderhautmelanom eine charakteristische niedrige bis mittlere Reflektivität (Girbardt et al. 2018). Sonographisch könnte eine begleitend bestehende Ablätio miterfasst werden. Neben der Darstellung des eigentlichen Tumors sollte auf eine mögliche Begleitablätio geachtet werden.

Die Metastasierung erfolgt bei AHMM meist hämatogen und am häufigsten in die Leber. 2-3 % der Patienten mit AHMM weisen bei Erstdiagnose Metastasen auf, die mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose assoziiert sind. Eine

Aneuploidie des Tumors, v.a. eine Monosomie 3, ist mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko assoziiert (Prescher et al. 1990). Weitere Risikofaktoren sind Tumorgröße (v.a. basaler Tumordurchmesser), ein epitheloider Zelltyp, eine Ziliarkörperbeteiligung sowie ein extraokuläres Wachstum (Coleman et al. 1993; Damato et al. 2011).

Differenzialdiagnostisch sind neben Aderhautnävi folgende Krankheitsbilder abzugrenzen (Girbardt et al. 2018; Char 2014):

- Aderhautmetastasen imponieren typischerweise als helle Läsionen. In der Sonographie weisen sie eine mittlere bis hohe Binnenreflektivität auf. Oft zeigt sich eine begleitende seröse Netzhautabhebung. Insbesondere beim Vorliegen mehrerer Veränderungen ist der dringende Verdacht auf das Vorliegen von Aderhautmetastasen gegeben und so schnell wie möglich sollte ein Staging mit Primumsuche durchgeführt werden.
- Hypertrophien des retinalen Pigmentepithels erscheinen dagegen oft dunkelpigmentiert, flach und scharf begrenzt. Eine Beteiligung der Makula ist selten und sie zeigen normalerweise keine Wachstumstendenz.
- Aderhauthämangiome zeigen sich häufig am hinteren Pol und imponieren orangefarben. Im Ultraschall stellen sie sich mit einer charakteristisch hohen Binnenreflektivität dar. Oft werden Aderhauthämangiome erst durch eine begleitende Exsudation in die Makula, welche zu einer Visusminderung oder Verzerrtsehen führt, symptomatisch.
- Eine wenig bekannte, aber dennoch wichtige Differenzialdiagnose ist die periphere exsudative hämorrhagische Chorioretinopathie (PEHCR). Häufig stellen sich diese benignen hämorrhagischen Pigmentepithelabhebungen als pilzförmige Läsionen dar. Diese peripheren Netzhautprominenzen zeigen sich im Verlauf allerdings rückläufig (Stoffelns et al. 2019).

1.2. Behandlungsoptionen

Heutzutage ist die Strahlentherapie der wichtigste Behandlungsansatz für okuläre Tumoren (Bechrakis et al. 2021). Neben der Brachytherapie gibt es auch Möglichkeiten der externen Bestrahlung mit Protonen (Lane et al. 2019). Protonen werden mithilfe von elektromagnetischen Feldern z.B. in einem Zyklotron auf hohe Energien beschleunigt und in der Regel transkonjunktival auf das Tumorgewebe gerichtet. Zur röntgenologischen Lokalisation des Tumors werden röntgendichte Tantalum-Marker auf der Sklera festgenäht. Die physikalischen Eigenschaften der Protonen gewährleisten eine gut lokalisierte, örtliche begrenzte Dosisabgabe und die Abgabe des größten Teils der Energie am Tumorgewebe. Aus diesem Grund ist die Protonenbestrahlung das bevorzugte Therapieverfahren zur Behandlung von großen und/oder nahe dem Sehnerven oder Makula gelegenen Tumoren (Bechrakis et al. 2021).

Bei der stereotaktischen Radiotherapie zielen multiple, parallel ausgerichtete Strahlen aus verschiedenen Richtungen auf den Tumor, sodass nur das Tumorgewebe eine hohe Strahlendosis erhält (Dieckmann et al. 2014; Reichstein und Brock 2021). Eine exakte Positionierung des Tumors mithilfe bildgesteuerter Verfahren ist essenziell. Es gibt zwei Techniken von stereotaktischer Radiotherapie: fraktionierte stereotaktische Radiotherapie mittels LINAC (linear accelerator) und stereotaktische Radiochirurgie mittels Gamma-Knife® oder Cyberknife®. Diese Methoden werden vor allem bei posterioren Tumoren eingesetzt, die aufgrund ihrer Lage schwer mit Applikatoren zu behandeln sind und eine Protonentherapie nicht verfügbar ist.

Chirurgische Verfahren bleiben auch heute ein Teil der Behandlungsverfahren maligner intraokularer Tumoren. Dazu zählen die Endo- und transsklerale Resektion und auch die Enukleation (Bechrakis et al. 2009). Mit der Endoresektion oder transskleralen Tumorsektion kann trotz ungünstiger Ausgangssituation großer Tumoren ein Bulbuserhalt ermöglicht werden. Diese Methoden werden oft in Kombination mit adjuvanten oder neoadjuvanten Strahlentherapien angewendet.

Die Indikationen für eine Enukleation sind bulbusausfüllende Tumoren, sehr große Tumoren mit Papilleninvasion, ausgedehnte Beteiligung des Ziliarkörpers (ZK) oder des Kammerwinkels und der irreversible Verlust einer brauchbaren

Sehfunktion (Damato 2014). Nach der Entfernung des Bulbus wird ein Orbitaimplantat als Basis für die spätere Versorgung mit einer Augenprothese eingesetzt.

1.3 Brachytherapie mit $^{106}\text{Ruthenium}$

1.3.1 Geschichte der Brachytherapie

Die erste Methode der Brachytherapie wurde Ende der 1920er Jahre für das Aderhautmelanom eingeführt. Hierbei wurden Radonnadeln direkt in das intraokulare Melanom eingebracht (Moore 1930).

Stallard war einer der ersten Ophthalmologen, der Patienten erfolgreich mit Kobalt-Applikatoren behandelt hatte. Bei dieser Form der Strahlentherapie werden kleine Metallschalen, sog. Applikatoren, von außen auf die Sklera und über dem Tumor aufgenäht.

Er konnte in einer Studie mit 100 Patienten mit malignem Aderhautmelanom, welche 1939 bis 1964 eine Strahlentherapie erhalten haben, die absolute Strahlenresistenz der uvealen Melanome widerlegen (Stallard 1966). Freundlich hatte 1949 die Anwendung von $^{106}\text{Ruthenium}/^{106}\text{Rhodium}$ für hochdosierte lokale Bestrahlung beschrieben (FREUNDLICH 1949).

Zuvor war die Enukleation des betroffenen Auges für lange Zeit die einzige Therapieform. In den 1970er Jahren wurde von Zimmerman und Kollegen berichtet, dass die Enukleation selbst mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko verbunden sein könnte (Zimmerman et al. 1978). Hieraus entstand das große Interesse an der Bestrahlung als Alternative zur Enukleation, weil man hoffte, somit das Metastasierungsrisiko zu verringern.

Seit Lommatzsch in den 1960er Jahren die Ruthenium-Brachytherapie für Aderhautmelanome eingeführt und bekannt gemacht hatte (Lommatzsch und Vollmar 1966; Lommatzsch 1986), wurde die Brachytherapie mit $^{106}\text{Ruthenium}$ an vielen Zentren angewandt (Guthoff et al. 1986; Summanen et al. 1996).

Während $^{106}\text{Ruthenium}$ gegenwärtig das am häufigsten verwendete Isotop in Europa und Asien darstellt (Jiang et al. 2020; Barker et al. 2014), etablierten sich in den Vereinigten Staaten ^{125}Jod -Applikatoren als Goldstandard-Brachytherapie für AHMM (Bergman et al. 2005; Shields et al. 2002a).

Die Kontroversen zwischen Bestrahlung und Enukleation bei der Prävention von Metastasen führte zur Entwicklung einer multizentrischen randomisiert kontrollierten prospektiven nordamerikanischen klinischen Studie, die 1986 eingeleitet wurde. Im Rahmen dieser COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study Group)-Studie wurde festgestellt, dass bei der Behandlung zwischen Enukleation und Brachytherapie mittels ^{125}Jod -Applikatoren kein Unterschied in der Sterblichkeitsrate bis zu 12 Jahren nach Behandlung bestand (The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28 2006). Die Ergebnisse der COMS-Studie erlaubte es Klinikern, den Patienten mit mittelgroßen Melanomen eine bulbuserhaltende Bestrahlung statt einer Enukleation zu empfehlen.

Es wurde später versucht, eine stärkere Tumorregression und Senkung der Lokalrezidivrate durch eine begleitende Behandlung mittels transpupillärer Thermotherapie (TTT) zu erreichen (Shields et al. 2002a).

Journee-de Korver und Kollegen hatten zuvor gewarnt, dass die transpupilläre Thermotherapie nicht immer in der Lage war, alle Tumorzellen in der Sklera zu zerstören und die transpupilläre Thermotherapie als alleinige Behandlung in vielen Fällen unzureichend ist (Journée-de Korver et al. 1995).

So wurde von Oosterhuis und Kollegen eine Kombinationstherapie mit Brachytherapie und TTT vorgeschlagen, die sogenannte „Sandwichtherapie“ (Oosterhuis et al. 1998).

1.3.2 ^{106}Ru -Applikatoren

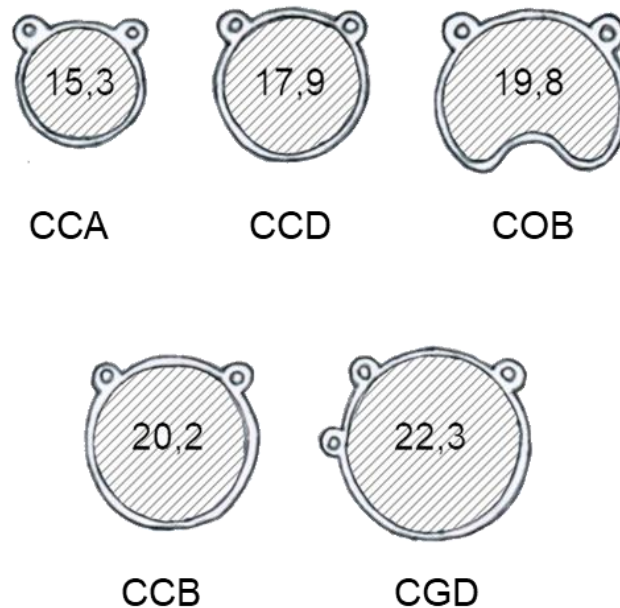


Abbildung 2: Schematische Darstellung der ^{106}Ru -Applikatoren (mit Durchmesser in mm) der Fa. Eckert&Ziegler BEBIG

Die Rutheniumapplikatoren sind in verschiedenen Größen und Formen erhältlich und leicht gewölbt (s. Abb. 2). An der inneren, konkaven Seite ist der Applikator mit einer 0,2mm $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ -Schicht und darüber mit einer 0,1 mm dicken Silberfolie ausgekleidet. Die konvexe Seite besteht aus einer 0,7 mm dicken Silberschicht, welche 95 % der Strahlung absorbiert und somit umliegendes gesundes Gewebe schont. Folglich erhält das Tumorgewebe, welches sich auf der konkaven Seite des Applikators befindet, die maximale Strahlendosis.

Die Halbwertszeit von ^{106}Ru beträgt 374 Tage und es zerfällt zu $^{106}\text{Rhodium}$. Dieses entstehende Tochternuklid ist sehr kurzlebig mit einer Halbwertszeit von 30s und durchläuft einen weiteren Zerfall zu $^{106}\text{Palladium}$. Hierbei wird die therapeutisch wirksame Betastrahlung von 3,54 MeV emittiert. Im Vergleich zu ^{125}Jod , einem Gammastrahler, hat die Betastrahlung der ^{106}Ru -Applikatoren mit zunehmender Gewebetiefe einen deutlich steileren Dosisabfall und somit eine geringere Reichweite. Mit $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ werden in 7 mm Tiefe etwa 10% der Oberflächendosisleistung erreicht.

1.3.3 Chirurgische Technik

Die Applikatorform wird in Abhängigkeit von Tumorgroße und -basis ausgewählt. In Abhängigkeit von der Tumorprominenz und Dosisleistung des Applikators wird ein Bestrahlungsplan erstellt. Hieraus leitete sich die Liegedauer des Applikators ab. Nach Eröffnen der Bindehaut wurde die Sklera über der Tumorbasis freigelegt (Abb. 3). Intraoperativ wurde die Tumorbasis durch Schattierung auf der Sklera bei der Diaphanoskopie identifiziert und an der Sklera markiert. Daraufhin wurde ein Dummy Applikator an der Sklera fixiert, um die korrekte Positionierung zu überprüfen. Dann wurde der Dummy durch einen strahlenden Applikator ersetzt und an den Ösen an der Sklera fixiert. In einigen Fällen war eine temporäre Abtrennung von Augenmuskeln zur genauen Ausrichtung des Applikators notwendig, wenn diese die Tumorbasis überlappen. Mittels zusätzlicher „Bauchbinde“ konnte eine Abhebung des Applikators von der Sklera verhindert werden. In einer zweiten Operation wurde der Applikator von der Sklera entfernt und der Muskelansatz wieder an der ursprünglichen Position inseriert.

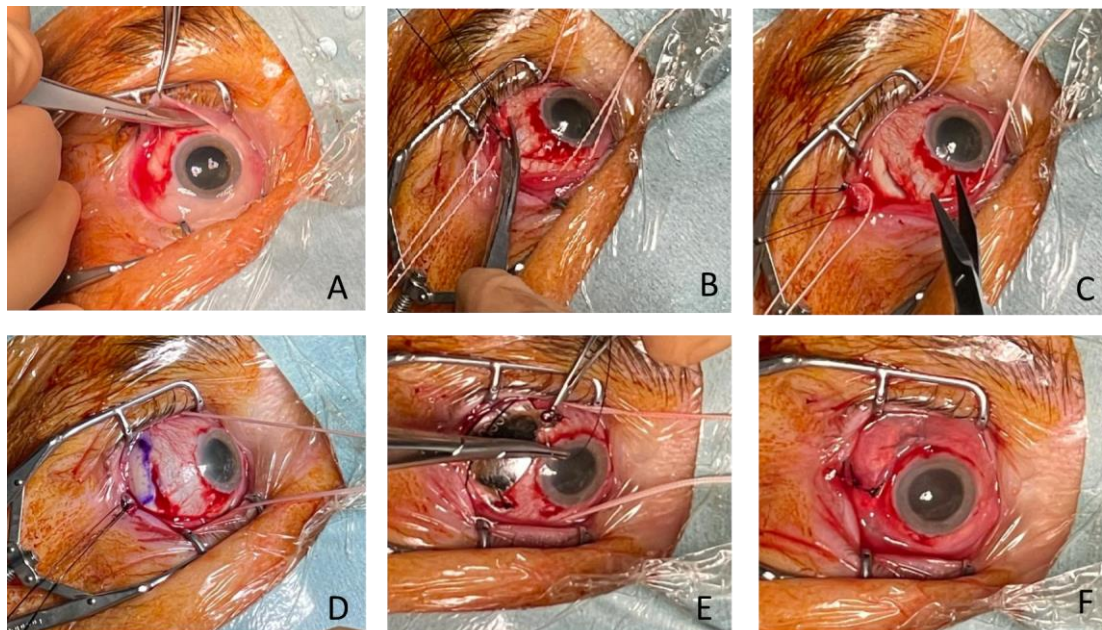


Abbildung 3: Aufnäherung eines $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikators (Quelle: eigene Aufnahmen, Veröffentlichung nach Einwilligung des/der Patienten/-in)

- A: Eröffnung der Bindehaut eines rechten Auges
- B: Anschlingen der geraden Augenmuskeln
- C: Absetzen des M. rectus lateralis
- D: Markierung (violett) der Tumorbasis auf der Sklera
- E: Fixierung des Applikators an den Ösen an der Sklera
- F: Adaptation der Bindehaut

1.4 Transpupilläre Thermotherapie

Die TTT ist ein Verfahren, bei welchem mittels eines Infrarot-Diodenlasers (810 nm) mit einer Temperatur von 45-65° das Tumorgewebe erhitzt wird. Durch die lange Expositionszeit von 1 min und dem großen Strahldurchmesser (3 mm) kommt es zu einer Tumornekrose bis zu einer Tiefe von 3,9 mm und zur Okklusion der Blutgefäße im behandelten Areal (Keunen et al. 1999).

Die kombinierte Anwendung von TTT und Brachytherapie wird als „Sandwich-Therapie“ bezeichnet. Die Wirkung der TTT ist an der Tumorspitze am höchsten, während die Brachytherapie vor allem die Basis des Tumors effizient behandelt. Mit diesem Vorgehen konnten in verschiedenen Studien erfolgreich Tumoren mit einer Prominenz von über 6-7 mm erfolgreich behandelt werden (Stoffelns et al. 2010; Shields et al. 2002a).

1.5 Auswahl des Therapieverfahrens

Gegenwärtig bleibt die Enukleation die Behandlung der Wahl bei uvealen Melanomen mit extraokulärer Ausdehnung. Für mittelgroße Aderhautmelanome mit einer Prominenz unter 6-7mm wird die ¹⁰⁶Ruthenium-Brachytherapie als Erstlinienbehandlung empfohlen. Dabei ausgenommen sind Tumoren mit juxtapapillärer Lage, hier wäre die Protonentherapie die Behandlung der ersten Wahl.

Wenn die Tumordicke 7 mm übersteigt, sind die Empfehlungen nicht eindeutig. Es kommen hier andere Bestrahlungsverfahren wie Protonenbestrahlung, Gamma-Knife-Bestrahlung oder stereotaktische Konvergenzbestrahlung infrage. Aktuell existiert keine evidenzbasierte Behandlungsleitlinie in Deutschland, allerdings eine konsentrierte SOP (Standard Operating Procedure; (Bechrakis et al. 2021).

Aufgrund der umfassenden Erfahrung und der Verfügbarkeit der ¹⁰⁶Ruthenium-Brachytherapie in Rostock, wurde diese als Resultat von Einzelfallentscheidungen häufig bei sehr großen Tumoren durchgeführt und wissenschaftlich begleitet.

2 Ziele der Arbeit

Mit Hilfe der heute verfügbaren ^{106}Ru -Applikatoren können AHMM bis zu einer Prominenz von 7 mm adäquat behandelt werden und sind bei mittelperipheren und peripheren Tumoren das Mittel der Wahl. Bei Tumoren mit einer größeren Prominenz besteht derzeit kein einheitliches Vorgehen. Für beide Patientengruppen sind Langzeitauswertungen von großen Kohorten aufgrund der Seltenheit von AHMM von besonderem klinischen Interesse.

Ziel der Arbeit war es, zum einen die Langzeitergebnisse in der Behandlung von großen (> 3 mm und ≤ 7 mm Prominenz) und sehr großen AHMM (> 7 mm Prominenz) mittels ^{106}Ru -Applikatoren an der Universitätsmedizin Rostock in den Jahren 1994 bis 2021 zu analysieren, zum anderen die Ergebnisse beider Patientengruppen zu vergleichen.

Hierbei standen die Tumorkontrolle, der Bulbuserhalt und das metastasenfremie Überleben im Mittelpunkt. Zudem wurden der Visus, die Tumorprominenz und die lokalen Bestrahlungsfolgen untersucht.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studiendesign

In einer retrospektiven Längsschnittstudie wurden die Behandlungsergebnisse von Patienten mit großen (> 3 mm und ≤ 7 mm Prominenz) und sehr großen AHMM (> 7 mm Prominenz), welche im Zeitraum von 1994 bis 2021 in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock eine Bestrahlung mittels $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren erhielten, analysiert.

Hierzu wurden aus den Datenbanken der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde sowie der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie alle Patienten identifiziert, denen operativ ein $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikator aufgenäht wurde. Diese Daten wurden dann erneut mit den Daten des klinischen Krebsregisters abgeglichen.

Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock genehmigt (Registriernummer A 2021-0124).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Aufnahme des Patienten in die Datenauswertung waren:

- Diagnose eines uvealen Melanoms
- Erste $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ -Brachytherapie an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock
- Initiale Tumorprominenz > 3 mm

Patienten, bei denen eines der u.g. Kriterien zutraf, wurden aus der Datenanalyse ausgeschlossen:

- Vorgegangene Strahlentherapie mittels Protonentherapie, Cyberknife, Gamma-Knife oder stereotaktische Bestrahlung
- Initiale Endoresektion oder transsklerale Resektion des Tumors

- Externe Durchführung der ersten ^{106}Ru -Brachytherapie
- Patienten, die nicht zur Nachkontrolle nach Bestrahlung erschienen sind („Lost to Follow-Up“)

3.3 Datenerhebung

Anhand der elektronischen und archivierten Krankenakte wurden folgende Daten anonymisiert ausgewertet: demographische Daten (Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht), Fundusskizze, Tumorcharakteristika (sonographische Prominenz, Tumorbasis, Lokalisation), bestkorrigierter Visus, ophthalmologische Begleiterkrankungen, Bestrahlungsdaten (Tumorspitzendosis, Sklerakontaktdosis, Applikatortyp, Liegedauer), Durchführung einer transpupillären Thermotherapie (einzeitig, zweizeitig), postoperativ aufgetretene Komplikationen und Nebenwirkungen, Auftreten von Lokalrezidiven, Metastasen und Folgeeingriffe.

Nach Abfrage des Klinischen Krebsregisters wurde der letzte Eintrag im Krebsregister und das Datum des Todes für die Analyse mittels der Kaplan-Meier-Überlebensfunktion erfasst.

3.4 Bestimmung der klinischen Parameter

Lokalisation

Befand sich die Hauptmasse des Tumors an und innerhalb der temporalen Gefäßbögen, an der Makula und/oder weniger als drei Papillendurchmesser (PD) von Papille entfernt, so wurde der Tumor als „zentral“ kategorisiert (Abb. 4). War der Tumor außerhalb der Gefäßbögen und weiter als drei PD von Papille entfernt, so wurde dieser als „peripherer“ Tumor dokumentiert. Die Aderhautmelanome mit Ziliarkörperbeteiligung wurden in diese Einteilung nicht miteinbezogen.

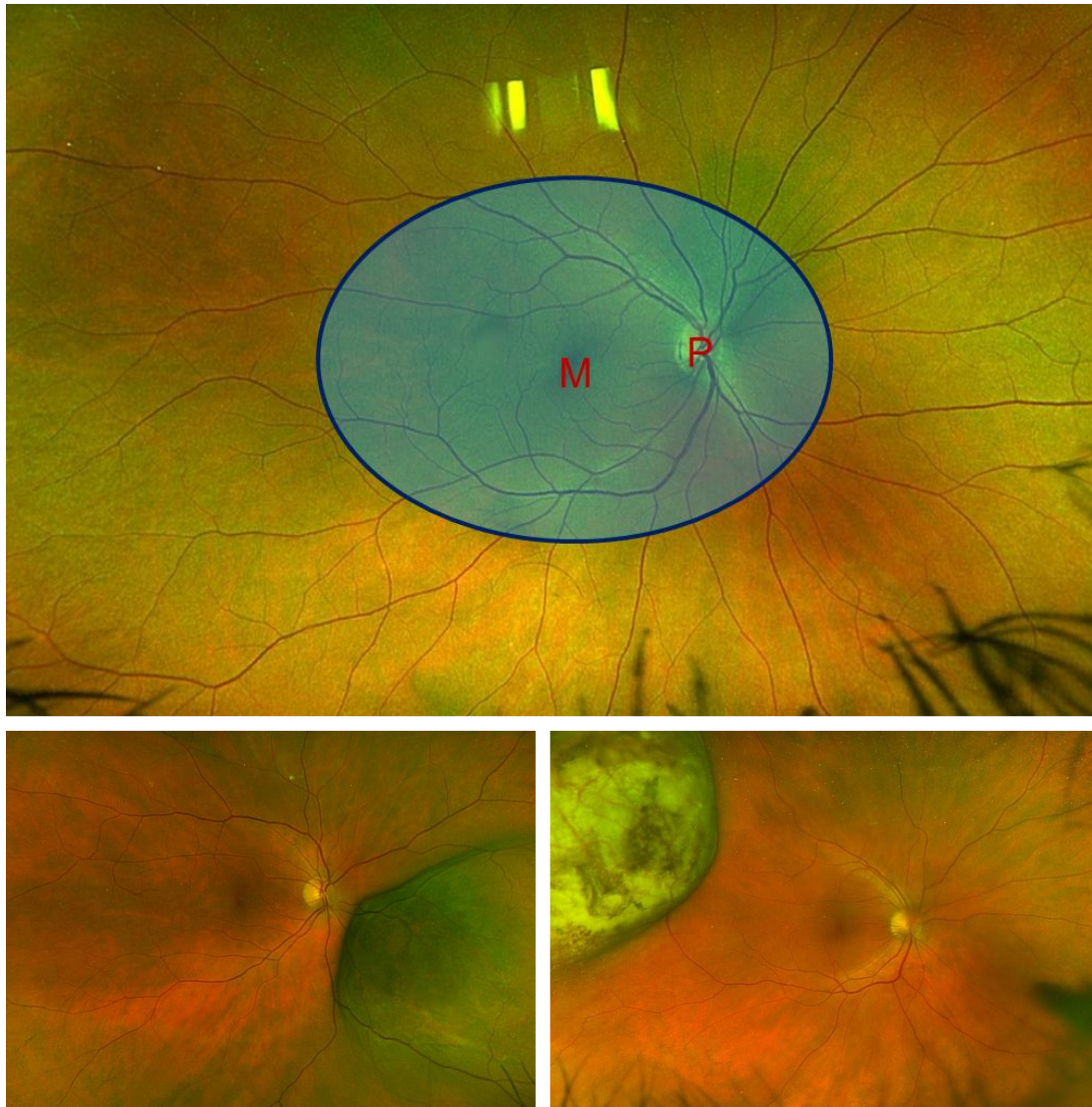


Abbildung 4: Ultraweitwinkelbild in Falschfarben: oben: Einteilung der Tumoren in Zentral (innerhalb der blauen Fläche) und Peripher (außerhalb der blauen Fläche)

P: Papille, M: Makula

Beispielabbildungen für zentral (unten links) und peripher (unten rechts) lokalisierte AHMM

(Optos Silverstone®, Quelle: eigene Aufnahme (Klinik und Poliklinik der Augenheilkunde Rostock))

Tumorprominenz

Die Tumorprominenz wird im klinischen Alltag echografisch bestimmt (Abb. 5). Anhand der Ausgangsprominenz wurden die Tumoren in zwei Kategorien eingeteilt:

- Große Tumoren: $> 3,0$ und $\leq 7,0$ mm
- Sehr große Tumoren: $> 7,0$ mm



Abbildung 5: B-Bild-Sonographie zur Ausmessung der Tumorprominenz ohne (gelbe Linie) und mit Sklera (grüne Linie) (Quelle: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde Rostock)

Tumorbasis

Die größte Tumorbasis wird im klinischen Alltag ebenfalls sonographisch bestimmt. Analog zur Prominenz erfolgte die Einteilung in drei Kategorien:

- 5 bis 10 mm
- > 10 bis 15 mm
- > 15 mm

Visuserhebung

Der bestkorrigierte Visus wurde präoperativ und bei jeder Kontrolle in Dezimalstufen erhoben und dokumentiert. Für statistische Auswertungen wurde der Dezimal-Visus in logMAR umgerechnet. Je kleiner der logMAR-Wert, desto größer ist der Visus-Wert und desto besser die Sehschärfe.

Bestrahlungsdaten und -protokoll (Berechnung)

Die Bestrahlungsplanung erfolgt an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Hildebrandt). Die Bestrahlungsdosen (Gy) wurden aus der elektronischen Patientenakte und aus dem Bestrahlungsprotokoll dokumentiert. Es wurden Tumorspitzendosis und Sklerakontaktdosis, jeweils in Gray (Gy), Applikatortyp und Liegedauer des Applikators erfasst und ausgewertet.

Transpupilläre Thermotherapie (TTT)

Die ^{106}Ru -Brachytherapie wurde im Rahmen der Sandwichtherapie (nach Osterhuis) bei größeren Tumoren zur Dosisverminderung mit einer transpupillären Thermotherapie kombiniert.

Als Sandwich-Therapie wurde in dieser Arbeit festgelegt, wenn einzeitig eine TTT im Zeitraum der ^{106}Ru -Brachytherapie geplant und durchgeführt wurde. Bei der zweizeitigen TTT erfolgte zunächst eine ^{106}Ru -Brachytherapie ohne anschließend geplanter TTT. Zeigt sich im Verlauf eine inkomplette Tumorregression oder unzureichende Strahlennarbenbildung, wurde mit einer TTT ergänzend behandelt.

Strahleninduzierte Folgen

Katarakt: Bei phaken Patienten wird jede Zunahme der Linsentrübung mit Visusverschlechterung im Anschluss an die Brachytherapie als Cataracta complicata gewertet. Die retrospektive Unterscheidung zwischen einer Cataracta complicata und anderen Kataraktformen war nicht möglich.

Sekundärglaukom: Stellten sich nach der Bestrahlung Druckerhöhungen außerhalb des Normbereiches bei zuvor normwertigen Druckwerten und fehlender

Glaukomdiagnose dar, so wurden diese als strahleninduzierte Druckerhöhungen gewertet.

Bei den Folgen der Bestrahlung für den vorderen Augenabschnitt wurden erfasst: Bindehaut-Dehiszenz, Skleromalazie, Synechien, Symblepharon und Doppelbilder.

Strahlenretinopathie: Eine Strahlenretinopathie wurde beim Auftreten folgender Faktoren und fehlender retinaler Grunderkrankung (diabetische Retinopathie, vorbestehende retinale Gefäßverschlüsse, altersbedingte Makuladegeneration) als solche identifiziert: Makulaödem, retinale Blutungen, Gefäßverschlüsse, Rubeosis iridis, Strahlenoptikopathie.

Es wurden zudem weitere strahleninduzierte Nebenwirkungen des hinteren Augenabschnittes erfasst. Dazu gehören: sekundäre epiretinale Gliose, nicht primär rhegmatogene Ablatio retinae, Makulanarbe, Glaskörperblutung und Aderhautamotio.

Lokalrezidiv

Ein Lokalrezidiv wurde als erneutes Tumorwachstum oder Aktivitätszunahme nach der Behandlung nach einer Phase der Regression oder Stagnation definiert.

3.5 Statistische Methoden

Alle Daten wurden mit dem statistischen Softwarepaket IBM® SPSS® Statistics 25.0 für Windows™ ausgewertet.

Im ersten Schritt erfolgte eine deskriptive Auswertung sowie eine Überprüfung der Daten auf Normalverteilung mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Testes. Die Darstellung dieser Kennwerte erfolgte in Boxplots, welche zusätzlich noch Ausreißer (außerhalb des 1,5-fachen Interquartilabstandes) und extreme Ausreißer (außerhalb des 3-fachen Interquartilabstandes) darstellen. Die qualitativen Merkmale wurden durch die absoluten und relativen Häufigkeiten der jeweiligen Ausprägungen beschrieben und in Säulen- oder Kreisdiagrammen dargestellt.

Im zweiten Schritt fanden statistische Vergleiche der Daten statt. Zum Vergleich der quantitativen Merkmale zweier abhängiger Stichproben wurde, falls keine Normalverteilung vorlag, der Wilcoxon-Test genutzt. Die Analyse qualitativer Daten abhängiger Stichproben erfolgte mittels des Mc-Nemar-Testes. Der Vergleich unabhängiger Stichproben erfolgte mittels Man-Whitney-U-Test.

Bei normalverteilten Daten wurde der t-Test für abhängige oder unabhängige Stichproben angewandt.

Zur Identifizierung prognostisch relevanter Faktoren für das Überleben wurden univariate Analysen durchgeführt.

In den univariaten Analysen wurden einzelne, potentiell prognostisch wichtige Faktoren mittels Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Signifikanzniveau $p = 0,05$) erfasst. Folgende Parameter gingen in die univariaten Analysen ein: Ausgangsprominenz (Tumorgröße), Tumorbasis und Lokalisation.

Alle p-Werte sind Resultate zweiseitiger statistischer Tests und wurden bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung der Patientenkohorte

In den elektronischen Datenbanken wurden 495 Patientenfälle identifiziert, bei denen eine ^{106}Ru -Bestrahlung durchgeführt wurde. Von diesen zeigten 348 Patienten eine vollständige Datenlage sowie einen entsprechenden Nachbeobachtungszeitraum. 186 Fälle hatten eine initiale Tumorprominenz von mehr als 3 mm mit der Diagnose uveales Melanom und wurden in diese retrospektive Datenauswertung eingeschlossen.

Die demografischen Daten und Tumormerkmale der Patienten sind in Tab. 1 und Tab. 2 dargestellt. Der Anteil der Frauen in der Patientenkohorte war mit 59,7% größer als der der Männer. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt lag bei $63,4 \pm 12,5$ Jahre (Median 65 Jahre), ohne signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern ($64,7$ vs $61,6$ Jahre, $p = 0,190$). Das Alter bei Erstdiagnose zeigte zwischen den Gruppen der großen und sehr großen Tumoren ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($63,9 \pm 12,5$ vs $61,2 \pm 12,5$, $p = 0,222$).—Die mittlere Nachbeobachtungszeitraum umfasste $65,3 \pm 59,7$ Monate (Median 46,0 Monate).

Charakteristikum	n = 186	Abs. Häufigkeit	Rel. Häufigkeit [%]
Geschlecht			
Männlich		75	40,3
Weiblich		111	59,7
Alter [Jahren]			
Mittelwert		63,4	
Median		65	
Standardabweichung		12,5	
Minimum		24	
Maximum		91	
Betroffenes Auges			
RA		100	53,8
LA		86	46,2
Nachbeobachtungszeit [Monate]			
Mittelwert		65,3	
Median		46,0	
Standardabweichung		59,7	
Minimum		3	
Maximum		258	

Tabelle 1: Demographische Daten zu Patienten und Nachbeobachtungszeit

Charakteristikum	n = 186	Abs. Häufigkeit	Rel. Häufigkeit [%]
Tumorprominenz [mm]			
Groß (> 3mm, ≤ 7mm)		153	82,3
Sehr groß (> 7mm)		33	17,7
Tumorbasis [mm]	n = 136		
>5,0 – 10,0		38	27,9
>10 – 15,0		85	62,5
>15,0		13	9,6
TNM-Klassifikation	n = 136		
T1a		11	8,1
T1b		1	0,7
T2a		92	67,6
T2b		1	0,7
T3a		28	20,6
T3b		2	1,5
T4a		1	0,7
Lokalisation	n = 180		
Peripher		95	52,8
Zentral		85	47,2

Tabelle 2: Tumorcharakteristiken

4.2 Tumorspezifische Parameter

4.2.1 Tumorentität

In 96,8% der Fälle (180 Augen) handelte es sich um Aderhautmelanome mit oder ohne Ziliarkörperbeteiligung. Zudem wurden 6 Ziliarkörpermelanome behandelt (Abb. 6).

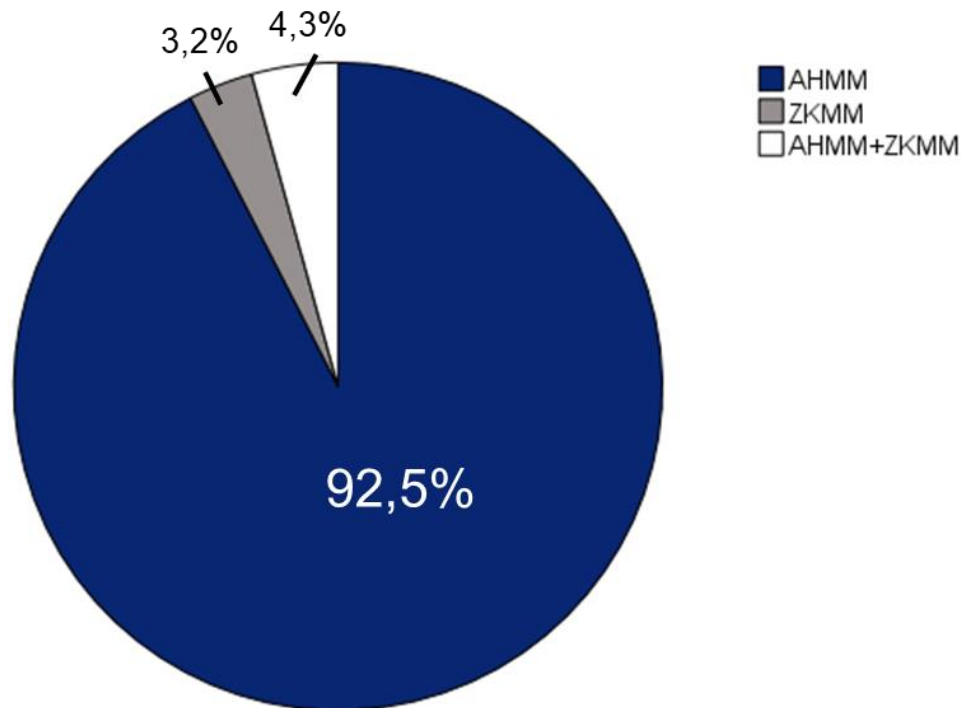


Abbildung 6: Verteilung der Diagnosen (AHMM: Aderhautmelanom, ZKMM: Ziliarkörpermelanom)

4.2.2 Tumorgröße und -prominenz

Die Aderhautmelanome wurden anhand des TNM-Klassifikationssystem für das Aderhautmelanom des American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7. Auflage) eingeteilt (International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma 2015). Die Klassifikation nach AJCC erfolgte anhand der Ausgangsprominenz und der größten Tumorbasis. Bei 44 Fällen konnten die Maße der Tumorbasis retrospektiv nicht nachvollzogen werden, sodass diese nicht kategorisiert wurden.

12 Adermelanome (8,8%) entsprachen dem T1-Stadium nach AJCC, davon gab es bei einem Fall eine Ziliarkörperbeteiligung. Der größte Anteil der Aderhautmelanome (68,3%) wurde dem T2-Stadium zugeteilt. Hier gab es ebenfalls ein Melanom mit Ziliarkörperbeteiligung. Weitere 30 Aderhautmelanome (22,1%) gehörten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zum T3-Stadium und schlossen zwei Aderhautmelanome mit Infiltration des Ziliarkörpers ein. Ein Aderhauttumor (0,7%) ließ sich in das Stadium T4 ohne Ziliarkörperbeteiligung kategorisieren.

4.2.2.1 Entwicklung der Tumorprominenz

In Abb. 7 ist die Ausgangsprominenz und die sonographisch messbare Prominenz bei der letzten Nachkontrolle dargestellt.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Ausgangsprominenz von $5,2 \pm 1,8$ mm auf $1,7 \pm 2,0$ mm nach Therapie ($p < 0,001$).

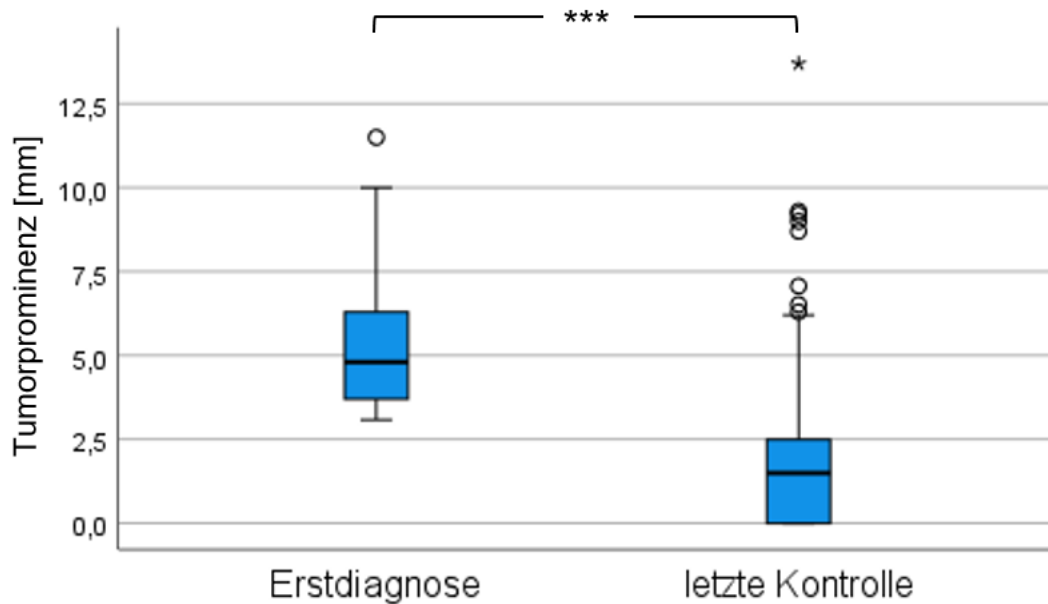


Abbildung 7: Boxplots zur Tumorprominenz bei Erstdiagnose und bei der letzten Kontrolle * $p < 0,001$**

In fünf Fällen kam es im Verlauf zu einer Zunahme der Prominenz (unzureichende Strahlenwirkung bzw. Lokalrezidiv), so dass bei allen diesen Patienten eine Enukleation notwendig war. Bei vier Patienten blieb die Tumorregression aus, so dass bei drei Augen ebenfalls eine Enukleation durchgeführt wurde und in einem Fall eine Protonentherapie.

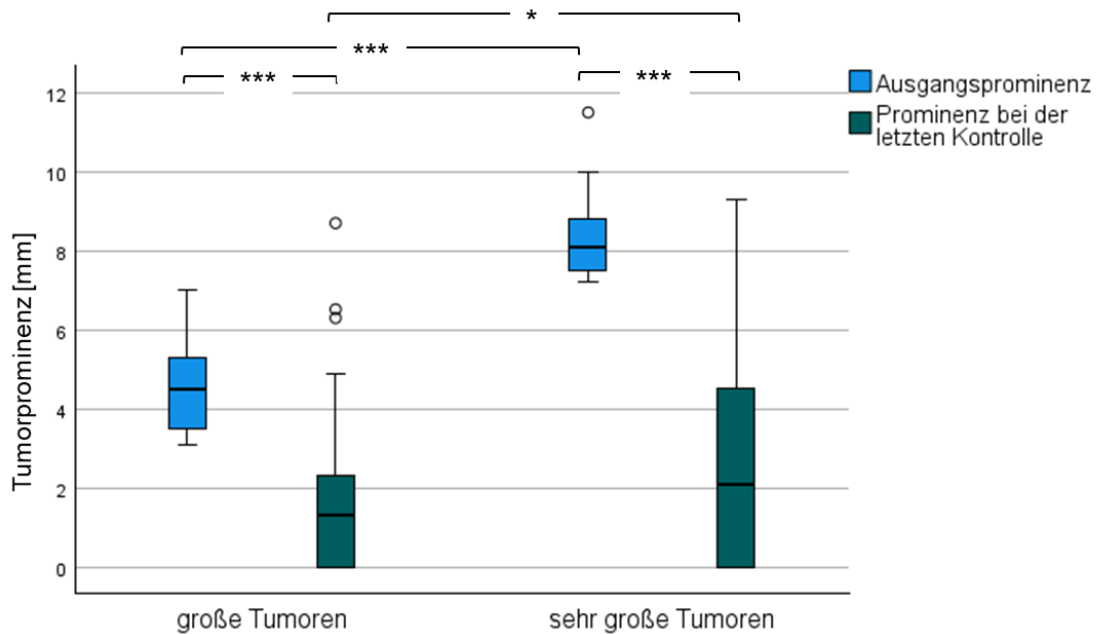


Abbildung 8: Vergleich der Tumorprominenzen großer und sehr großer Tumoren bei Erstdiagnose und bei der letzten Kontrolle

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Betrachtet man die Entwicklung der Prominenz nach Brachytherapie der großen und sehr großen Tumoren getrennt voneinander, stellte sich in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der Tumorprominenzen dar ($p < 0,001$, Abb. 8). Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Prominenzen sowohl bei der Ausgangsprominenz als auch bei der letzten Kontrolle zwischen den großen und sehr großen Tumoren ($p = 0,027$).

4.2.3 Lage des Tumors

Die Einteilung der Lokalisation in peripher und zentral (s. Abb. 4.) wurde bei den Tumoren des hinteren Augenabschnitts durchgeführt ($n = 180$).

52,8% der Tumoren des hinteren Augenabschnitts konnten als periphere Tumoren identifiziert werden. 47,2% der Aderhauttumoren befanden sich am hinteren Pol (innerhalb und an den temporalen Gefäßbögen) oder in Papillennähe (< 3 Papillendurchmesser von Papille entfernt).

4.3 Bestrahlungsdaten

4.3.1 Applikatortypen

Abhängig von Tumorausdehnung und -lage wurden unterschiedliche Applikatortypen verwendet. Die für die Patienten in dieser Studie verwendeten Applikatoren können der Abb. 9 entnommen werden. In fünf Fällen war die Angabe zum verwendeten Typ des Strahlenapplikators unzureichend, sodass diese nicht eingruppiert wurden.

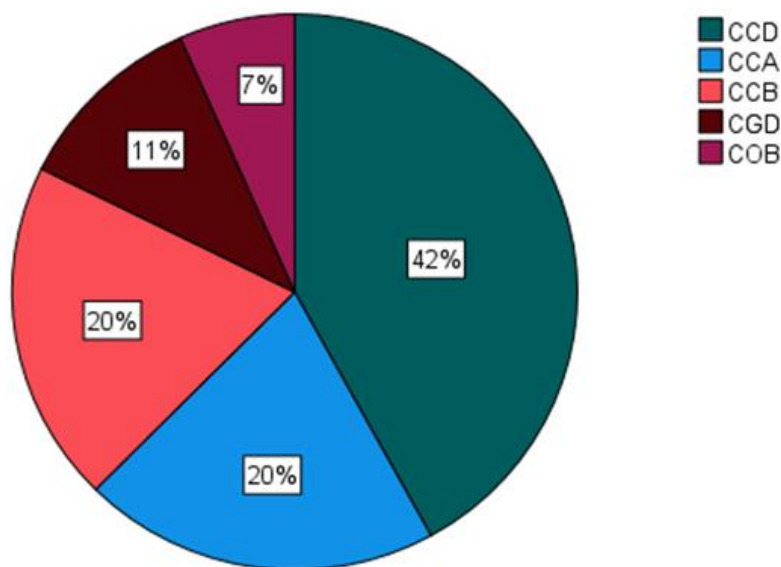


Abbildung 9: Häufigkeit der verwendeten ¹⁰⁶Ruthenium-Applikatoren

4.3.2 Strahlendosis

Die Tumorspitzendosis betrug im Mittel $129,8 \pm 55,4$ Gy (Median 130, Min. 17, Max. 540 Gy) und die Sklerakontaktdosis $985,9 \pm 302,5$ Gy (Median 986, Min. 192, Max. 1554 Gy) (Abb. 10 und 11). Die Tumorspitzendosis und Sklerakontaktdosis zwischen den großen und sehr großen Tumoren zeigte jeweils einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) (Tab. 3). Tumoren mit einer hohen Ausgangsprominenz hatten eine höhere Sklerakontaktdosis, aber aufgrund der Abnahme der Strahlendosis mit zunehmender Gewebetiefe eine geringere Spitzendosis als Tumoren mit einer niedrigeren Ausgangsprominenz.

In unserem Patientenkollektiv lag die Liegedauer des Applikators zwischen einem Tag (24 Stunden) und 12,2 Tagen (290 Stunden).

Es zeigte sich keine Signifikanz bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Spitzendosis ($p = 0,638$), Sklerakontaktdosis ($p = 0,932$) und Liegedauer ($p = 0,650$).

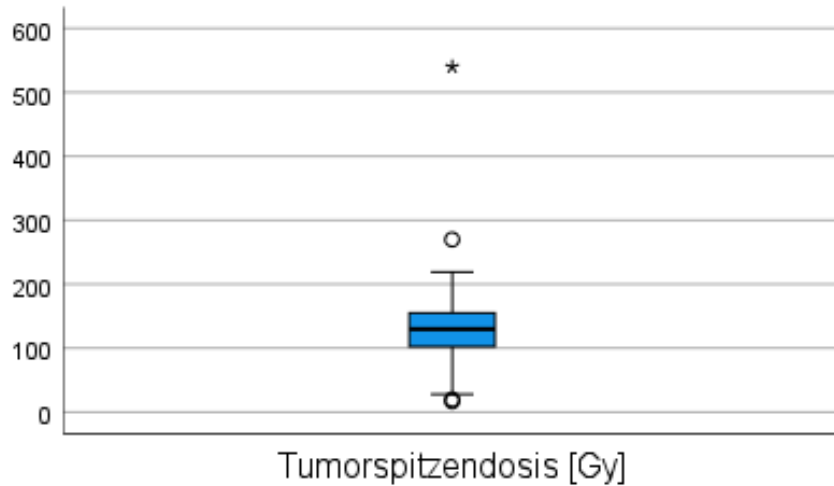


Abbildung 10: Tumorspitzendosis in Gy

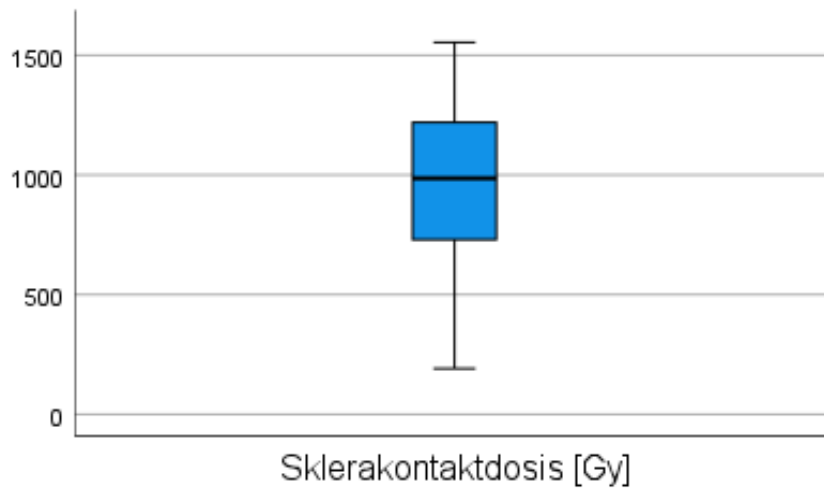


Abbildung 11: Sklerakontaktdosis in Gy

	Große Tumoren	Sehr große Tumoren	p-Wert
Anzahl	153	33	
Spitzendosis [Gy]	135,4±52,2 (137,5)	93,2±63,1 (91,0)	<0,001
Sklerakontaktdosis [Gy]	913,6±275,5 (887,0)	1331,8±147,6 (1310,5)	<0,001

Tabelle 3: Vergleich der Bestrahlungsdaten bei großen und sehr großen Tumoren

4.3.4 Transpupilläre Thermotherapie

In unserem Kollektiv wurde bei 126 Patienten (67,7%) eine ergänzende transpupilläre Thermotherapie (TTT) durchgeführt. Davon erfolgte 95,2% im Rahmen einer Sandwichtherapie nach Oosterhuis (Keunen et al. 1999).

Bei den großen Tumoren (n=153) erfolgte bei 71,9% der Augen eine TTT und davon 95,5% im Rahmen einer Sandwichtherapie. Bei den sehr großen Tumoren mit einer Prominenz von >7,0 mm (n=33) lag die Zahl bei 48,5%. Der Anteil mit einer einzeitigen Sandwichtherapie betrug hier 93,8%.

4.4 Visusentwicklung

4.4.1 gesamte Patientenkohorte

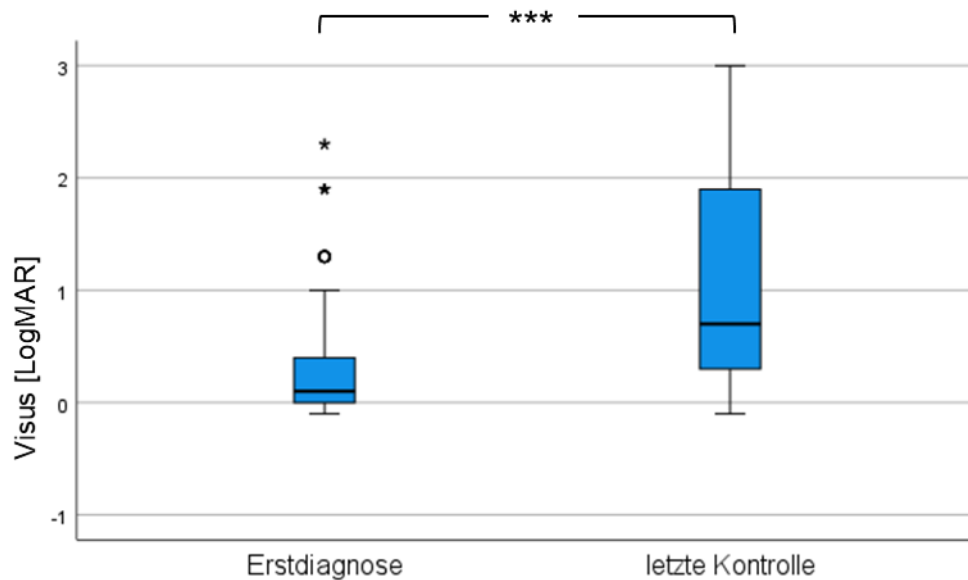


Abbildung 12: Visus in LogMAR bei Erstdiagnose (ED) und nach Bestrahlung bei der letzten Kontrolle, * $p < 0,001$**

Der logMAR-Visus vor Bestrahlung lag im Durchschnitt bei $0,29 \pm 0,45$ (Median 0,1, Min. -0,1, Max.2,3). Der logMAR-Visus bei der letzten Nachkontrolle betrug im Mittel $1,06 \pm 0,85$ (Median 0,7, Min. -0,1, Max. 3,0). Im Vergleich zeigte sich eine signifikante Visusänderung vor und nach der Bestrahlung ($p < 0,001$, Abb. 12), d.h. die Sehschärfe nach Bestrahlung war signifikant schlechter als vor Bestrahlung. In unserem Patientenkollektiv konnte bei 16,1% nach Therapie der präoperative Visus gehalten oder sogar verbessert werden. Ein signifikanter Visusverlust auf kleiner als 0,1 Dezimal ($> 1,0$ logMAR) wurde bei 40% der Patienten beobachtet.

4.4.2 Visusentwicklung abhängig von Tumorlokalisation

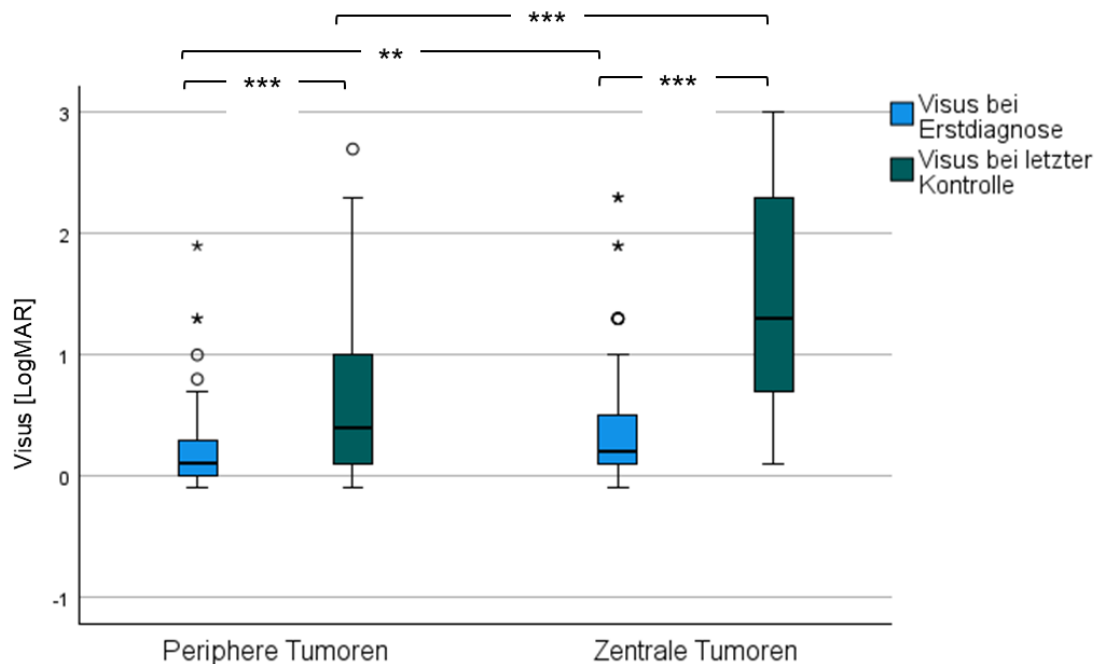


Abbildung 13: Visus bei Erstdiagnose und bei letzter Kontrolle von peripheren und zentralen Tumoren, ** $p < 0,01$ * $p < 0,001$**

Der präoperative logMAR-Visus bei Patienten mit peripheren Tumoren betrug $0,20 \pm 0,34$ (Median 0,1, Min. -0,1, Max. 1,9). Die zentralen Tumoren hatten einen höheren logMAR-Visus von $0,38 \pm 0,51$ (Median 0,2, Min. -0,1, Max. 2,3). Beim Vergleich des logMAR-Visus bei Erstdiagnose bezüglich der Lokalisation (peripher/zentral) so war der Unterschied hoch signifikant ($p=0,001$), d.h. die Sehschärfe war bei zentralen Tumoren schlechter als bei den peripheren Tumoren (Abb. 13).

Bei der letzten Kontrolle lag der logMAR-Visus bei den peripheren Tumoren bei $0,66 \pm 0,68$ (Median 0,4, Min. -0,1, Max. 2,7), während die zentralen Tumoren einen deutlich höheren logMAR-Visus aufwiesen ($1,46 \pm 0,82$; Median 1,3, Min. 0,1, Max. 3,0). Beim Vergleich des logMAR-Visus bei der letzten Kontrolle von peripheren und von zentralen Tumoren, so ergab sich ein höchstsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Höchstsignifikante Unterschiede zeigten sich bei der Visusänderung vor und nach Brachytherapie bei den peripheren und zentralen Tumoren.

4.4.3 Visusentwicklung abhängig von Tumorgröße

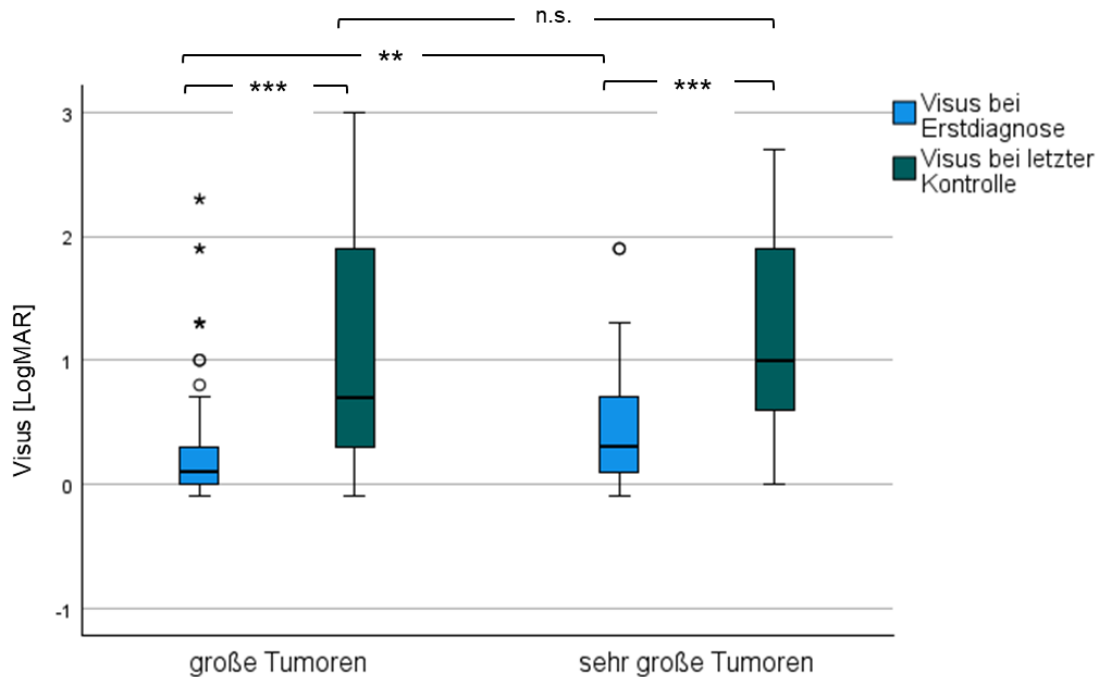


Abbildung 14: Visus bei Erstdiagnose und letzter Kontrolle der großen und sehr großen Tumoren, n.s. = nicht signifikant ** $p < 0,01$ * $p < 0,001$**

Vor Bestrahlung zeigte sich der logMAR-Visus bei Patienten mit großen Tumoren etwas niedriger als bei denen mit sehr großen Tumoren ($0,25 \pm 0,43$; Median 0,1 vs. $0,45 \pm 0,5$; Median 0,3). Der logMAR-Visus bei Erstdiagnose von den großen und sehr großen Tumoren zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,003$; Abb. 14). Der logMAR-Visus bei dem letzten Follow-Up war bei den großen Tumoren niedriger als bei den sehr großen Tumoren ($1,02 \pm 0,85$; Median 0,7 vs. $1,29 \pm 0,80$; Median 1,0). Im Vergleich des logMAR-Visus bei der letzten Kontrolle der großen und sehr großen Tumoren zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied.

Innerhalb der jeweiligen Gruppe (große und sehr große Tumoren) ergab sich jeweils eine signifikante Visusabnahme nach Brachytherapie ($p < 0,001$).

4.5 Nebenwirkungen der Bestrahlung

In diesem Abschnitt werden wir die Tumoren nach ihrer Größe separat betrachten. Die sehr großen Tumoren mit einer Prominenz > 7 mm nahmen eine Sonderstellung ein, da hier eine Einzelfallentscheidung zwischen Enukleation und Bestrahlung erfolgen musste.

4.5.1 Große Tumoren

Strahlennebenwirkungen	Abs. Häufigkeit	Rel. Häufigkeit [%]
Gesamt n = 153	109	71,2
Cataracta complicata	64	41,8
Zeit bis Cataracta complicata [Monate]		
Mittelwert	39,4	
Median	25,0	
Standardabweichung	39,8	
Minimum	0	
Maximum	171	
Strahlenretinopathie	47	30,7
Zeit bis Strahlenretinopathie [Monate]		
Mittelwert	25,6	
Median	16,5	
Standardabweichung	24,5	
Minimum	2	
Maximum	117	

Tabelle 4: Strahlennebenwirkungen bei den großen Tumoren

Strahlennebenwirkungen wurden bei 109 Patienten (71,2%) in der Gruppe der großen Tumoren dokumentiert (Tab. 4).

4.5.1.1 Cataracta complicata / Nebenwirkungen des vorderen Augenabschnittes

Bei 64 Augen (41,8%) aus der Gruppe der großen Tumoren entwickelte sich eine Cataracta complicata. Die Zeit bis zur Ausprägung einer Cataract nach der Bestrahlung betrug im Mittel $39,8 \pm 39,8$ Monate (Median 25 Monate).

12 Patienten (7,8%) wiesen noch weitere Nebenwirkungen auf, die den vorderen Augenabschnitt betrafen. Zu diesen Nebenwirkungen zählen: Synechien, Bindehaut-Dehiszenz, Symblepharon und Doppelbilder (Abb. 15).

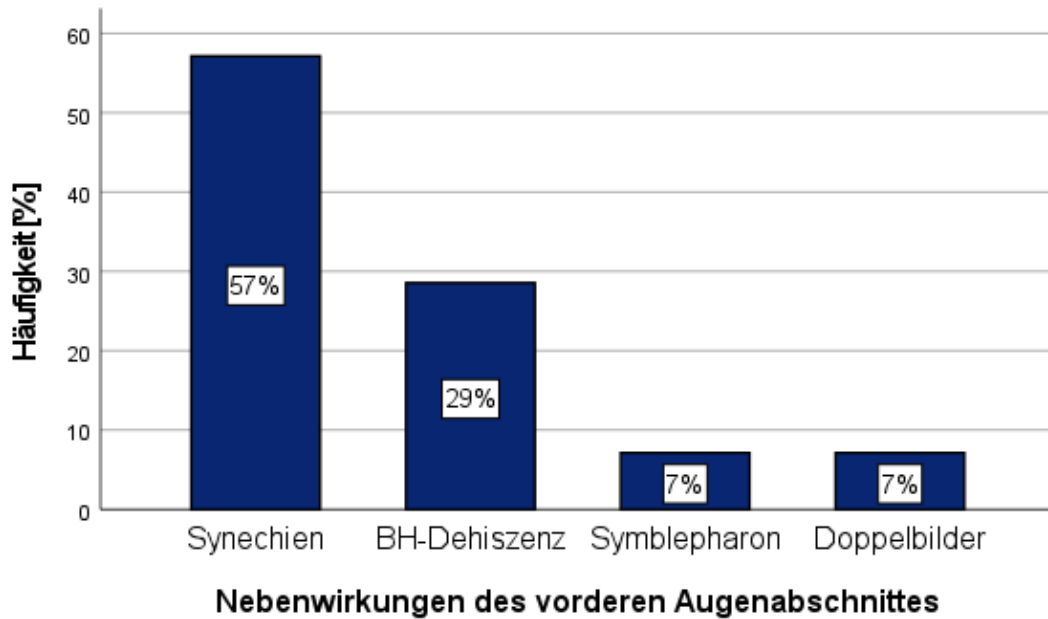


Abbildung 15: Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf den vorderen Augenabschnitt bei den großen Tumoren

4.5.1.2 Strahlenretinopathie / Nebenwirkungen des hinteren Augenabschnittes

Eine Strahlenretinopathie trat bei 47 Patienten (30,7%) auf. Hierbei lag im Durchschnitt $25,6 \pm 24,5$ Monate (Median 16,5 Monate) zwischen $^{106}\text{Ruthenium}$ -Brachytherapie und den ersten Anzeichen für eine Strahlenretinopathie. Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Netzhautveränderungen sind in Abb. 16 dargestellt.

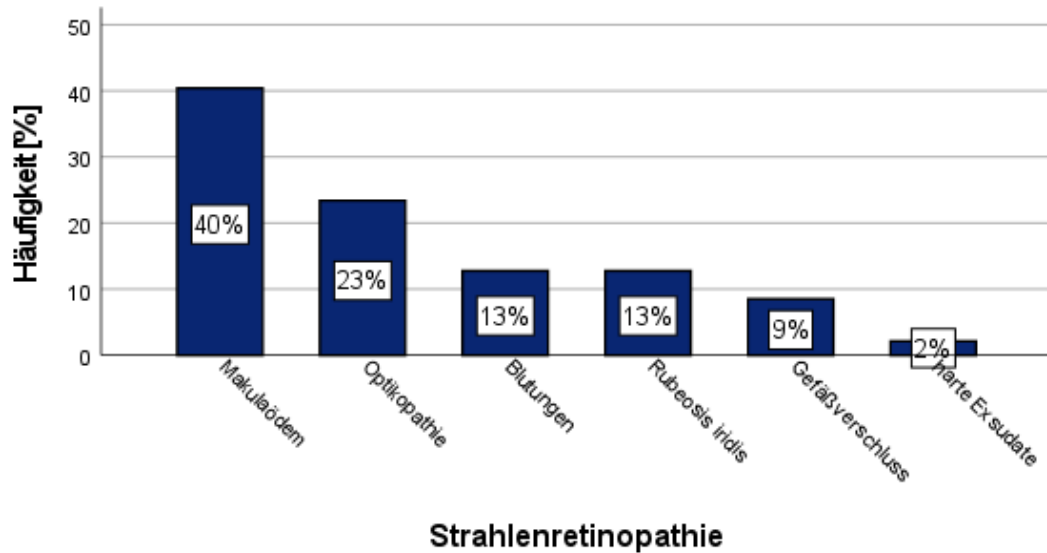


Abbildung 16: Klinische Zeichen einer Strahlenretinopathie bei den großen Tumoren

Bei 63 Patienten (41,2%) traten noch weitere Strahlenfolgen des hinteren Augenabschnittes auf. Dazu zählen: sekundäre epiretinale Gliose, Makulanarbe, Ablatio und Glaskörperblutung (Abb. 17).

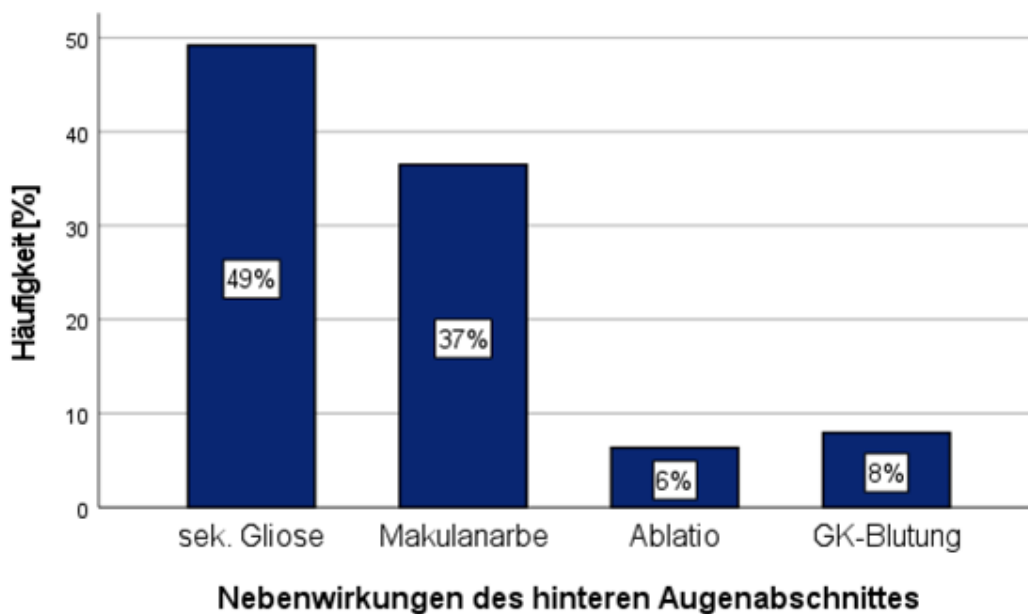


Abbildung 17: Nebenwirkungen der Brachytherapie auf den hinteren Augenabschnitt bei den großen Tumoren

Ein Sekundärglaukom wurde bei vier Patienten (2,6%) beschrieben.

4.5.1.4 Lokalrezidiv

	n = 153	Abs. Häufigkeit	Rel. Häufigkeit [%]
Lokalrezidiv		23	15,0
Eukleation		15	9,8
Zeit bis Eukleation [Monate]			
Mittelwert		43,13	
Median		26,0	
Standardabweichung		50,2	
Minimum		4	
Maximum		193	
Metastasen		24	15,7
Zeit bis Metastase [Monate]			
Mittelwert		66,0	
Median		47,5	
Standardabweichung		56,8	
Minimum		8	
Maximum		205	

Tabelle 5: Lokalrezidiv, Eukleation und Metastasen bei den großen Tumoren

Es konnte in unserem Nachbeobachtungszeitraum eine lokale Tumorkontrolle von 85,0% nach einmaliger Brachytherapie der großen Tumoren erreicht werden. Im Verlauf traten bei 23 Augen (15,0%) Lokalrezidive auf (Tab. 5). Die Behandlung nach Diagnose eines Lokalrezidives sind in Abb. 18 dargestellt.

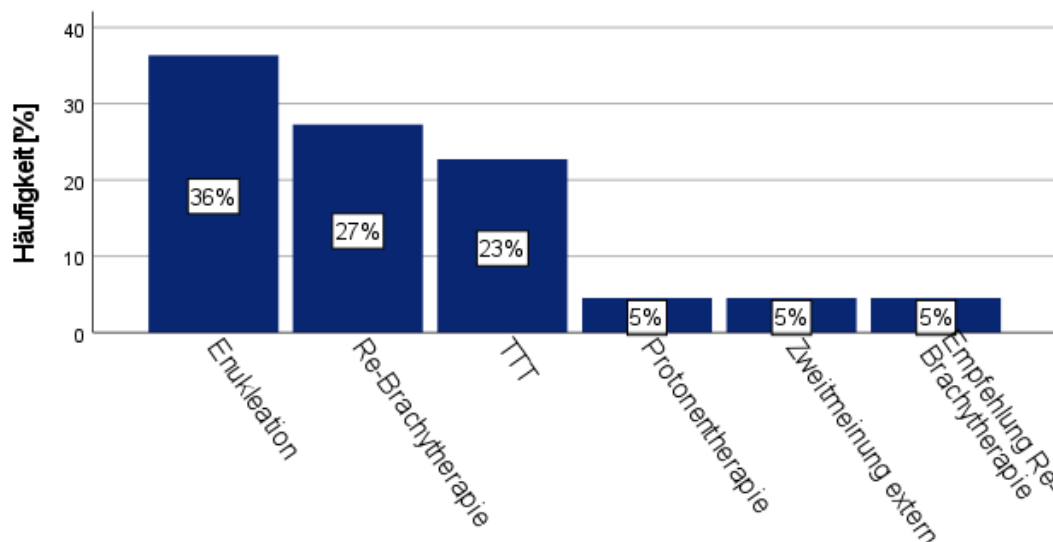


Abbildung 18: Behandlung nach Diagnose eines Lokalrezidivs bei den großen Tumoren

4.5.1.5 Eukleation

In 15 Fällen (9,8%) musste im Verlauf der Behandlung eine Eukleation durchgeführt werden (Tab. 5). Im Mittel vergingen $43,1 \pm 50,2$ Monate (Median 26 Monate) zwischen der ersten Aufnähung eines Strahlenapplikators und der Eukleation. Der häufigste Grund für eine Eukleation war das Auftreten eines Lokalrezidives bzw. Tumorprogression. Dies war in unserer Studie bei zehn Patienten der Fall (Abb. 19). Weitere Ursachen für eine Eukleation waren eine unzureichende Tumorregression bzw. keine ausreichende Strahlennarbenbildung und ein funktionsloses und/oder schmerzhaftes Auge.

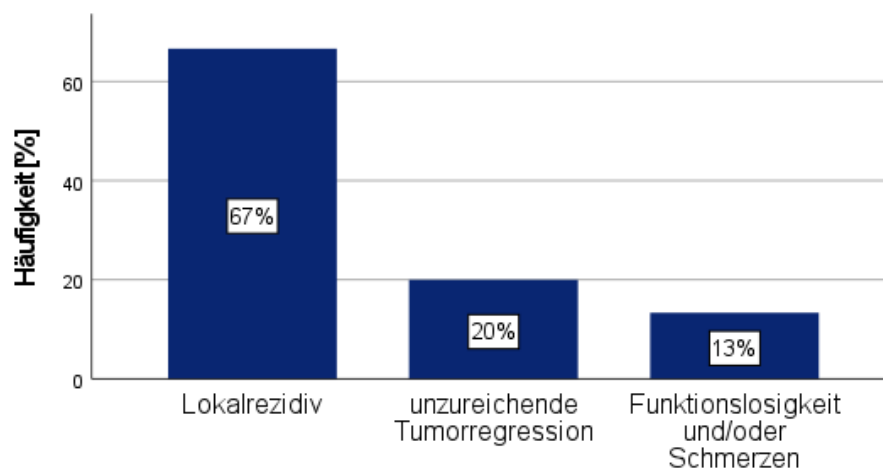


Abbildung 19: Gründe für die Durchführung einer Eukleation nach Brachytherapie bei den großen Tumoren

4.5.1.6 Metastasen

Des Weiteren wurden bei 24 Patienten (15,7%) im weiteren Behandlungsverlauf Metastasen des uvealen Melanoms dokumentiert (Tab. 5). Es vergingen durchschnittlich $66,0 \pm 56,8$ Monate (Median 47,5 Monate) zwischen der ersten Brachytherapie und der Diagnose einer Metastase.

4.5.2 Sehr große Tumoren

Strahlennebenwirkungen	Abs. Häufigkeit	Rel. Häufigkeit [%]
Gesamt n = 33	28	84,8
Cataracta complicata	16	48,5
Zeit bis Cataracta complicata [Monate]		
Mittelwert	37,9	
Median	26,5	
Standardabweichung	37,0	
Minimum	0	
Maximum	110	
Strahlenretinopathie	6	18,2
Zeit bis Strahlenretinopathie [Monate]		
Mittelwert	43,3	
Median	44,5	
Standardabweichung	28,3	
Minimum	5	
Maximum	75	

Tabelle 6: Strahlennebenwirkungen bei den sehr großen Tumoren

In der Gruppe der sehr großen Tumoren (n=33) traten häufiger Nebenwirkungen der Bestrahlung auf (84,8%) im Gegensatz zu den großen Tumoren (71,2%) (Tab. 6).

4.5.2.1 Cataracta complicata / Nebenwirkungen des vorderen Augenabschnittes

16 Augen (48,5%) entwickelten nach der Bestrahlung eine Cataracta complicata. Die Zeit bis zum Auftreten einer Cataract nach der Bestrahlung betrug im Mittel $37,9 \pm 37,0$ Monate (Median 26,5 Monate).

Des Weiteren wurden bei drei Patienten (9,1%) Synechien nach der Brachytherapie als Nebenwirkung des vorderen Augenabschnittes erhoben.

4.5.2.2 Strahlenretinopathie / Nebenwirkungen des hinteren Augenabschnittes

Eine Strahlenretinopathie wurde in dieser Subgruppe bei sechs Fällen (18,2%) dokumentiert. Es lagen im Durchschnitt $43,3 \pm 28,3$ Monate (Median 44,5 Monate) zwischen der ersten Brachytherapie und dem Auftreten einer

Strahlenretinopathie. Die ersten klinischen Zeichen waren: Makulaödem, retinale Blutungen, Optikopathie und Rubeosis iridis (Abb. 20).

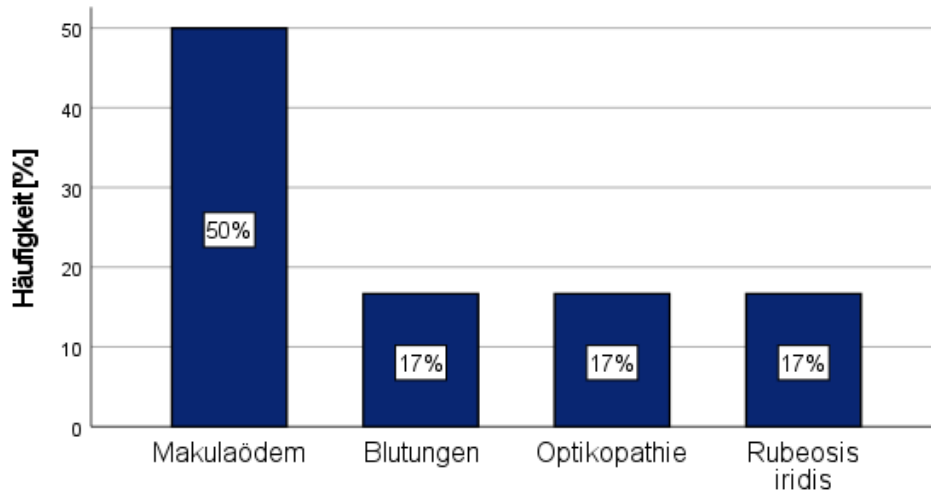


Abbildung 20: Zeichen einer Strahlenretinopathie bei den sehr großen Tumoren

Bei 19 Patienten (57,6%) traten weitere Nebenwirkungen des hinteren Augenabschnittes auf (Abb. 21).

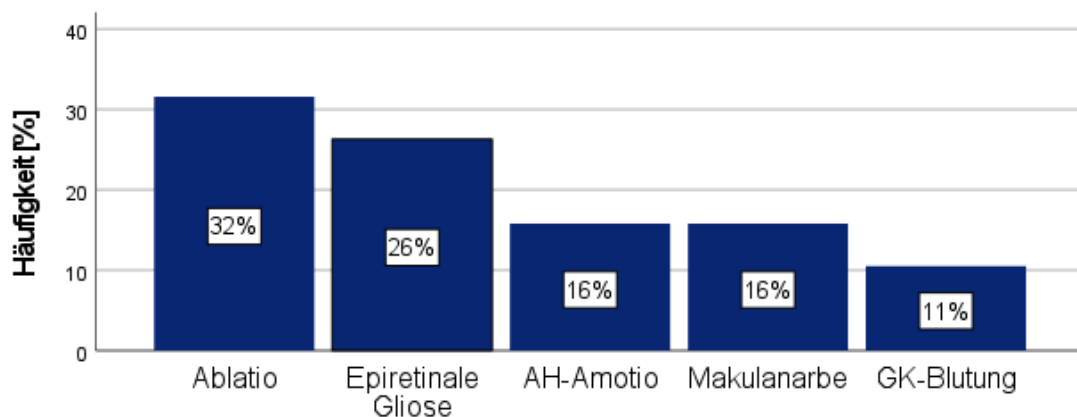


Abbildung 21: Strahlennebenwirkungen des hinteren Augenabschnittes bei den sehr großen Tumoren

In der Gruppe der sehr großen Tumoren traten bei einem Patienten (3,0%) ein Sekundärglaukom als Strahlennebenwirkung auf.

4.5.2.3 Lokalrezidiv

Bei den sehr großen Tumoren traten bei vier Patienten (12,1%) ein Lokalrezidiv auf (Tab. 7).

Zwei dieser Patienten erhielten daraufhin eine erneute Brachytherapie, ein Patient eine Eukleation und ein Patient eine Bestrahlung mittels Cyberknife.

Therapieversager	n = 33	Abs. Häufigkeit	Rel. Häufigkeit [%]
Lokalrezidiv		4	12,1
Eukleation		8	24,2
Zeit bis Eukleation [Monate]			
Mittelwert		15,1	
Median		11,0	
Standardabweichung		17,1	
Minimum		1	
Maximum		53	
Metastasen		7	21,2
Zeit bis Metastase [Monate]			
Mittelwert		71,6	
Median		61,0	
Standardabweichung		48,4	
Minimum		22	
Maximum		168	

Tabelle 7: Lokalrezidiv, Eukleation und Metastase bei den sehr großen Tumoren

4.5.2.4 Eukleation

In acht Fällen (24,2%) musste im Verlauf der Behandlung in gemeinsamer Entscheidung mit dem Patienten eine Eukleation durchgeführt werden. Im Mittel vergingen $15,1 \pm 17,1$ Monate (Median 11 Monate) zwischen Brachytherapie und Eukleation. Die Gründe für eine Eukleation sind in Abb. 22 dargestellt.

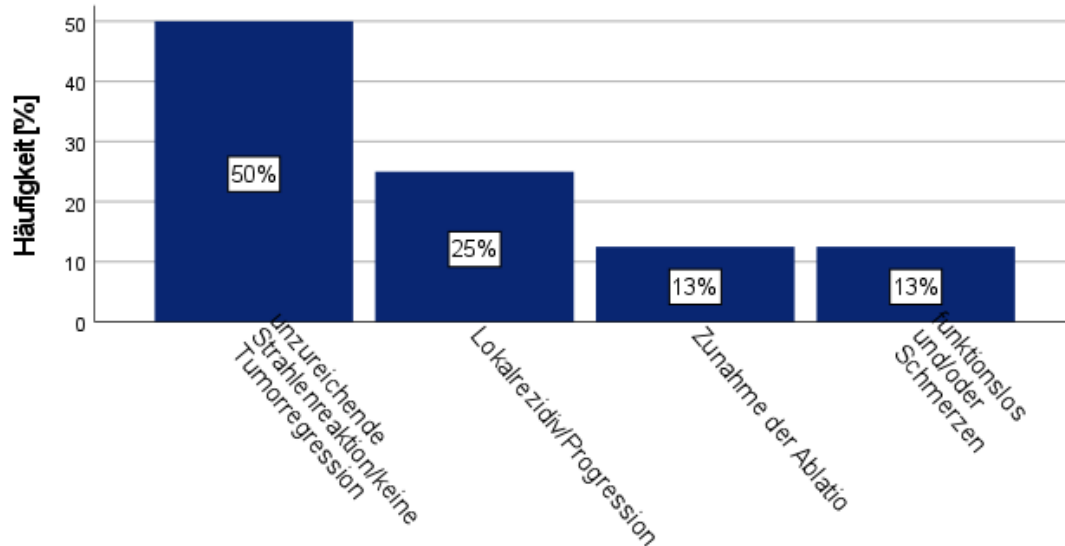


Abbildung 22: Gründe für die Durchführung einer Enukleation in gemeinsamer Entscheidung mit dem Patienten bei den sehr großen Tumoren

4.5.2.5 Metastasen

Von den Patienten mit sehr großen Tumoren wurden im Verlauf bei sieben Fällen (21,2%) Metastasen diagnostiziert. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten von Metastasen betrug $71,6 \pm 48,4$ Monate (Median 61,0 Monate).

4.5.3 Vergleich große und sehr große Tumoren

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von lokalen Strahlenfolgen, wie Cataracta complicata und Strahlenretinopathie, aber auch von Lokalrezidiven und Metastasen ließ sich zwischen den großen und sehr großen Tumoren keine signifikanten Unterschiede darstellen.

Bei der Häufigkeit der Durchführung einer Enukleation zeigte sich dagegen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei den sehr großen Tumoren erfolgten im Verlauf häufiger Enukleationen als bei den großen Tumoren ($p = 0,022$).

4.6 Kaplan-Meier-Überlebensanalyse

4.6.1 Lokalrezidiv bzw. Tumorkontrolle

Mittels der Kaplan-Meier-Analyse wurde eine 5- und 10-Jahres-Rate für die Tumorkontrolle von 89,8% bzw. 76,4% berechnet (Abb. 23). Beim Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der Tumorkontrolle in Abhängigkeit von Tumorgroße (Abb.24), Tumorbasis und Lokalisation, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,459$; $p = 0,056$; $p = 0,059$).

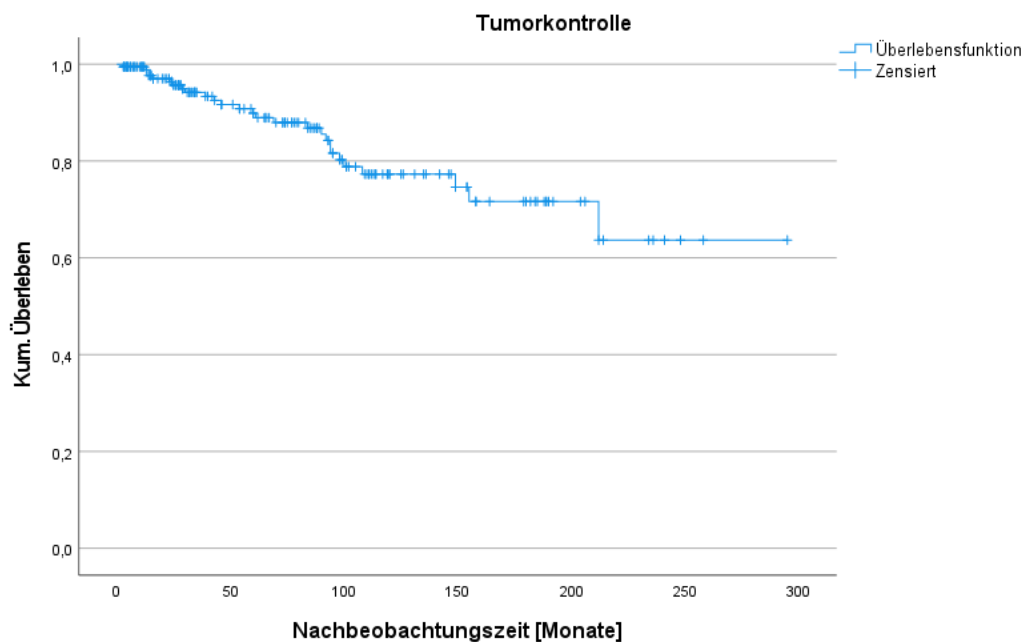


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Tumorkontrolle

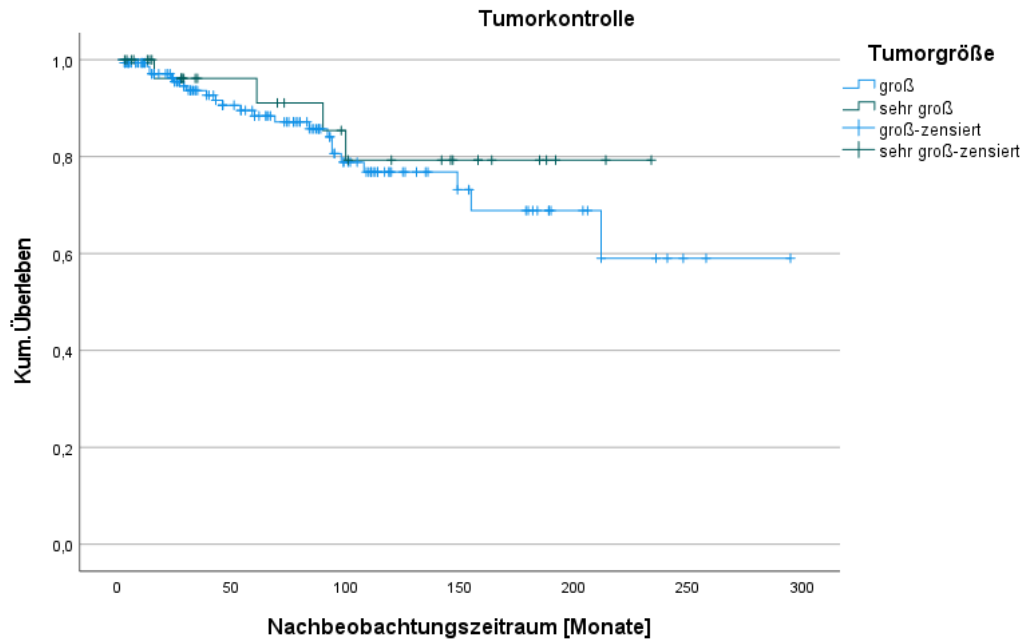


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Tumorkontrolle für große und sehr große Tumoren

4.6.2 Bulbuserhalt

Nach der Kaplan-Meier-Analyse betrug die 5- und 10- Jahres-Rate für den Bulbuserhalt 90,1% und 80,7% (Abb. 25). Es lag ein signifikanter Unterschied jeweils zwischen den Kaplan-Meier-Kurven von Tumorgroße (Abb.26, $p = 0,033$) und Tumorbasis ($p < 0,001$) vor. Bezogen auf die Lokalisation ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,057$).

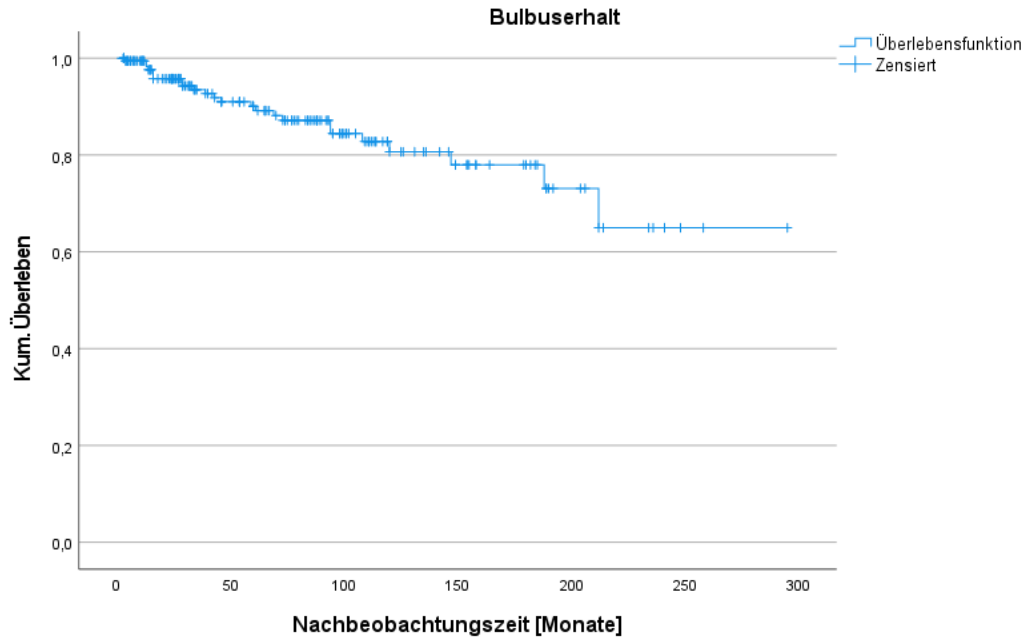


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Bulbuserhalt

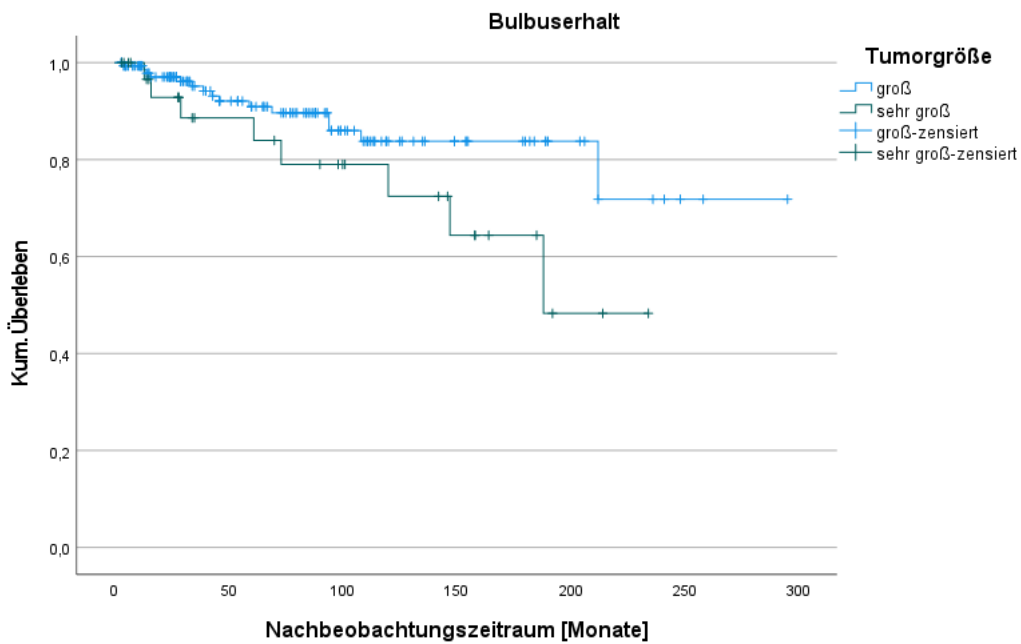


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Bulbuserhalt für große und sehr große Tumoren

4.6.3 Metastasenfreies Überleben

Basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse wurden die metastasenfreien Überlebenszeiten auf 90,3% und 74,9% nach 5 bzw. 10 Jahren ermittelt (Abb. 27).

Darüber hinaus gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Metastasierungsrate bei großen und sehr großen Tumoren (Abb. 28, $p = 0,459$), verschiedenen Gruppen der Tumorbasis ($p = 0,056$) und zentralen und peripheren Tumorlage ($p = 0,059$).

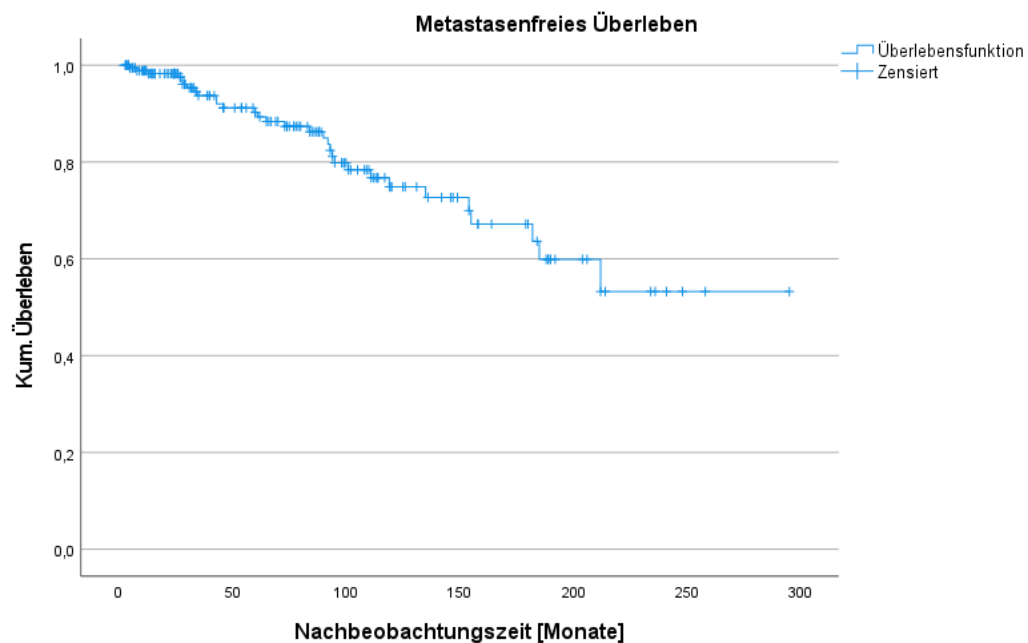


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für metastasenfreies Überleben

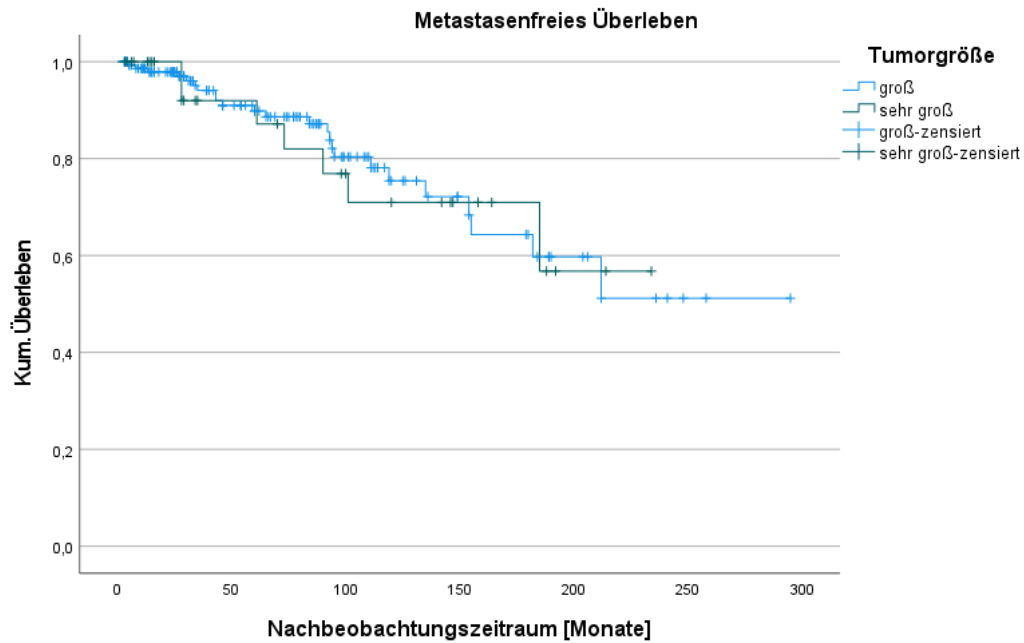


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für metastasenfreies Überleben für große und sehr große Tumoren

4.6.4 Gesamtüberleben

Bei der Analyse der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens stellten sich 5- und 10-Jahres-Raten von 85,7% und 69,6% dar (Abb. 29). Analog zur Tumorkontrolle und metastasenfreies Überleben ergaben sich bei Tumorgroße (Abb. 30, $p = 0,102$), Tumorbasis ($p = 0,260$) und Lokalisation ($p = 0,385$) keine signifikanten Unterschiede.

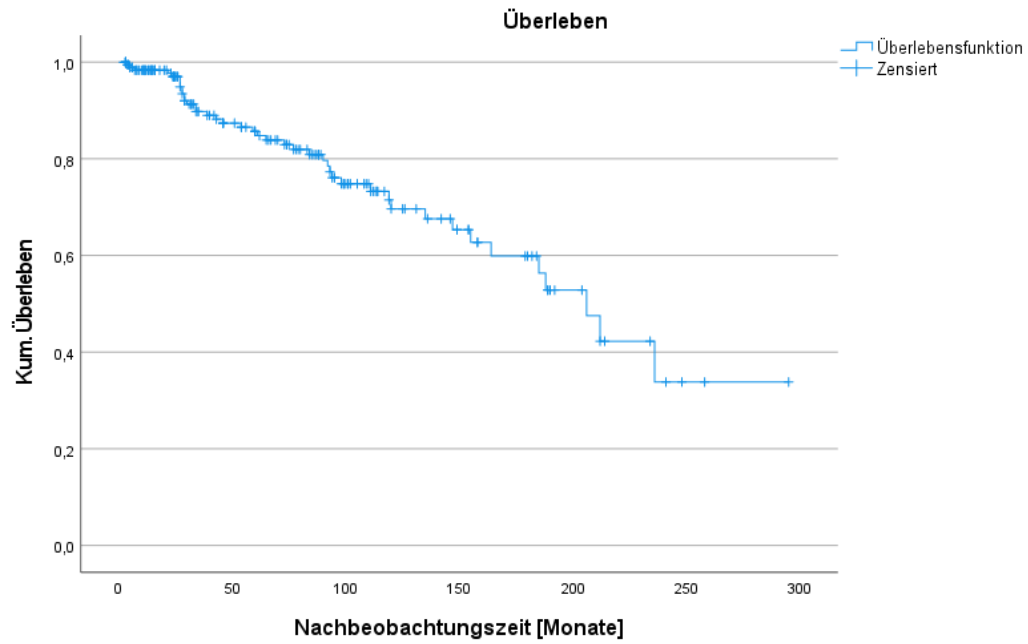


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben

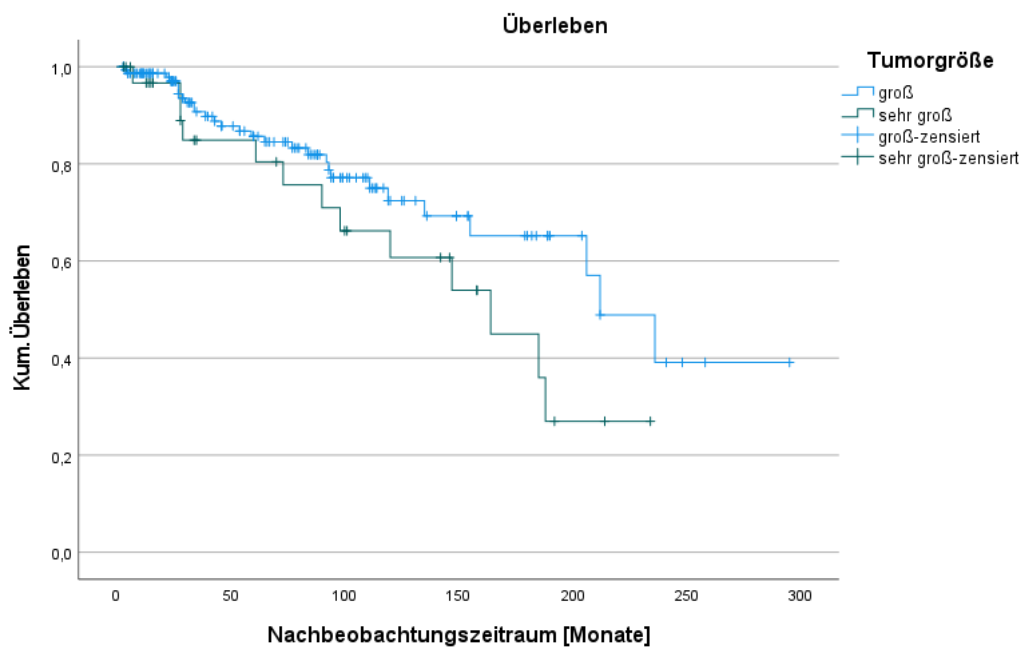


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben für große und sehr große Tumoren

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie konnten die bisherigen Ergebnisse zur Wirksamkeit der ^{106}Ru -Brachytherapie bei großen uvealen Melanomen (> 3 mm Prominenz) bestätigt werden. Neu ist die vergleichbar gute Anwendung bei sehr großen uvealen Melanomen auf die Lokalrezidivrate und das metastasenfreie Überleben.

Unsere Patientenkohorte ist bezüglich der Ausgangsparameter vergleichbar mit den Angaben in der Literatur:

Das mittlere Alter bei Erstvorstellung liegt mit $63,4 \pm 12,5$ Jahren im bekannten Manifestationsalter zwischen der 6. und 7. Lebensdekade (Bechrakis et al. 2021). Die durchschnittliche Tumorprominenz von $5,2 \pm 1,8$ mm (Spannweite 3,03-11,50 mm) stellt eine Patientengruppe mit großen Tumoren dar. Die kleinen Tumoren (≤ 3 mm Prominenz) wurden hier nicht miteingeschlossen.

Aufgrund der begrenzten Eindringtiefe der ^{106}Ru -Applikatoren, wird die Brachytherapie mittels ^{106}Ru für uveale Melanome bis zu einer Prominenz von 7 mm empfohlen (Damato et al. 2005; Bergman et al. 2005; Wilson und Hungerford 1999; Summanen et al. 1996; Seregard et al. 1997). Jedoch haben mehrere klinische Studien über Erfolge mit ^{106}Ru -Applikatoren bei großen Tumoren bis zu einer Prominenz von 11 mm berichtet (Naseripour et al. 2016; Jiang et al. 2020).

Während kleine und mittelgroße Aderhautmelanome mit einer Vielzahl von Methoden erfolgreich behandelt werden können, besteht kein Konsens über die optimale Behandlung von sehr großen uvealen Melanomen (Prominenz > 7 mm; (Robertson 2003). Aus diesem Anlass wurde in dieser Studie ein besonderes Augenmerk auf den Vergleich der großen (> 3 und ≤ 7 mm Prominenz, $n = 153$) und sehr großen Tumoren (> 7 mm Prominenz, $n = 33$) gelegt.

Die Tumorspitzendosis war bei den sehr großen Tumoren im Mittel um 42,2 Gy niedriger und die Sklerakontaktdosis um 418,2 Gy höher als bei den großen Tumoren (beides signifikant). Nichtsdestotrotz kam es nicht zu vermehrten

Strahlennebenwirkungen, Lokalrezidivrate oder Metastasenrate bei den sehr großen Tumoren.

Einige Autoren betonen das Erreichen einer Strahlendosis von 85 Gy an der Tumorspitze, vorausgesetzt, dass nicht mehr als 1000 Gy auf die Sklera appliziert werden (Kreusel et al. 2006). Nach diesem Konzept sollte die Tumorspitze eine ausreichende tumorizide Strahlendosis erhalten, um die Tumorzellen direkt abzutöten (Kreusel 2006). Die mittlere Tumorspitzendosis lag bei unseren sehr großen uvealen Melanomen bei $93,2 \pm 63,1$ Gy.

Andere Autoren geben zu bedenken, dass eine indirekte tumorzerstörende Wirkung der Strahlung durch Verödung der Blutversorgung des Tumors niedrigere Dosen für den Apex rechtfertigen kann, selbst wenn der Tumor sehr prominent ist und an der Spitze des Tumors weniger als die empfohlene Dosis erreicht wird (Kaisermann 2009).

In beiden Gruppen unserer Studie zeigten sich eine signifikante Reduktion der Tumorprominenz nach Brachytherapie. In neun Fällen kam es zu einer Zunahme bzw. fehlenden Regression der Prominenz, so dass eine Enukleation oder eine Protonentherapie notwendig war. Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei 85,0% der gesamten Patienten der Bulbuserhalt über 5,4 Jahre möglich war, dies bei einer durchschnittlichen Strahlendosis von $93,2 \pm 63,1$ Gy an der Tumorspitze bei den sehr großen Tumoren (> 7 mm).

Unsere Ergebnisse gehen einher mit einer Studie von Naseripour und Kollegen (Naseripour et al. 2016), die einen Bulbuserhalt von 82,4% nach mit ^{106}Ru -Brachytherapie bei Aderhautmelanomen mit großen Tumorprominenzen (≥ 7 mm) beschrieben. Die mittlere Tumorspitzendosis lag dort bei $71 \pm 19,2$ Gy. Unsere Ergebnisse sind ebenfalls vergleichbar mit denen von Shields et al., die eine Enukleationsrate von 24% nach 5 Jahren bei 354 Patienten mit großen posterioren uvealen Melanomen präsentierten, welche mit einer medianen Tumorspitzendosis von 80 Gy bestrahlt wurden (Shields et al. 2002b)

Wie auch in der Literatur, konnte in unserer Studie kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lokalrezidiven und der Tumorspitzendosis und der Sklerakontaktdosis festgestellt werden (Damato et al. 2005).

Zur Reduktion der Dosis an der Sklera wurde in 67,74% eine adjuvante transpupilläre Thermotherapie durchgeführt. In der Gruppe der sehr großen Tumoren wurde seltener eine TTT als bei den großen Tumoren durchgeführt (48,5% vs 71,9%, $p = 0,009$). Bei acht Patienten aus der Gruppe der sehr großen Tumoren war eine TTT geplant, aber nicht möglich (Pupille wurde nur mittelweit, weit periphere Tumorlage, postoperative Aderhautamotio, massive Pigmentausschwemmung). Außerdem waren bei sechs Patienten zeitnah nach der Brachytherapie anderweitige Interventionen wie Pars-Plana-Vitrektomie, Endoresektion oder Enukleation geplant oder notwendig (Glaskörperblutung, Netzhautablösung).

Der Visus zeigte 5,4 Jahre nach Brachytherapie eine signifikante Reduktion zum Ausgangswert ($0,29 \pm 0,45$ vs $1,06 \pm 0,85$ logMAR, $p < 0,001$), unabhängig davon, ob das gesamte Patientenkollektiv betrachtet wurde, die großen oder sehr großen bzw. die zentralen oder peripheren Tumoren betrachtet wurden.

Der Visus der zentralen Tumoren war bei der letzten Kontrolle deutlich schlechter als bei den peripheren Tumoren ($1,46 \pm 0,82$ vs $0,66 \pm 0,68$, $p < 0,001$), welche durch die Beteiligung der Makula an der Strahlennarbe bzw. Optikopathie erklärt werden kann. Bei den zentralen Tumoren stellten sich im Verlauf bei 26,7 % der Patienten eine Makulanarbe und bei 11,6% eine Strahlenoptikopathie dar.

Vergleicht man den Visus der letzten Kontrolle von großen mit sehr großen Tumoren ($1,02 \pm 0,85$ vs $1,24 \pm 0,80$ logMAR, $p = 0,042$), scheint die Tumorlage peripher und zentral ($0,66 \pm 0,68$ vs $1,46 \pm 0,82$ logMAR, $p < 0,001$) einen größeren Einfluss auf den Visus nach Brachytherapie zu haben als die Tumorgöße. Dies kann zudem durch die Beteiligung der Makula und der Papille nach Bestrahlung erklärt werden.

40% der Patienten wiesen eine deutliche Visusabnahme ($> 1,0$ logMAR bzw. $< 0,1$ Dezimal) in unserer Studie auf. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass eine Enukleation einem Visus von Nulla lux entsprechen würde, sodass selbst eine starke Visusreduktion nach Brachytherapie einen gewissen Erhalt der Lebensqualität für die Patienten bedeutet. Auch ein reduziertes Sehen ist für die räumliche Navigation und die periphere Sehfunktion hilfreich.

In der Literatur zeigten sich vergleichbare Visusangaben nach Brachytherapie von 30-45% der Patienten mit einem bestkorrigierten Dezimal-Visus von kleiner als 0,1 (Mirshahi et al. 2022; Barker et al. 2014; Langmann et al. 2002).

Erwähnenswert ist, dass in 16,1% der Fälle unserer Studie der präoperative Visus nach Brachytherapie erhalten oder verbessert werden konnte.

Eine gute Sehschärfe ist für die Lebensqualität der Patienten sicher von Bedeutung, an dieser Stelle soll dennoch einmal auf die Prioritätenreihenfolge im Rahmen der Behandlung von uvealen Melanomen eingegangen werden: An erster Stelle steht die erfolgreiche Behandlung des Tumors mit maximaler Tumorkontrolle, danach der Bulbuserhalt und die möglichst optimale Schonung sensibler Strukturen wie der Makula und dem Optikus zum bestmöglichen Erhalt der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes.

In der vorliegenden Studie wurden bei 73,7% der Patienten Folgen der Strahlentherapie detektiert. In der Fachliteratur liegt die Rate an Komplikationen nach Bestrahlung bei 50-63 % (Cennamo et al. 2021; Verschueren et al. 2010; Summanen et al. 1996). Die höhere Rate unserer Fälle lässt sich am ehesten durch den Einschluss von Tumoren mit größeren Prominenzen und damit verbunden auch höheren Sklerakontaktdosen erklären. Beim Vergleich der Sklerakontaktdosis der großen Tumoren mit denen der sehr großen Tumoren ($913,6 \pm 275,5$ vs $1334,4 \pm 146,0$ Gy) ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Beim Vergleich der Rate der Cataracta complicata unserer Studie (43,0%) mit einer vergleichbaren Studie von Mirshahi et al. mit ähnlicher Patientenzahl ($n = 234$) und Tumordicke ($6,01 \pm 2,17$) findet sich ein ganz ähnliches Ergebnis von 46,2% (Mirshahi et al. 2022). Der Anteil unserer Patienten, bei denen im Verlauf eine Strahlenretinopathie auftrat (28,5%), ist im Vergleich zu der von Mirshahi und Kollegen (58,1%) deutlich geringer (Mirshahi et al. 2022).

Die Rate an Lokalrezidiven der großen und sehr großen Tumoren entspricht mit 14,5% etwa denen der Literatur (12-15%) (Bergman et al. 2005; Mirshahi et al. 2022; Naseripour et al. 2016; Jiang et al. 2020).

Basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse, zeigte sich in der aktuellen Studie eine lokale Tumorkontrollrate von 89,5% nach 5 Jahren. Andere Studien, welche die

Behandlung mit ^{106}Ru -Brachytherapie untersuchten, wiesen ähnliche Zahlen auf: Jjang et al. berichteten von einer 5-Jahres-Lokalkontrollrate von 87,1% und Naseripour et al. präsentierten eine Rate von 88,2% (Jiang et al. 2020), 2. Quelle). Verglichen mit einer Bestrahlung mittels Iod-Applikatoren, zeigte der COMS-Report No. 19, eine Kontrollrate von 89,7% nach 5 Jahren (Jampol et al. 2002) bei Aderhautmelanomen mit einer Prominenz von mindestens 2,5 mm und maximal von 10,0 mm.

Somit zeigt unsere Studie mit einer 5-Jahres-Tumorkontrollrate von fast 90% ein sehr gutes Ergebnis und bestätigt die Effizienz der ^{106}Ru -Brachytherapie zur Behandlung von uvealen Melanomen auch bei Tumoren mit einer Prominenz von über 7 mm.

Der Bulbuserhalt war in unserem Patientenkollektiv bei 87,4% der gesamten Fälle möglich, was vergleichbar ist mit der Literatur zur ^{106}Ru -Brachytherapie von mittelgroßen bis sehr großen Tumoren mit Raten des Bulbuserhalts zwischen 80 und 90% (Barker et al. 2014; Bergman et al. 2005; Naseripour et al. 2016).

Interessanterweise zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Enukleationsrate von großen und sehr großen Tumoren (9,8% vs. 24,2%, $p = 0,022$). Gründe für die höhere Enukleationsrate bei den sehr großen Tumoren können in der Pathophysiologie der Folgen der Tumorausdehnung selbst gesehen werden: Die häufigste Ursache für eine Enukleation bei den großen Tumoren war das Auftreten von Lokalrezidiven (67%). Bei den sehr großen Tumoren wurde am häufigsten aufgrund einer unzureichenden Strahlenwirkung (fehlende Strahlennarbe oder Regression der Tumorprominenz; 50%) eine Enukleation durchgeführt. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass bei den sehr großen Tumoren aufgrund des signifikant schlechteren Visus nach Brachytherapie möglicherweise eher zu einer Enukleation tendiert wurde als bei den großen Tumoren. In vergleichbaren Studien wurde eine Tumorprominenz von mehr als 8 mm als wichtiger Risikofaktor für eine Enukleation genannt (Egan et al. 1989). Nach Kaplan-Meier-Schätzung liegt die 5-Jahres-Rate für den Bulbuserhalt in dieser Studie bei 90,1%. Naseripouri et al. und Barker et al. präsentierten mit 86,3% und 84% niedrigere Raten des Bulbuserhalts nach 5 Jahren (Naseripour et al. 2016; Barker et al. 2014).

In unserer Kohorte zeigte sich mit zunehmendem Durchmesser der Tumorbasis ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Kaplan-Meier-Analyse beim Bulbuserhalt ($p < 0,001$). Bezüglich der Tumorbasis haben verschiedene Studien einen Zusammenhang mit der Lokalrezidivrate berichtet (Damato et al. 2005; Karlsson et al. 1989). Karlsson et al. beobachteten, dass das Nachwachsen des Tumors an den Rändern erfolgte, was auf eine unzureichende applizierte Strahlendosis an den Tumorrändern hindeutete.

Zudem ist zu bedenken, dass die Parameter Tumorprominenz und Tumorbasis signifikant miteinander verbunden sind (in unserer Studie $p = 0,005$, $r = 0,37$), d.h. die meisten großen Tumoren weisen mit zunehmendem Durchmesser eine zunehmende Prominenz auf. Da in der durchgeführten Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorprominenz und der Durchführung einer Enukleation bestand, ist es nachvollziehbar, dass sich auch bei der Tumorbasis und der Enukleationsrate eine Signifikanz nachweisen lässt.

Die Metastasierungsrate betrug in unserer gesamten Patientenkohorte 16,7%, ohne signifikanten Unterschied bzgl. der Tumorgöße ($p = 0,440$). In der Literatur werden schwankende Angaben zur Metastasierungsrate von 4-13% berichtet (Barker et al. 2014; Jiang et al. 2020; Naseripour et al. 2016). Der Unterschied in der Metastasierungsrate könnte auf eine unterschiedliche Datenerhebung zurückzuführen sein. In den anderen o.g. Studien ist nicht ersichtlich, ob ein klinisches Krebsregister zur Ermittlung der Metastasierungsrate hinzugezogen wurde. In unserer Datenerhebung erfolgte eine zusätzliche Abfrage über das klinische Krebsregister, welches nachweislich sehr gründlich die Metastasierungsraten onkologischer Patienten erfasst. Dies führte am ehesten zu den etwas erhöhten Werten innerhalb unserer Kohorte.

Zuletzt sollen die Limitationen unserer Studie genannt werden: Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf einer retrospektiven Analyse. Es fehlen direkte Vergleiche der $^{106}\text{Ruthenium}$ -Brachytherapie mit anderen Therapiemöglichkeiten in einem randomisierten Setting. Die Nachbeobachtungszeiträume der Patienten sind teilweise sehr inhomogen. Ein Grund hierfür ist, dass die Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde in Rostock ein sehr großflächiges Einzugsgebiet hat und die Anfahrt für viele Patienten zeitaufwändig ist, sodass hier in der Vergangenheit

bei stabilen Befunden vermehrt zu Kontrollen an die niedergelassenen Augenärzte delegiert wurde. Dies ist auch ein möglicher Grund für das bestehende Selection Bias. Die Patienten mit instabilen Verläufen, Rezidiven oder okulären Komplikationen wurden im Allgemeinen erneut überwiesen und entsprechend länger nachbeobachtet. Patienten, die einen unkomplizierten Verlauf und eine gute Tumorkontrolle hatten, wurden oft frühzeitig allein von niedergelassenen Augenärzten weiter kontrolliert.

Außerdem ist es wichtig zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie viele unterschiedliche Operateure an der Aufnähung und Abnahme der Applikatoren beteiligt waren.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Brachytherapie mittels ^{106}Ru -Applikatoren nach wie vor eine gute und sichere Behandlung von uvealen Melanomen darstellt. Auch in der Therapie sehr großer uvealer Melanome stellt diese ein sicheres Verfahren mit vergleichbarer Tumorkontrolle dar.

6 Zusammenfassung

Die Brachytherapie mittels ^{106}Ru -Applikatoren ist innerhalb der Augenheilkunde ein etabliertes und bis heute angewandtes Verfahren zur Behandlung uvealer Melanome, überwiegend von Aderhautmelanomen, den häufigsten malignen primären intraokularen Tumoren im Erwachsenenalter.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, Behandlungsergebnisse nach ^{106}Ru -Brachytherapie von großen (Prominenz $>3,0$ bis $\leq 7,0\text{mm}$) und sehr großen (Prominenz $>7\text{mm}$) uvealen Melanomen an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde Rostock zu analysieren und zu vergleichen.

Innerhalb einer retrospektiven Längsschnittstudie wurden Patienten, welche im Zeitraum von 1994 bis 2021 eine Behandlung mittels ^{106}Ru -Applikatoren an der Universitätsaugenklinik erhielten, analysiert. Die Auswertung erfolgte im Hinblick auf Tumorentität, Tumorprominenz, Applikatortyp, Visus, Linsenstatus, Nebenwirkungen, lokale Rezidive, Bulbuserhalt und Metastasierung. Insgesamt wurden 186 Patienten in diese Studie eingeschlossen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt betrug $63,4 \pm 12,5$ Jahre (Median 65), der Anteil der Frauen lag bei 59,7%. In 96,5% der Fälle handelte es sich um Aderhautmelanome mit oder ohne Ziliarkörperbeteiligung. Des Weiteren wurden Ziliarkörpermelanome (3,2%) behandelt. Der Anteil der zentral gelegenen Tumoren betrug 47,2%. Eine additive transpupilläre Thermo-therapie erfolgte in 67,7% der Fälle, davon erfolgten 95,2% im Rahmen einer so genannten „Sandwichtherapie“.

Es konnte in unserer Studie kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lokalrezidiven und der Bestrahlungsdosis gesehen werden. Trotz signifikanten Unterschieden in den Strahlendaten (Sklerakontaktdosis, Tumorspitzendosis, Liegedauer des Applikators) zwischen den großen und sehr großen Tumoren, kam es zu keinen vermehrten Strahlennebenwirkungen, Lokalrezidivrate oder Metastasenrate bei den sehr großen Tumoren.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Ausgangsprominenz von $5,2 \pm 1,8$ mm auf $1,7 \pm 2,0$ mm nach Therapie ($p < 0,001$).

Die Visusänderung vor und nach ^{106}Ru -Brachytherapie ist höchstsignifikant ($0,29 \pm 0,45$ vs $1,06 \pm 0,85$, $p < 0,001$). Unabhängig davon, ob

das gesamte Patientenkollektiv, die großen oder sehr großen bzw. die zentralen oder peripheren Tumoren betrachtet werden, zeigt sich eine signifikante Visusabnahme nach Brachytherapie. Vergleicht man die großen und sehr großen Tumoren, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lokalrezidivrate (15,0% vs 12,1%), Strahlennebenwirkungen (71,2% vs. 84,8%) und Metastasenrate (15,7% vs. 21,2%). Die Eukleationsrate war bei den sehr großen Tumoren signifikant höher als bei den großen Tumoren (9,8% vs 24,2%, $p=0,022$), was durch die unzureichende Strahlenwirkung und schlechteren Visus erklärt werden kann.

Basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse wurden die metastasenfremen Überlebenszeiten auf 90,3% und 74,9% nach 5 bzw. 10 Jahren geschätzt. Diese unterschieden sich nicht zwischen großen und sehr großen Tumoren ($p = 0,459$). Bei der Analyse der Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben stellten sich hier 5- und 10-Jahres-Raten von 85,7% und 69,6% dar. Auch hier fanden wir keine Unterschiede zwischen großen und sehr großen Tumoren ($p = 0,102$).

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass die Brachytherapie mittels $^{106}\text{Ruthnenium}$ -Applikatoren ein sicheres Verfahren in der Therapie von Aderhautmelanomen über die letzten drei Jahrzehnte darstellt. Auch sehr große uveale Melanome können mit diesem Verfahren sicher und mit vergleichbarer Tumorkontrolle und metastasenfremem Überleben behandelt werden.

7 Thesen

1. Das uveale Melanom ist der häufigste primäre intraokuläre Tumor im Erwachsenenalter, wobei das Aderhautmelanom die häufigste Unterform darstellt.
2. Wichtige Differenzialdiagnosen der Aderhautmelanome sind u.a. Aderhautnävi, Aderhautmetastasen, Aderhauthämangiome, Hypertrophien des Pigmentepithels und die periphere exsudative hämorrhagische Chorioretinopathie (PEHCR).
3. Heutzutage ist die Strahlentherapie der wichtigste Behandlungsansatz für Aderhautmelanome.
4. Nach $^{106}\text{Ruthenium}$ -Brachytherapie kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Tumorprominenz bei den großen und sehr großen Tumoren.
5. Zentrale Tumoren weisen im Vergleich zu den peripheren Tumoren einen schlechteren Visus vor und nach der $^{106}\text{Ruthenium}$ -Brachytherapie auf.
6. Nach $^{106}\text{Ruthenium}$ -Brachytherapie zeigt sich kein Unterschied im Visus zwischen den großen und sehr großen Tumoren.
7. Die großen und sehr großen Tumoren unterscheiden sich nach $^{106}\text{Ruthenium}$ -Brachytherapie nicht im Auftreten von Lokalrezidiven, Strahlenfolgen und Metastasen.
8. Es erfolgen häufiger sekundäre E nukleationen bei den sehr großen Tumoren als bei großen Tumoren, was in einer unzureichenden Strahlenwirkung und deutliche Visusabnahme zu erklären ist.

8 Literaturverzeichnis

- Barker, Christopher A.; Francis, Jasmine H.; Cohen, Gil'ad N.; Marr, Brian P.; Wolden, Suzanne L.; McCormick, Beryl; Abramson, David H. (2014): (106)Ru plaque brachytherapy for uveal melanoma: factors associated with local tumor recurrence. In: *Brachytherapy* 13 (6), S. 584–590. DOI: 10.1016/j.brachy.2014.04.002.
- Bechrakis, N. E.; Petousis, V.; Krause, L.; Wachtlin, J.; Willerding, G.; Foerster, M. H. (2009): Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten beim Aderhautmelanom. In: *Klin Monatsbl Augenheilkd* 226 (11), S. 921–926. DOI: 10.1055/s-0028-1109458.
- Bechrakis, Nikolaos E.; Bornfeld, Norbert; Heindl, Ludwig M.; Skoetz, Nicole; Leyvraz, Serge; Jousseaume, Antonia M. (2021): Das uveale Melanom – standardisiertes Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 238 (7), S. 761–772. DOI: 10.1055/a-1534-0198.
- Bergman, Louise; Nilsson, Bo; Lundell, Göran; Lundell, Marie; Seregard, Stefan (2005): Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003: survival and functional outcomes in the Swedish population. In: *Ophthalmology* 112 (5), S. 834–840. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.11.038.
- Brovkina, A. F.; Stoyukhina, A. S.; Musatkina, I. V. (2021): Transformatsiya nevusa khorioidi v melanomu. In: *Vestnik oftalmologii* 137 (4), S. 5–17. DOI: 10.17116/oftalma20211370415.
- Cennamo, Gilda; Montorio, Daniela; Andrea, Luca d'; Farella, Antonio; Matano, Elide; Giuliano, Mario et al. (2021): Long-Term Outcomes in Uveal Melanoma After Ruthenium-106 Brachytherapy. In: *Frontiers in oncology* 11, S. 754108. DOI: 10.3389/fonc.2021.754108.
- Char, Devron H. (2014): Uveal Melanoma: Differential Diagnosis. In: Bertil Damato und Arun D. Singh (Hg.): *Clinical Ophthalmic Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 99–111.
- Coleman, K.; Baak, J. P.; van Diest, P.; Mullaney, J.; Farrell, M.; Fenton, M. (1993): Prognostic factors following enucleation of 111 uveal melanomas. In: *The British journal of ophthalmology* 77 (11), S. 688–692. DOI: 10.1136/bjo.77.11.688.
- Damato, Bertil (2014): Management of Patients with Posterior Uveal Melanoma. In: Bertil Damato und Arun D. Singh (Hg.): *Clinical Ophthalmic Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 159–172.
- Damato, Bertil; Eleuteri, Antonio; Taktak, Azzam F. G.; Coupland, Sarah E. (2011): Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. In: *Progress in retinal and eye research* 30 (5), S. 285–295. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003.
- Damato, Bertil; Patel, Imran; Campbell, Ian R.; Mayles, Helen M.; Errington, R. Douglas (2005): Local tumor control after 106Ru brachytherapy of choroidal melanoma. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 63 (2), S. 385–391. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.017.
- Dieckmann, Karin; Dunavoelgyi, Roman; Langmann, Gerald; Ma, Roy; Poetter, Richard; Schmutzer, Mona et al. (2014): Stereotactic Radiotherapy of Uveal Melanoma. In: Bertil Damato und Arun D. Singh (Hg.): *Clinical Ophthalmic Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 201–208.

- Egan, K. M.; Gragoudas, E. S.; Seddon, J. M.; Glynn, R. J.; Munzenreider, J. E.; Goitein, M. et al. (1989): The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. In: *Ophthalmology* 96 (9), 1377-82; discussion 1382-3. DOI: 10.1016/S0161-6420(89)32738-2.
- FREUNDLICH, H. F. (1949): A new beta-ray applicator using fission products. In: *Nature* 164 (4164), S. 308–310. DOI: 10.1038/164308b0.
- Girbardt, C.; Rehak, M.; Wiedemann, P. (2018): Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Aderhautmelanom. In: *Klin Monatsbl Augenheilkd* 235 (12), S. 1393–1397. DOI: 10.1055/s-0042-123827.
- Guthoff, R.; Domarus, D. von; Steinhorst, U.; Hallermann, D. (1986): 10 Jahre Erfahrung mit der Ruthenium-106/Rhodium-106-Behandlung des malignen Melanoms der Aderhaut--Bericht über 264 bestrahlte Tumoren. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 188 (6), S. 576–583. DOI: 10.1055/s-2008-1050719.
- International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma (2015). In: *JAMA ophthalmology* 133 (4), S. 376–383.
- Jampol, Lee M.; Moy, Claudia S.; Murray, Timothy G.; Reynolds, Sandra M.; Albert, Daniel M.; Schachat, Andrew P. et al. (2002): The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. In: *Ophthalmology* 109 (12), S. 2197–2206. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01277-0.
- Jiang, Ping; Purtskhvanidze, Konstantine; Kandzia, Gerit; Neumann, Dirk; Luetzen, Ulf; Siebert, Frank-André et al. (2020): 106Ruthenium eye plaque brachytherapy in the management of medium sized uveal melanoma. In: *Radiation oncology (London, England)* 15 (1), S. 183. DOI: 10.1186/s13014-020-01621-4.
- Journée-de Korver, J. G.; Oosterhuis, J. A.; Vrensen, G. F. (1995): Light and electron microscopic findings on experimental melanomas after hyperthermia at 50 degrees C. In: *Melanoma research* 5 (6), S. 393–402. DOI: 10.1097/00008390-199512000-00002.
- Kaliki, S.; Shields, C. L. (2017): Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. In: *Eye (London, England)* 31 (2), S. 241–257. DOI: 10.1038/eye.2016.275.
- Karlsson, U. L.; Augsburger, J. J.; Shields, J. A.; Markoe, A. M.; Brady, L. W.; Woodleigh, R. (1989): Recurrence of posterior uveal melanoma after 60Co episcleral plaque therapy. In: *Ophthalmology* 96 (3), S. 382–388. DOI: 10.1016/s0161-6420(89)32882-x.
- Keunen, J. E.; Journée-de Korver, J. G.; Oosterhuis, J. A. (1999): Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with or without brachytherapy: a dilemma. In: *The British journal of ophthalmology* 83 (11), S. 1212–1213. DOI: 10.1136/bjo.83.11.1212.
- Kreusel, Klaus-Martin; Bechrakis, Nikolaos; Riese, Juliane; Krause, Lothar; Wachtlin, Joachim; Foerster, Michael H. (2006): Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 244 (12), S. 1575–1580. DOI: 10.1007/s00417-006-0357-8.

- Lane, Anne Marie; Kim, Ivana K.; Gragoudas, Evangelos S. (2019): Uveal Melanoma: Proton Beam Radiation Therapy. In: Bertil E. Damato und Arun D. Singh (Hg.): *Clinical Ophthalmic Oncology*. Cham: Springer International Publishing, S. 219–232.
- Langmann, G.; Mosböck, G.; Stücklschwaiger, G.; Müllner, K.; Lechner, H.; Faulborn, J. (2002): Über den Stellenwert der Ruthenium-106-Brachytherapie bei der Therapie von Aderhautmelanomen. In: *Spektrum Augenheilkd.* 16 (1), S. 24–27. DOI: 10.1007/BF03164265.
- Lipski, A. C.; Lakotka, N.; Riechardt, A. I.; Willerding, G. D.; Heufelder, J.; Türkmen, S. et al. (2013): Diagnostik und Therapie choroidaler Melanome. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 230 (10), S. 1005–1019. DOI: 10.1055/s-0033-1350833.
- Lommatzsch, P.; Vollmar, R. (1966): Ein neuer Weg zur konservativen Therapy intraokularer Tumoren mit Betastrahlen (Ruthenium 106) unter Erhaltung der Sehfähigkeit. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 148 (5), S. 682–699.
- Lommatzsch, P. K. (1986): Results after beta-irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanomas: 20 years' experience. In: *The British journal of ophthalmology* 70 (11), S. 844–851. DOI: 10.1136/bjo.70.11.844.
- Mirshahi, Reza; Sedaghat, Ahad; Jaberri, Ramin; Azma, Zohreh; Mazloumi, Mehdi; Naseripour, Masood (2022): Ruthenium-106 plaque radiotherapy for uveal melanoma: analysis of tumor dimension and location on anatomical and functional results. In: *BMC ophthalmology* 22 (1), S. 309. DOI: 10.1186/s12886-022-02521-9.
- Moore, R. F. (1930): CHOROIDAL SARCOMA TREATED BY THE INTRAOCULAR INSERTION OF RADON SEEDS. In: *The British journal of ophthalmology* 14 (4), S. 145–152. DOI: 10.1136/bjo.14.4.145.
- Naseripour, Masood; Jaberri, Ramin; Sedaghat, Ahad; Azma, Zohreh; Nojomi, Marzieh; Falavarjani, Khalil Ghasemi; Nazari, Hossein (2016): Ruthenium-106 brachytherapy for thick uveal melanoma: reappraisal of apex and base dose radiation and dose rate. In: *Journal of contemporary brachytherapy* 8 (1), S. 66–73. DOI: 10.5114/jcb.2016.57818.
- Oosterhuis, J. A.; Journée-de Korver, H. G.; Keunen, J. E. (1998): Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 116 (2), S. 157–162. DOI: 10.1001/archophth.116.2.157.
- Prescher, G.; Bornfeld, N.; Becher, R. (1990): Nonrandom chromosomal abnormalities in primary uveal melanoma. In: *Journal of the National Cancer Institute* 82 (22), S. 1765–1769. DOI: 10.1093/jnci/82.22.1765.
- Reichstein, David A.; Brock, Anderson L. (2021): Radiation therapy for uveal melanoma: a review of treatment methods available in 2021. In: *Current opinion in ophthalmology* 32 (3), S. 183–190. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000761.
- Robertson, Dennis M. (2003): Changing concepts in the management of choroidal melanoma. In: *American journal of ophthalmology* 136 (1), S. 161–170. DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00265-4.
- Seregard, S.; aft Trampe, E.; Lax, I.; Kock, E.; Lundell, G. (1997): Results following episcleral ruthenium plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. The Swedish experience. In: *Acta ophthalmologica Scandinavica* 75 (1), S. 11–16. DOI: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00241.x.

- Shields, Carol L.; Cater, Jacqueline; Shields, Jerry A.; Chao, Aning; Krema, Hatem; Materin, Miguel; Brady, Luther W. (2002a): Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 120 (7), S. 933–940. DOI: 10.1001/archophth.120.7.933.
- Shields, Carol L.; Naseripour, Masood; Cater, Jacqueline; Shields, Jerry A.; Demirci, Hakan; Youseff, Asraf; Freire, Jorge (2002b): Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (or =8-mm thick) in 354 consecutive patients. In: *Ophthalmology* 109 (10), S. 1838–1849. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01181-8.
- Singh, Arun D.; Turell, Mary E.; Topham, Allan K. (2011): Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. In: *Ophthalmology* 118 (9), S. 1881–1885. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
- Stallard, H. B. (1966): Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. In: *The British journal of ophthalmology* 50 (3), S. 147–155. DOI: 10.1136/bjo.50.3.147.
- Stoffelns, B. M.; Schoepfer, K.; Jochem, T.; Faldum, A. (2010): Tumorregression maligner Aderhautmelanome nach Transpupillarer Thermotherapie (TTT) versus Ruthenium-Brachytherapie und Sandwichtherapie - eine vergleichende Analyse. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 227 (4), S. 262–268. DOI: 10.1055/s-0029-1245224.
- Stoffelns, Bernhard M.; Laspas, Panagiotis; Arad, Tschingis (2019): Periphere exsudative hämorrhagische Chorioretinopathie (PEHCR) als Pseudomelanom der Aderhaut. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 236 (4), S. 575–577. DOI: 10.1055/a-0832-1770.
- Summanen, P.; Immonen, I.; Kivelä, T.; Tommila, P.; Heikkonen, J.; Tarkkanen, A. (1996): Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. In: *The British journal of ophthalmology* 80 (8), S. 732–739. DOI: 10.1136/bjo.80.8.732.
- The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28 (2006). In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 124 (12), S. 1684–1693.
- Verschueren, Karijn M. S.; Creutzberg, Carien L.; Schalijs-Delfos, Noline E.; Ketelaars, Martijn; Klijsen, Floor L. L.; Haeseker, Barbara I. et al. (2010): Long-term outcomes of eye-conserving treatment with Ruthenium(106) brachytherapy for choroidal melanoma. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 95 (3), S. 332–338. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.03.023.
- Virgili, Gianni; Gatta, Gemma; Ciccolallo, Laura; Capocaccia, Riccardo; Biggeri, Annibale; Crocetti, Emanuele et al. (2007): Incidence of uveal melanoma in Europe. In: *Ophthalmology* 114 (12), S. 2309–2315. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
- Wilson, M. W.; Hungerford, J. L. (1999): Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. In: *Ophthalmology* 106 (8), S. 1579–1587. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90456-6.
- Zimmerman, L. E.; McLean, I. W.; Foster, W. D. (1978): Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the

dissemination of tumour cells. In: *The British journal of ophthalmology* 62 (6), S. 420–425. DOI: 10.1136/bjo.62.6.420.

Zografos, Leonidas; Schalenbourg, Ann (2019): Uveal Melanoma: Clinical Features. In: Bertil E. Damato und Arun D. Singh (Hg.): *Clinical Ophthalmic Oncology*. Cham: Springer International Publishing, S. 71–83.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich diese Dissertation selbstständig ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Alle den benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen sind als solche einzeln kenntlich gemacht.

Diese Arbeit ist bislang keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden und auch nicht veröffentlicht worden.

Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Ort, Datum, Unterschrift

Danksagung

Zu allererst danke ich Herr Prof. Dr. Dr. T. Fuchluger für die Überlassung dieses spannenden Themas, die wertvollen Verbesserungsvorschläge und die vielseitigen Hilfestellungen bei der Arbeit. Außerdem wurde es mir durch Ihn ermöglicht neben der klinischen Arbeit durch Teilnahme an Kongressen und eigenen Beiträgen, stetig im Austausch mit Kollegen auf dem Gebiet der okulären Tumoren zu stehen.

Ein besonderer Dank gilt ebenfalls Frau PD Dr. C. Brockmann für die jahrelange persönliche Betreuung und eine immer offene Bürotür. Vielen Dank für die Ratschläge und die Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Ich konnte in dieser Zeit auf medizinischer, wissenschaftlicher und didaktischer Ebene viel lernen.

Des Weiteren danke ich Herr Prof. G. Hildebrandt und Frau Dipl.-Phys. H. Vogel aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock für die Beantwortung vieler Fragen und Unterstützung bei der Datenerhebung.

Außerdem möchte ich noch Herr Dr. H. Rudolph aus dem Institut für Biostatistik und Informatik der Universitätsmedizin Rostock meinen Dank ausdrücken für die Zeit und Muße, um Unklarheiten und Fragen in der statistischen Auswertung zu klären.

Zuletzt geht mein ganz besonderer Dank an meine Familie, meine Schwiegereltern und meinen Ehemann, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und für ihre zahllosen Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.