

Diplomarbeit

**Einzeitige stereotaktische LINAC-Radiochirurgie
von Aderhautmelanomen**

eingereicht von

Michael Sommer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik Graz

Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie

unter der Anleitung von

Oberarzt Priv.-Doz. Dr. Werner Wackernagel

Dipl.-Ing. Dr. Peter Winkler

Graz, am 26.03.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 26.03.2015

Michael Sommer eh

Danksagungen

Mein Dank gilt in erster Linie meinen Betreuern bei der Erstellung dieser Diplomarbeit, Priv.-Doz. Dr. Werner Wackernagel und Dipl.-Ing. Dr. Peter Winkler, die mir während des gesamten Prozesses halfen, in diesem komplexen und faszinierenden Fachbereich nicht den Überblick zu verlieren, und ohne die diese Arbeit in ihrer jetzigen Form nicht möglich gewesen wäre. Des Weiteren möchte ich mich beim gesamten Team sowohl der Universitäts-Augenklinik als auch der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie bedanken, die mich mit jedem Anliegen, sei es die Recherche in den Archiven der Augenklinik oder eine detaillierte Einführung in die Welt der Linearbeschleuniger unterstützt haben. Zu guter Letzt bin ich meiner Familie und Freunden für das Verständnis zu Dank verpflichtet, das sie hatten, wenn diese Arbeit all meine Zeit und Aufmerksamkeit in Anspruch nahm, aber auch dafür, dass sie mir im richtigen Augenblick die Gelegenheit gaben, zu entspannen und den Kopf freizubekommen.

Inhalt

Danksagungen	i
Inhalt	ii
Glossar und Abkürzungen	iv
Abbildungsverzeichnis.....	v
Tabellenverzeichnis.....	vi
Zusammenfassung.....	vii
Abstract.....	ix
1 Einleitung	1
2 Forschungsstand.....	4
2.1 Epidemiologie.....	4
2.2 Pathogenese	6
2.3 Histopathologie	8
2.4 Genetik.....	9
2.4.1 Familiär gehäuftes Auftreten von Aderhautmelanomen.....	9
2.4.2 Assoziation mit genetischen Syndromen	9
2.4.3 Zytogenetik	10
2.5 Radiotherapie von Aderhautmelanomen	14
2.5.1 Brachytherapie.....	14
2.5.2 Teletherapie.....	17
3 Material und Methoden.....	23
3.1 Datenerhebung	23
3.2 Patientinnen und Patienten	24
3.3 Erhobene Parameter	25
3.4 Behandlungsablauf.....	27

3.5	Bestrahlungsplanung.....	28
3.6	Konturierung von Risikoorganen	29
4	Ergebnisse	31
4.1	Patientinnen und Patienten	31
4.2	Tumoreigenschaften.....	33
4.3	Tumorkontrolle und Nebenwirkungen.....	35
4.4	Zusätzliche Behandlungen	37
4.5	Visus	38
4.6	Dosisverteilung.....	41
5	Diskussion.....	43
5.1	Lokale Tumorkontrolle.....	43
5.2	Tumoreigenschaften.....	45
5.3	Visus	46
5.4	Nebenwirkungen	47
5.5	Dosisverteilung.....	48
5.6	Limitationen der Studie.....	51
5.7	Ausblick.....	52
	Literaturverzeichnis	53

Glossar und Abkürzungen

ABS:	American Brachytherapy Society
AJCC:	American Joint Commission on Cancer
CBCT:	Cone-Beam Computertomography
CT:	Computertomographie
CTV:	Clinical Target Volume = Tumorausbreitungsgebiet
LBD:	Längster Tumorbasisdurchmesser
LINAC:	Linear accelerator = Linearbeschleuniger
MRT:	Magnetresonanztomographie
N. opticus:	Nervus opticus = Sehnerv
OBI:	On-Board Imager
PTV:	Planning Target Volume = Zielvolumen

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i>	<i>LINAC Novalis Tx™</i>	22
<i>Abbildung 2:</i>	<i>LINAC-Radiochirurgie</i>	27
<i>Abbildung 3:</i>	<i>Tumorabstand zu Papille/Fovea</i>	34
<i>Abbildung 4:</i>	<i>Lokale Tumorkontrolle über die Zeit nach der Behandlung</i>	35
<i>Abbildung 5:</i>	<i>Visusvergleich</i>	38
<i>Abbildung 6:</i>	<i>Visuserhalt nach der Behandlung</i>	40

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	<i>Chromosomenaberrationen bei Aderhautmelanomen</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 2:</i>	<i>Empfehlungen der ABS.....</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 3:</i>	<i>Patientinnen und Patienten.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 4:</i>	<i>Begleitende Veränderungen des erkrankten Auges.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 5:</i>	<i>Systemische Erkrankungen</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 6:</i>	<i>Tumoreigenschaften</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 7:</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 8:</i>	<i>Ergänzende Behandlungen nach Strahlentherapie.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 9:</i>	<i>Sehschärfe nach Bestrahlung</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 10:</i>	<i>Bestrahlungsdaten</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 11:</i>	<i>Dosisverteilung in kritischen Strukturen</i>	<i>42</i>

Zusammenfassung

Einleitung

Am Universitätsklinikum Graz erfolgte 2011 eine Technologiewende in der stereotaktischen Radiochirurgie von Aderhautmelanomen mit dem Übergang vom Gamma-Knife (Elekta) hin zu einem modernen Linearbeschleuniger (LINAC; Novalis TXTM, Varian Medical Systems).

In der vorliegenden Arbeit sollen erste Ergebnisse dieses Therapieansatzes bezüglich der lokalen Tumorkontrollrate, des Visuserhaltes und der Nebenwirkungen sowie eine Auswertung der Bestrahlungspläne hinsichtlich der Dosisverteilung in sensiblen Strukturen des Auges berichtet werden.

Material & Methodik

Eine retrospektive Datenanalyse der Krankenakten von 21 Patientinnen und Patienten, die an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie des LKH Graz wegen eines Aderhautmelanoms mittels LINAC-Radiochirurgie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen der Arbeit ein einheitliches Verfahren zur Konturierung sensibler anatomischer Strukturen des Auges mithilfe der Radiotherapie-Planungssoftware (iPlan RT® 4.5) zur Analyse der Dosisverteilung erarbeitet. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik und Ereigniszeitanalysen für die Tumorkontrollrate und den Visusverlauf (Kaplan-Meier-Schätzer).

Die LINAC-Radiochirurgie erfolgte in einer einzigen Sitzung (einzeitig), unter Verwendung eines unter Lokalanästhesie chirurgisch an der Schädelkalotte fixierten stereotaktischen Rahmens zur Bestrahlungsplanung und Immobilisation des Kopfes während der Behandlung. Für die Bestrahlung wurde eine Erfassung des PTV durch die 80 % Isodose (30 Gy) bei einer Maximaldosis von 37,5 Gy geplant.

Ergebnisse

Die nach Kaplan-Meier-Methode berechnete Tumorkontrollrate betrug 100 % nach zwölf Monaten, 90,9 % nach achtzehn Monaten und 77,9 % nach 24 Monaten bei einem medianen Follow-Up von vierzehn Monaten (Spannweite: 0,1–23).

Die Augenlinse war in 86 %, der Ziliarkörper in 81 % der Fälle von weniger als 50 % der Maximaldosis (37,5 Gy) betroffen. Die gesamte Makula beziehungsweise Papille erhielten zu jeweils 57 % mindestens 50 % der Dosis.

Nebenwirkungen der Therapie waren Linsentrübung (19 %), Glaukom (5 %), Rubeosis iridis (10 %), Amotio (24 %), Makulopathie (5 %), Retinopathie (24 %), Neuropathie (10 %), Tumolvaskulopathie (14 %) sowie Glaskörperblutung (19 %).

Diskussion

Die LINAC-Radiochirurgie ermöglicht lokale Tumorkontrolle bei Patientinnen und Patienten, die eine augenerhaltende Therapie wünschen, denen jedoch aufgrund von Tumorlage, Tumorgröße oder Allgemeinzustand keine Brachytherapie angeboten werden kann. Verglichen mit Linse und Ziliarkörper waren Makula und Papille von höheren Strahlungsdosen betroffen. Eine Erklärung dafür könnte die posteriore Lage eines Großteils der Tumoren in dieser Studie bieten.

Zur weiteren Evaluierung der LINAC-Radiochirurgie von Aderhautmelanomen sollen weitere Untersuchungen mit längerem Follow-Up und größeren Fallzahlen folgen.

Abstract

Introduction

In 2011, a technological change in the treatment of uveal melanoma at the Graz University Hospital took place. Stereotactic gamma-knife-radiosurgery was replaced by a single-session treatment with a modern linear accelerator (Novalis TX™).

The primary objective of this study was to report preliminary results of this treatment option, regarding local tumor control, adverse side effects, conservation of vision as well as dose distribution in radiation sensitive structures of the eye.

Methods

A retrospective analysis of the past medical history and treatment plans of 21 patients of the University Eye Hospital of Graz, who underwent single-session stereotactic LINAC-radiosurgery for uveal melanoma, was performed.

The collected data is presented using descriptive statistics. For the tumor control rate and conservation of vision, Kaplan-Meier estimates were calculated.

The LINAC-radiosurgery was performed in a single session using a stereotactic frame, surgically placed under local anesthesia, for treatment planning and immobilization during treatment.

Radiotherapy was planned to encompass the PTV with the 80% Isodose (30 Gy) and a corresponding maximum dose of 37.5 Gy.

Results

Kaplan-Meier estimated tumor control rates were 100 % after 12 months, 90.9 % and 77.9 % respectively after 18 and 24 months (median follow-up 14 months, range: 0.1–23). Less than 50 % of the maximal dose (37.5 Gy) was delivered to lens and ciliary body in 86 % and 81 % of cases, respectively. Makula and optic disc were, as a whole, affected by at least 50% of the maximal dose in 57 % of cases each.

Adverse side effects were lens opacity increase (19 %), glaucoma (5 %), rubeosis (10 %), retinal detachment (24 %), maculopathy (5 %), retinopathy (24 %), neuropathy (10 %), tumor vasculopathy (14 %) as well as vitreous hemorrhage (19 %).

Conclusion

LINAC-radiosurgery allows local tumor control in patients who want to avoid enucleation, but are unsuitable for brachytherapy due to tumor size, tumor location or general health.

Higher doses in posterior structures of the eye can be explained by the high number of posteriorly located tumors in this study.

Further studies on this treatment option, including more patients and a longer follow-up should be performed for the evaluation of long term tumor control, side effects and conservation of vision.

1 Einleitung

Das Aderhautmelanom ist der häufigste primäre, intraokulare, maligne Tumor im Erwachsenenalter. Seit anhand einer großen prospektiven Studie (Collaborative Ocular Melanoma Study, COMS, Rekrutierungsphase von 1986-1995) die Gleichwertigkeit von Iod-125-Brachytherapie und der Enukleation des Auges bezüglich der Überlebensrate der Patientinnen und Patienten gezeigt werden konnte, haben sich vermehrt augenerhaltende, insbesondere strahlentherapeutische Verfahren in der Behandlung von Aderhautmelanomen etabliert (1, 2).

Neben der überwiegend im US-amerikanischen Raum bevorzugten Iod-125-Brachytherapie sowie der in Europa häufig eingesetzten Ru-106-Brachytherapie kommen heute auch mehrere teletherapeutische Therapiekonzepte wie Protonenstrahlung (in Österreich derzeit nicht verfügbar), Gamma-Knife-Radiochirurgie sowie die stereotaktische Bestrahlung mit modernen Linearbeschleunigern zur Anwendung (3).

Insbesondere am Universitätsklinikum Graz wurden Aderhautmelanome unter anderem über längere Zeit (von 1992 bis 2010) mittels Gamma-Knife-Radiochirurgie behandelt (4).

Im Jahr 2011 erfolgte eine Technologiewende in der Therapie von Aderhautmelanomen hin zu einer stereotaktischen einzeitigen Bestrahlung mit einem modernen Linearbeschleuniger (LINAC). Diese Behandlungsoption wird besonders jenen Patientinnen und Patienten angeboten, die den Wunsch nach einer augenerhaltenden Therapie haben, beziehungsweise eine Enukleation (Entfernung des betroffenen Auges) ablehnen, bei denen jedoch aufgrund der Tumorgröße, der Tumorumlage oder ihres Allgemeinzustandes keine Brachytherapie durchgeführt werden kann.

Die LINAC-Behandlung erfolgt an der Grazer Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie durch Verabreichung einer Einzeldosis von 30 bis 37,5 Gy im Zielvolumen (PTV, planning target volume) in einer einzigen Sitzung unter Zuhilfenahme eines in Lokalanästhesie chirurgisch an der Schädelkalotte fixierten stereo-

taktischen Rahmens zur Behandlungsplanung und Ruhigstellung des Kopfes während der Behandlung.

Die Immobilisation des Augenbulbus erfolgt durch das Setzen von vier transkonjunktivalen Nähten zur Anschlingung der vier geraden Augenmuskeln und Fixierung an den stereotaktischen Rahmen.

Eine Auswertung der patientinnen- und patientenbezogenen Parameter, der Behandlungsparameter, der Tumorparameter, der Dosisverteilung, des Visusverlaufs, der zusätzlich durchgeführten Behandlungen, zusätzlicher okularer und systemischer Pathologien und der lokalen Tumorkontrolle dieser Therapie sowie des Auftretens von Nebenwirkungen bei 21 Patientinnen und Patienten des LKH Universitätsklinikums Graz soll in dieser Arbeit in Form einer retrospektiven Datenanalyse dargestellt werden.

Dazu wurden ophthalmologische Patientinnen- und Patientendaten aus den Krankenakten der Archive der Augenklinik sowie dem elektronischen Dokumentationssystem EyeMED (Universitäts-Augenklinik Graz; Datenbank: Filemaker® Version 11, Filemaker Inc.) erhoben und in Case Report Forms dokumentiert.

Zur Auswertung der Dosisverteilung wurden in der Radiotherapie-Planungssoftware iPlan RT® 4.5 (Brainlab, München) die intraokularen Risikostrukturen Linse, Ziliarkörper, Makula, Papille sowie der N. opticus in seinem Verlauf innerhalb der Orbita dreidimensional konturiert, sodass daraus Dosis-Volumen-Histogramme erstellt werden konnten.

Die Konturierung erfolgte anhand eines eigens dafür entwickelten Standardschemas (siehe Kapitel 3.6 Konturierung von Risikoorganen, S. 29), das auch in der zukünftigen Auswertung von Bestrahlungsplänen für intraokulare Tumoren zur Anwendung kommen soll.

Die erhobenen Daten wurden mithilfe deskriptiver Statistik und Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier Methode) zur Berechnung der Tumorkontrolle und des Visusverlaufs ausgewertet und mit aus der Literatur bekannten Ergebnissen teletherapeutischer Therapieoptionen verglichen.

Während für eine fraktionierte Radiotherapie mittels LINAC eine relativ gute Datenlage vorhanden ist (5-7), berichten wenige Autoren von Erfahrungen mit einzelu-
tiger LINAC-Radiochirurgie von Aderhautmelanomen (8-10). Von der kurzen Be-

handlungszeit und Hospitalisierungsdauer dieser Methode könnten jedoch vor allem ältere Patientinnen und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand profitieren.

Für alternative teletherapeutische Verfahren wie Protonbehandlung wurde ein Zusammenhang zwischen der Strahlenbelastung kritischer Strukturen des Auges, wie Linse und Ziliarkörper, und dem Auftreten von Nebenwirkungen der Strahlentherapie wie beispielsweise Neovaskularisationsglaukomen beschrieben (11). In der vorliegenden Arbeit wurde daher ein besonderes Augenmerk auf die Dosisverteilung in Linse, Ziliarkörper, Makula, Papille und Sehnerv des bestrahlten Auges gelegt. Diese wurde anschließend mit verfügbaren Daten zu anderen Therapieoptionen verglichen.

Für die Arbeit wurde die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt (IRB00002556).

2 Forschungsstand

2.1 Epidemiologie

Das Aderhautmelanom ist der am häufigsten vorkommende, maligne, intraokulare Tumor bei Erwachsenen und entsteht aus Melanozyten der Uvea. Die mittlere Gesamtinzidenz in Europa und den USA beträgt 5,1 pro 1 000 000 (3, 12), wobei Aderhautmelanome größtenteils innerhalb der weißen Population auftreten (3, 13).

Wie Singh und Topham (13) in einer größeren Studie zur Epidemiologie von Aderhautmelanomen in den USA zeigen konnten, sind Männer geringfügig häufiger betroffen als Frauen (mittlere alters-korrigierte Inzidenz 5,8 zu 4,4). Die Diagnose des Aderhautmelanoms erfolgt dabei im Mittel im Alter von 60 Jahren (Männer: 59,4 Jahre, Frauen: 61,5 Jahre). Mit zunehmendem Lebensalter steigt auch die Inzidenz von Aderhautmelanomen progressiv an, und erreicht einen Gipfel im Alter von 70 Jahren mit 17,8 Fällen pro 1 000 000 bei Frauen und 24,5 bei Männern (13).

Wie mehrere US-amerikanische Studien zeigen konnten, ist die Inzidenz seit Beginn der Aufzeichnung ungefähr gleichbleibend (3, 13, 14). Bergman et al. (15) hingegen berichteten für die schwedische Population einen Rückgang der Inzidenz von Aderhautmelanomen von 11 auf 8,5 pro 1 000 000 im Zeitraum von 1960 bis 1998. Dabei ergaben sich extrem niedrige Inzidenzen von 0,1 bzw. 0,2 pro 1 000 000 für Männer und Frauen unter 25 Jahren, sowie 1,7 Fälle pro 1 000 000 in der Altersgruppe der 25–34 Jährigen. Mit zunehmendem Alter wurde ein Anstieg der Neuerkrankungen (4,0/5,6 pro 1 000 000 in der Altersgruppe 35–44 Jahre) beobachtet, der in einer Inzidenz von 26,5 Fällen pro 1 000 000 bei 65–74 jährigen Frauen und 36,6 Fällen pro 1 000 000 bei Männern im Alter von 75–84 gipfelte (15).

Die für Aderhautmelanome spezifische 5-Jahres-Überlebensrate wurde in der schwedischen Population auf etwa 70 %, die 10-Jahres-Überlebensrate auf 60 % geschätzt (16).

Für das Auftreten des Aderhautmelanoms scheint die ethnische Zugehörigkeit eine wichtige Rolle zu spielen: Bei Personen kaukasischer Abstammung finden sich

Aderhautmelanome häufiger als innerhalb der schwarzen oder asiatischen Bevölkerung (13, 17). Zusätzlich wurde ein Zusammenhang mit heller Hautfarbe, blonden Haaren und blauen Augen gefunden. Dies wurde, analog zum malignen Melanom der Haut, auf eine höhere Empfindlichkeit der weißen Bevölkerung gegenüber UV-Licht zurückgeführt. Folglich wurde UV-Licht als auslösender Faktor des Aderhautmelanoms vermutet (17). Dieser Zusammenhang ließ sich bislang allerdings nicht eindeutig belegen (17, 18).

In einigen Studien wurde auch der Einfluss des Arbeitsplatzes als Risikofaktor für die Entstehung von Aderhautmelanomen untersucht. Zwar konnte ein erhöhtes Auftreten von Aderhautmelanomen bei gewissen Berufsgruppen wie Küchen- oder Wäschereipersonal festgestellt werden, ein Zusammenhang mit erhöhter UV-Belastung am Arbeitsplatz oder chemischen Noxen ließ sich jedoch nicht beweisen (17, 18).

2.2 Pathogenese

Das Aderhautmelanom entwickelt sich vermutlich aus Melanozyten der Aderhaut, deren Vorläuferzellen nicht pigmentierte Melanoblasten sind. Im Laufe der Embryogenese wandern diese Melanoblasten aus der Neuralleiste und passieren auf ihrem Weg die natürlichen Gewebebarrieren und Basalmembranen des Auges. Im Auge reifen Melanoblasten dann zu Melanozyten beziehungsweise melanozytären Stammzellen (19).

Klassischerweise unterschied man zwei Wege beziehungsweise zwei Wellen der Auswanderung von Zellen aus der Neuralleiste: Die früher, dorsoventral auswandernden Zellen bilden letztlich periphere Nerven und Ganglien, die zweite, medio-laterale Welle beinhaltet die melanozytischen Vorläuferzellen, die in das subkutane Mesenchym eindringen und schließlich zu Pigmentzellen der Epidermis, Dermis oder Uvea differenzieren (20).

In einer Studie von Adameyko et al. (21) aus dem Jahr 2009 konnte jedoch gezeigt werden, dass zumindest einem Teil der melanozytären Stammzellen auch die dorsoventrale Auswanderung, in Form von Schwann-Zell-Vorläuferzellen, möglich ist. Diese wandern mit aussprossenden Nerven bis in die Peripherie und bilden dort unter anderem den Ursprung eines großen Teils der reifen Melanozyten der Haut (21).

Die Entwicklung vom Melanoblasten zum Aderhautmelanom ist vermutlich von zahlreichen genetischen und epigenetischen Veränderungen geprägt. Dabei ist jedoch unklar, ob diese Entwicklung von melanozytischen Vorläuferzellen oder reiferen, entdifferenzierten Melanozyten ihren Ausgang nimmt. Fest steht, dass es im Laufe der Entwicklung des Aderhautmelanoms zu einer Vermehrung oder Mutation von Protoonkogenen und der Unterdrückung von Tumorsuppressorgenen kommen muss, welche schließlich ein unabhängiges Überleben und Proliferieren der Tumorzellen ermöglicht (19).

Hanahan und Weinberg (22) postulierten diesbezüglich folgende sechs essentielle Eigenschaften, die für die Entstehung maligner Tumoren nötig sind:

- Autarkie im Hinblick auf Wachstumssignale
- Insensibilität gegenüber wachstumshemmenden Signalen
- Vermeidung der Apoptose
- Kontinuierliche Angiogenese
- Gewebsinvasion und Metastasierung
- Unlimitiertes Replikationsvermögen

Nach derzeitigem Verständnis steht eine Mutation des die α -Subunit des G-Protein codierenden Gens (GNAQ, GNA 11) am Anfang dieses Entwicklungsprozesses beim Aderhautmelanom (23). Dadurch kommt es über den Verlust der GTPase-Aktivität zu einer Aktivierung des MAPK-Pathway, wodurch eine Proliferation der Melanozyten ermöglicht wird. In Kombination mit weiteren Mutationen noch nicht eindeutig identifizierter Gene auf den Chromosomen 3, 6 und 8 führt dies schließlich zur Entstehung eines Aderhautmelanoms (24) (siehe Kapitel 2.4.3 Zytogenetik, S. 10).

Bei vielen Aderhautmelanomen scheinen auch der Retinoblastom- (Rb) sowie der p53-Pathway funktionell inhibiert zu sein, obgleich es nicht zwingend zu einer direkten Mutation von Rb und p53 kommen muss (19, 25).

2.3 Histopathologie

Histologisch werden aktuell drei Formen des Aderhautmelanoms unterschieden. Diese beinhalten den epitheloiden, den spindelzelligen und den gemischten Zelltyp. Beim spindelzelligen Typ finden sich vor allem in Bündeln angeordnete, spindelförmige Zellen. Die Zellgrenzen bei Tumoren vom spindelzelligen Typ sind aufgrund der engen Zelladhärenz schwerer zu bestimmen. Der epitheloide Typ zeichnet sich durch überwiegend größere, morphologisch Epithelzellen ähnelnde Zellen mit großen, prominenten Nukleoli aus. Im Gegensatz zum spindelzelligen Aderhautmelanom zeigen epitheloide Tumorzellen geringeren Zusammenhalt untereinander. In Tumoren vom gemischten Zelltyp finden sich sowohl spindelförmige als auch epitheloide Zellen. Dabei herrscht Uneinigkeit darüber, ab welchem Anteil epitheloider Zellen ein Tumor als spindel-, epitheloid- oder gemischtzellig klassifiziert werden soll (26).

Bei Untersuchungen von Metastasen primärer Aderhautmelanome finden sich rein spindelzellige Tumoren eher selten. Meist wird der epitheloide oder gemischte Zelltyp, bestehend aus sowohl spindelzelligen als auch epitheloiden Zellen, gefunden (27).

Die Pigmentierung von Aderhautmelanomen ist sehr variabel. Sie reicht von stark pigmentierten bis hin zu amelanotischen Tumoren. Auch innerhalb ein und desselben Tumors kann die Pigmentierung sehr unterschiedlich sein (26).

Einen Hinweis auf die Neigung zur Metastasierung eines Aderhautmelanoms kann durch die Morphologie der pseudovaskulären beziehungsweise gefäßähnlichen Strukturen des Tumors gegeben sein. Besonders Gefäßnetzwerke und Schleifenbildung sind mit der Ausbildung von Metastasen assoziiert (28).

2.4 Genetik

2.4.1 Familiär gehäuftes Auftreten von Aderhautmelanomen

In der Literatur werden einige Familien mit gehäufterem Auftreten von Aderhautmelanomen beschrieben. Diese Fälle sind jedoch äußerst selten, an der Augenklinik Graz wurde beispielsweise erst ein Geschwisterpaar mit Aderhautmelanomen vorgestellt.

Die Frage, ob das Auftreten von Aderhautmelanomen bei mehreren Mitgliedern einer Familie rein zufällig bedingt ist oder eine genetische Prädisposition zugrunde liegt, ist Gegenstand aktueller Forschung. In einer Studie konnte eine familiäre, die Wahrscheinlichkeit des sporadischen Auftretens übertreffende Häufung von Aderhautmelanomen bei Verwandten ersten Grades gezeigt werden (29).

Auch gibt es Fallberichte von Familien mit vermehrtem Auftreten von Aderhautmelanomen und anderen malignen Tumoren, bei denen eine Mutation des Tumorsuppressors BAP1 gefunden wurde (30).

Trotzdem weisen einige Autoren auf die Möglichkeit eines rein zufälligen, von der genetischen Prädisposition unabhängigen Auftretens von Aderhautmelanomen bei mehreren Mitgliedern einer Familie hin (31).

2.4.2 Assoziation mit genetischen Syndromen

Ein gehäuftes Auftreten von Aderhautmelanomen bei Patientinnen und Patienten mit okulodermaler Melanozytose ist bekannt. Das Risiko für diese Bevölkerungsgruppe im Laufe des Lebens ein Aderhautmelanom zu entwickeln wird auf etwa 1:400 geschätzt. Zusätzlich wurde bei Aderhautmelanompatientinnen und -patienten mit kongenitaler okulodermaler Melanozytose kürzlich auch eine doppelt so hohe Neigung zur Metastasierung nachgewiesen. Folglich wird betroffenen Personen eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle hinsichtlich der Entwicklung von Aderhautmelanomen empfohlen (32-34).

Eine Assoziation von Aderhautmelanomen mit der Neurofibromatose Typ 1 sowie dem Li-Fraumeni-Syndrom wurde aufgrund einiger Fallberichte vermutet. Ein kausaler Zusammenhang ließ sich bislang allerdings nicht eindeutig zeigen (31, 35).

Das Auftreten dysplastischer Nävi gilt als Risikofaktor für Melanome der Haut. Auch für die Entstehung von Aderhautmelanomen ergab sich in mehreren Studien ein Zusammenhang mit deren vermehrten Auftreten (31, 36, 37).

2.4.3 Zytogenetik

In Aderhautmelanomen konnten einige Chromosomenveränderungen identifiziert werden, die in Zusammenhang mit der Prognose des Tumors stehen. Die wichtigsten bekannten Chromosomenveränderungen sind Monosomie 3, ein Zugewinn des langen Arms von Chromosom 8 (Trisomie 8q), weiters Veränderungen des kurzen oder langen Armes von Chromosom 6 und ein Verlust am kurzen Arm von Chromosom 1. Dabei stellen die wichtigsten Prädiktoren einer schlechten Prognose die Monosomie 3 und die Trisomie 8q dar (31, 38).

Die häufigste Chromosomenveränderung bei Aderhautmelanomen ist die Deletion von Chromosom 3 (Monosomie 3). Sie wird in etwa 50–61 % der Fälle beobachtet und ist relativ spezifisch für diesen Tumor (19, 24).

Die Monosomie 3 ist vergesellschaftet mit epitheloidem Zelltyp, großem Tumorbasisdurchmesser (LBD) und einer Beteiligung des Ziliarkörpers. Wesentlich für das heutige Verständnis von Aderhautmelanomen und der Entwicklung von Metastasen war die Publikation von Prescher (39), die den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Monosomie 3 im Tumorgewebe und dem erhöhten Auftreten von Metastasen zeigte. In weiterer Folge wurde wiederholt die Monosomie 3 als Prädiktor einer insgesamt schlechteren Prognose von Aderhautmelanomen identifiziert (24, 38, 39). Diese Beobachtungen legen nahe, dass ein für die Neigung zur Metastasenbildung verantwortlicher Genabschnitt auf der verbleibenden Kopie von Chromosom 3 durch den Verlust der zweiten Kopie des Chromosoms demaskiert wird. In einer Studie aus dem Jahr 2010 konnten Harbour et al. (40) eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens BAP1 (BRCA1-associated protein 1) an der Position 3p21 als Gemeinsamkeit bei Aderhautmelanomen mit Monosomie 3 finden.

Insgesamt wurde in dieser Studie in 84 % der mittels Gene Expression Profiling (GEP) als Klasse 2 (hohes Risiko der Metastasierung) eingestuft Tumoren eine Mutation von BAP1 gefunden. Im Gegenzug wies nur einer von 26 Klasse 1 (niedriges Risiko der Metastasierung) Tumoren eine BAP1 Mutation auf. Dieser Fall

wurde als Zwischenstadium interpretiert, in der der Tumor bereits eine BAP1 Mutation aufweist, jedoch noch nicht zur Klasse 2 fortgeschritten ist (40).

Um somatische von Keimbahnmutationen unterscheiden zu können, wurde die DNA aus den Tumoren mit BAP1-Mutation bei 22 Aderhautmelanompatientinnen und -patienten mit der normalen, aus peripheren Lymphozyten gewonnenen DNA dieser Personen verglichen. Dabei wurde keine Mutation von BAP1 in den Lymphozyten gefunden. Daraus schlossen die Autoren, dass es sich in diesen Fällen um somatische, auf den Tumor beschränkte Mutationen handelte, die nicht nur bei Patientinnen und Patienten mit einer familiären Inaktivierung von BAP1 im Rahmen einer Keimbahnmutation auftritt (40) (siehe Kapitel 2.4.1. Familiär gehäuftes Auftreten von Aderhautmelanomen S. 9).

In etwa 50 % der Fälle dürften Monosomie 3 und Trisomie 8q gemeinsam bei Aderhautmelanomen vorkommen, beide können jedoch auch jeweils getrennt voneinander auftreten (38). Die Trisomie 8q tritt wahrscheinlich eher im späteren Verlauf der Tumorentstehung auf, und ist mit einem größeren Tumorbasisdurchmesser vergesellschaftet. Auch die Trisomie 8q stellt einen Prädiktor für ein schlechteres Überleben von Patientinnen und Patienten dar (38, 41).

Veränderungen am Chromosom 6 können hingegen sowohl positiv, als auch negativ mit der Ausbildung von Metastasen zusammenhängen: Ein Zugewinn am kurzen Arm verbessert die Prognose. Dies liegt wohl auch am Zusammenhang mit dem Auftreten anderer prognostisch günstiger Faktoren wie spindelzelligem Zelltyp, oder seltenem gemeinsamen Auftreten mit der Monosomie 3. Im Gegensatz dazu führt ein Verlust am langen Arm zu einer gering schlechteren Prognose (31, 42, 43).

Ein Verlust am kurzen Arm von Chromosom 1 (1p36) ist ebenfalls mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Dabei gibt es Hinweise, dass bei Tumoren mit Monosomie 3 und zusätzlicher Deletion des kurzen Armes von Chromosom 1 das metastasenfreie Überleben verkürzt wird (44).

Anhand der Analyse der chromosomalen Veränderungen von Aderhautmelanomen wurden 2 Pathways der Tumorgenese postuliert. Der eine geht mit einem Zugewinn am kurzen Arm von Chromosom 6 und Disomie von Chromosom 3 einher, der andere weist eine Monosomie von Chromosom 3 auf. Letzterer zeigt eine

deutlich gesteigerte Neigung zur Ausbildung von Metastasen. Bei beiden Pathways kann es zusätzlich auch zu Veränderungen des langen Arms von Chromosom 8 kommen (19, 45).

Bei Aussagen über die Prognose aufgrund der genetischen Analyse von Aderhautmelanomen sollte jedoch beachtet werden, dass in den letzten Jahren vermehrt Hinweise auf die genetische Heterogenität dieser Tumoren gefunden wurden. Besonders was die prognostisch wichtigen Veränderungen von Chromosom 3 betrifft, scheint eine einzelne Probenentnahme nicht unbedingt repräsentativ für den gesamten Tumor zu sein (46).

Bei Aderhautmelanomen mit extraokularer Expansion scheint eine Biopsie derselben reizvoll, um so auf die prognostisch relevanten Chromosomenveränderungen des intraokularen Tumors zu schließen. Allerdings zeigten sich im Vergleich zwischen intra- und extraokulären Läsionen derselben Person teils erhebliche Unterschiede in den Chromosomenveränderungen. Auch wenn die extraokulare Tumormasse für eine Biopsie leichter zugänglich sein mag, kann daraus nicht automatisch auf die gleichen Chromosomenveränderungen in intraokularen Tumoran-teilen geschlossen werden (47).

Eine Zusammenfassung der häufigeren Chromosomenveränderungen mit der jeweiligen Häufigkeit des Auftretens bei Aderhautmelanomen findet sich in der Tabelle 1 (modifiziert nach Coupland et al.) (19).

Tabelle 1: Chromosomenaberrationen bei Aderhautmelanomen

nach Coupland et al. 2013 (19)

Chromosomenaberrationen bei Aderhautmelanomen	
<u>betroffenes Chromosom</u>	<u>Häufigkeit (%)</u>
Verlust 1 p	28–34
Zugewinn 1 q	24
Verlust 3	50–61
Zugewinn 6 p	28–54
Verlust 6 q	35–37
Verlust 8 p	17–28
Zugewinn 8 q	36–63

2.5 Radiotherapie von Aderhautmelanomen

2.5.1 Brachytherapie

Wie schon erwähnt (siehe Kapitel 1 Einleitung, S. 1), haben sich die Behandlungsoptionen von Aderhautmelanomen von der Enukleation hin zu einer Vielzahl augenerhaltender Therapien verlagert. Eine zentrale Rolle nimmt hierbei die Behandlung mittels operativ an der Bulbusaußenseite angebrachter, radioaktiver, episklärer Plaques ein (3).

Dabei ist aktuell eine Vielzahl von Radionukliden für die Brachytherapie erhältlich, die sich allesamt in Halbwertszeit, Strahlungsenergie und Dosisverteilung innerhalb des Auges unterscheiden. In Europa sind besonders Iod-125- sowie Ruthenium-106-Plaques, in den USA Iod-125- aber auch Paladium-103-Plaques in Verwendung. Bei Iod-125- und Paladium-103-Plaques wird Photonenstrahlung emittiert während bei Ruthenium-106 Betastrahlung für die Therapie genutzt wird (48).

Beim Anbringen der Plaques werden die Tumorgrenzen mithilfe transpupillärer beziehungsweise transokularer Beleuchtung auf der Sklera sichtbar gemacht und markiert. Die Kontrolle erfolgt mittels binokularer indirekter Ophthalmoskopie, sowie Eindellung des Bulbus während der Operation. Je nach verwendetem Radionuklid müssen unterschiedlich große Sicherheitsabstände über die Tumorgrenzen hinausgehend mitberücksichtigt werden (48).

Die generellen Empfehlungen der American Brachytherapy Society (ABS) für die Brachytherapie von Aderhautmelanomen sind in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt (48).

Tabelle 2: Empfehlungen der ABS

nach: The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma 2014 (48)

Aktuelle Empfehlungen der ABS
Die klinische Diagnose ist ausreichend für die Radiotherapie von Aderhautmelanomen. Eine histopathologische Verifizierung ist nicht notwendig. Kleine Melanome können nach Ermessen des behandelten Ophthalmologen behandelt werden.
American Joint Commission on Cancer (AJCC) T1, T2, T3 sowie T4 a-d klassifizierte Aderhautmelanome können, nach ausreichender Beratung und Aufklärung hinsichtlich Visuserhalt, Augenerhalt und lokaler Tumorkontrolle mittels Brachytherapie behandelt werden.
Patientinnen und Patienten mit peripapillären und subfovealen Melanomen, sowie exsudativer Amotio haben typischerweise schlechtere Ergebnisse bezüglich Visuserhalt und lokaler Tumorkontrolle und sollten dementsprechend beraten und aufgeklärt werden.
Tumoren mit T4e extraokularer Ausbreitung, zu großem Tumorbasisdurchmesser sowie blinde, schmerzhaftes Augen und Augen ohne Lichtempfinden sind nicht für die Behandlung mittels Brachytherapie geeignet.

Laut einer früheren Empfehlung der ABS kommen für eine Behandlung mittels episkleraler Plaques vor allem ansonsten gesunde, metastasenfreie Patientinnen und Patienten mit mittelgroßen Aderhautmelanomen (2,5–10 mm Höhe und längster Basisdurchmesser (LBD) kleiner als 16 mm) in Frage. In manchen Fällen können aber auch Patientinnen und Patienten mit großen Tumoren (mehr als 10 mm Höhe oder LBD größer als 16 mm) mittels Brachytherapie behandelt werden (49).

Für die Therapie mit Ruthenium-106-Plaques wird allerdings eine maximale Tumormhöhe von 6 mm angegeben (48).

Eine aktuelle Studie zur Iod-125-Brachytherapie an Patientinnen und Patienten mit überwiegend mittelgroßen Aderhautmelanomen zeigte ein progressionsfreies 5-beziehungsweise 10-Jahres-Überleben von 88 % respektive 83 % mit einer lokalen Tumorkontrollrate nach zehn Jahren von 94 %. Nach fünf Jahren waren 95 %, nach zehn Jahren 89 % der Patientinnen und Patienten frei von Metastasen (50).

Nebenwirkungen der Brachytherapie beinhalten, in Abhängigkeit von Lage und Größe des Tumors, Kataraktbildung, Strahlenretinopathie, Glaukome sowie Neuropathie des Sehnervs. Ein früher, reversibler Visusverlust ist oft auf die Ausbildung eines Makulaödems durch die Brachytherapie zurückzuführen (50).

Strahlenmakulopathie und Strahlenneuropathie durch die Brachytherapie bedürfen besonderer Aufmerksamkeit, da sie unbehandelt meist zu einem dauerhaft schlechten Visus führen (48).

2.5.2 Teletherapie

2.5.2.1 Gamma-Knife

Diese teletherapeutische Methode, die 1951 von Lars Leksell zur Behandlung intrakranieller Läsionen erstmals eingesetzt wurde, nutzt die Gammastrahlung zahlreicher Kobalt-60 Quellen (192 Kobalt-60 Quellen beim Gamma-Knife Perfexion, 201 bei Modell B und C) zur stereotaktischen Radiochirurgie. Die Behandlung erfordert die Zuhilfenahme eines chirurgisch an der Schädelkalotte fixierten Rahmens, um eine Immobilisierung und adäquate Behandlungsplanung zu gewährleisten. Diese erfolgt mittels einer spezialisierten Planungssoftware, basierend auf einer 3D-Rekonstruktion des Zielvolumens anhand der CT-beziehungsweise MRT-Bilder. Während der Behandlung wird der Kopf der Patientinnen und Patienten mithilfe des stereotaktischen Rahmens am Behandlungstisch fixiert. Die Bestrahlung erfolgt über die zahlreichen im Ziel konvergierenden Strahlungsquellen, wobei die Dauer der Behandlung von der Aktivität der Radioisotope sowie der Größe des Tumors abhängt (51).

In den letzten Jahren wurde die Anwendung des Gamma-Knife zur Behandlung von Aderhautmelanomen von mehreren Autoren als augenerhaltende Methode mit hoher lokaler Tumorkontrollrate – bei mit anderen Formen der Radiotherapie vergleichbarem Auftreten radiogener Nebenwirkungen – charakterisiert (52, 53). Bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate wurde diese Methode als der Enukleation gleichwertig beschrieben (54).

2.5.2.2 Protonentherapie

Die ersten Berichte mit hohen Fallzahlen über den Einsatz der Protonentherapie zur Behandlung verschiedener neurologischer Läsionen wurde von der Arbeitsgruppe am Harvard Cyclotron (Bragg Peak Proton Beam Radiosurgery Unit, Harvard Cyclotron Laboratory) in den 1980er Jahren veröffentlicht (55).

Gragoudas et al. (56) beschrieben die Protonentherapie als augenerhaltende Alternative zu Enukleation. Aufgrund der speziellen physikalischen Eigenschaften der Protonenstrahlung resultiert eine vorteilhafte Dosisverteilung mit niedriger Eintrittsdosis und sehr raschem Dosisabfall nach dem Dosismaximum („Bragg peak“).

Dadurch lässt sich theoretisch eine gewünscht hohe Dosis im Bereich eines Tumors, bei gleichzeitiger Schonung kritischer Strukturen in der Umgebung erreichen (57, 58).

In der Regel erfolgt die Bestrahlung fraktioniert über mehrere Tage, unter Verwendung einer individuell angepassten Gesichtsmaske zur Immobilisierung des Kopfes. Um eine konstante Augenposition zu gewährleisten wird meist ein von Patientinnen und Patienten zu fixierender visueller Reiz verwendet. Auch hier wird in die Bestrahlungsplanung größtenteils ein Sicherheitsabstand um die Tumorgrenzen von etwa 2–2,5 mm mit einbezogen (58).

Generell werden bei der Behandlung von Aderhautmelanomen mittels Protonenstrahlung hohe Tumorkontrollraten erzielt. In einer britischen Studie wurde nach Protonenbestrahlung ein kumulatives Risiko für das Auftreten eines lokalen Therapieversagens innerhalb von fünf Jahren von 3,5 % festgestellt. Das Risiko einer sekundären Eukleation im gleichen Zeitraum betrug 9,4 %. Die Gründe für eine sekundäre Eukleation waren dabei vor allem Neovaskularisationsglaukome und lokales Tumorwachstum. Bei etwa 60 % der Patientinnen und Patienten konnte innerhalb von fünf Jahren nach der Behandlung ein Visus von 0,1 oder besser erhalten werden (59).

Andere Autoren berichten für lokal fortgeschrittene, ungünstig gelegene Aderhautmelanome eine lokale Tumorkontrollrate von etwa 93 % innerhalb von fünf Jahren nach der Protonentherapie (60).

In Berlin wird die Protonentherapie seit 1998 zur Behandlung von Aderhautmelanomen angewandt. Dabei wurde eine lokale Tumorkontrolle von 95,5 % nach drei Jahren bei median 18,4 Monaten Follow-Up erreicht. Ein Augenerhalt war nach drei Jahren bei 87,5 % der Patientinnen und Patienten möglich. (61) Die Ergebnisse der anderen europäischen Protonenzentren (Clatterbridge, Paris/Orsay, Nizza, Villingen) sind vergleichbar (58, 59, 62-64).

Als Nebenwirkungen der Protonentherapie werden Katarakt, Vaskulopathie, Neuropathie, Makulaödem, Netzhautablösung, Ischämie der Retina, Rubeosis iridis sowie Neovaskularisationsglaukom beschrieben. Letztere sind auch für die meisten der sekundären Eukleationen verantwortlich (11, 58). Bei Bestrahlung des Augenlides kann es zu Narbenbildung, Verlust der Wimpern sowie Plattenepithel-

Metaplasie der tarsalen Konjunktiva kommen. Bestrahlung der Tränendrüsen kann zu deren Atrophie und darauffolgender Keratokonjunktivitis sicca führen (58).

Die Anwendung von Protonenstrahlung zur Behandlung von Tumoren ist – ob der aufwändigen Technik – weltweit allerdings nur in einigen Zentren, in Österreich derzeit noch überhaupt nicht verfügbar.

2.5.2.3 Linearbeschleuniger (LINAC)

Linearbeschleuniger (linear accelerator, LINAC) erzeugen elektromagnetische Strahlung unter Nutzung der Bremsstrahlung von Elektronen. Ausgehend von einer Kathodenstrahlröhre werden Elektronen stark beschleunigt und anschließend in einem Medium hoher atomarer Dichte, für gewöhnlich Wolfram, abgebremst. Die dabei entstehenden Photonen können zu einem Strahl gebündelt und für die Radiotherapie genutzt werden (51).

Die relativ weite Verbreitung von LINAC-Systemen führte zu Untersuchungen hinsichtlich der Eignung dieser Geräte für die einzeitige stereotaktische Radiochirurgie beziehungsweise fraktionierte Radiotherapie. Die Weiterentwicklung der LINAC-Systeme in der Strahlentherapie umfasste die Einbeziehung verbesserter stereotaktischer Positionierungssysteme und die Entwicklung hochauflösender Multileaf-Kollimatoren, die eine präzise Formung des Strahls ermöglichen. In der stereotaktischen LINAC-Radiochirurgie kranieller Läsionen kommen für gewöhnlich invasive Rahmensysteme zur Fixierung und Immobilisation zum Einsatz. Für die extrakranielle Anwendung wurden Ganzkörper-Stereotaxierahmen entwickelt (65).

Auch bei der LINAC-Therapie von Aderhautmelanomen spielt die Ruhigstellung des Kopfes eine wichtige Rolle, um eine präzise Bestrahlung des Tumors unter Schonung umliegender Strukturen gewährleisten zu können. Dabei kann, wenn die Behandlung ähnlich der Gamma-Knife-Methode als einzeitige Bestrahlung erfolgen soll (Radiochirurgie), ein chirurgisch platzierter Rahmen genutzt werden. Bei einer fraktionierten, über mehrere Tage verlaufenden Behandlung kommen eher nichtinvasive Rahmen oder für die LINAC-Therapie geeignete, individuell angepasste Maskensysteme zum Einsatz. Um eine stabile Augenposition zu gewährleisten, kann eine chirurgische Fixierung des Bulbus mit transkonjunktivalen Näh-

ten erfolgen oder auf Systeme mit zu fixierenden Lichtquellen und Videoüberwachung der Augenposition zurückgegriffen werden (7, 8, 66, 67).

Die verwendete Dosis bei fraktionierter LINAC-Radiotherapie ist je nach Zentrum unterschiedlich. Dieckmann et al. (67) berichten etwa von 60, respektive 70 Gy Gesamtdosis an der 80 % Isodose, Muller et al. (66) von 50 Gy, in beiden Fällen verteilt auf fünf Einzeldosen.

Für die fraktionierte LINAC-Radiotherapie werden Tumorkontrollraten beziehungsweise fehlende Progression von bis zu 100 % bei zweijährigem Follow-Up berichtet, wobei die Progression der Krankheit hier als Tumorwachstum von 25 % und mehr definiert wurde (66).

Dieckmann et al. (67) geben eine Tumorkontrollrate, definiert als stabile, oder kontinuierlich schrumpfende Tumormasse, von 98 % bei median zwanzig Monaten Follow-Up an.

In einer kanadischen Studie wurde die Behandlung mit 60 Gy Gesamtdosis, verteilt über zehn Sitzungen durchgeführt. Dabei wurden lokale Tumorkontrollraten von 92 % nach zwei Jahren und 85 % nach fünf Jahren erzielt (7).

Bei einzeitiger LINAC-Radiochirurgie berichten Furdova et al. (8) von therapeutischen Dosen von 35–38 Gy an der 95 % Isodose, mit Mindestdosen von 35–38 Gy an den Tumorrändern sowie Maximaldosen von 37–60 Gy. In dieser Studie konnte nach zweijährigem Follow-Up bei 75 % der als klein definierten Tumoren (4–5 mm Höhe) Größenabnahmen festgestellt werden. Größenzunahme wurde bei diesen Tumoren zwei Jahre nach der Behandlung bei keiner der Patientinnen oder Patienten beobachtet. Bei mittelgroßen Tumoren (Höhe kleiner als 8 mm) ergab sich nach zwei Jahren bei 27 % eine Größenabnahme während sich in diesem Zeitraum bei großen Tumoren (mehr als 8 mm Höhe) keine Verkleinerung feststellen ließ (8).

Nebenwirkungen der LINAC-Radiotherapie beinhalten eine Beeinträchtigung des Sehvermögens, das (reversible) Auftreten, beziehungsweise die Zunahme einer vorbestehenden Netzhautablösung, Retinopathie, Neuropathie des Sehnervs, Katarakte, Verlust der Wimpern, Konjunktivitis, Korneaepitheldefekte sowie trockenes Auge (66, 67).

2.5.2.3.1 Novalis Tx™ LINAC

Der von Varian® in Zusammenarbeit mit BrainLab® entwickelte Novalis Tx™ steht an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie der Medizinischen Universität Graz seit dem Jahr 2011 auch für die Radiotherapie von Aderhautmelanomen zur Verfügung. Aufgrund seiner technischen Eigenschaften ist das System besonders für die Verabreichung hoher Dosen an kleinen Tumervolumina in einer einmaligen Sitzung geeignet.

Der 6 MV-LINAC verfügt zur Formung des Therapiestrahls über einen Multileaf-Kollimator mit hoher Auflösung (120 Metalllamellen die im interessierenden Bereich eine Breite von 2,5 mm aufweisen) zur präzisen Formung des Strahls. Der automatische Bestrahlungstisch erlaubt translatorische Anpassungen im Submillimeterbereich sowie die Rotation um drei Achsen. An integrierter Bildgebung steht das sogenannte OBI-System (On-Board-Imager-System), bestehend aus Röntgenröhre mit dazugehörigem Detektor, zur Verfügung. Damit kann eine unmittelbar vor der Bestrahlung angefertigte Röntgenaufnahme mit Bildern aus dem Planungssystem verglichen werden und die Positionierung der Patientinnen und Patienten exakt erfolgen. Es ist mit diesem System auch möglich, eine Cone-Beam-Computertomographie (CBCT) zu erstellen und dadurch einen kompletten 3D-Datensatz der Zielregion zu erhalten (68).

Zusätzlich ist das „ExacTrac“-System, bestehend aus zwei im Boden installierten Röntgenröhren mit dazugehörigen Detektoren an der Decke, verfügbar, welches eine noch genauere Positionierung im Submillimeterbereich ermöglicht (68).

Die Möglichkeiten der Bildgebung erlauben die Kontrolle der Lage beweglicher Risikoorgane sowie eine Anpassung an die Atemexkursionen der Patientinnen und Patienten (Gating), was besonders bei Anwendungen im Bereich von Thorax und Abdomen entscheidend ist (69).



Abbildung 1: LINAC Novalis Tx™

(mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radioonkologie-Strahlentherapie Graz)

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Eine retrospektive Datenanalyse der Krankenakten von 26 Patientinnen und Patienten, die zwischen 01.01.2011 und 01.12.2013 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radiationkologie des LKH Universitätsklinikums Graz wegen eines Aderhautmelanoms mit einzeitiger stereotaktischer LINAC-Radiochirurgie behandelt wurden, wurde durchgeführt. Fünf Patientinnen und Patienten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da entweder keine Follow-Up Daten verfügbar waren ($n = 1$), oder sie zuvor bereits andere augenerhaltende Therapien des Aderhautmelanoms erhalten hatten ($n = 4$).

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Krankenakten aus den Archiven der Universitäts-Augenklinik des LKH Graz sowie des elektronischen Dokumentationssystems EyeMED (Univ.-Augenklinik Graz; Datenbank: Filemaker® Version 11, Filemaker Inc.). Zudem wurden mithilfe der iPlan RT® 4.5 Software (Brainlab München, Deutschland) die zugehörigen Bestrahlungspläne ausgewertet. Dabei wurde mit der iPlan® Software eigens für diese Arbeit, zur Erstellung von Dosis-Volumen-Histogrammen, Risikostrukturen des Auges (Makula, Papille, Sehnerv, Linse, Ziliarkörper) eingezeichnet. Dies erfolgte nach, im Rahmen der Diplomarbeit erarbeiteten und im Kapitel „Konturierung von Risikoorganen“ beschriebenen, Richtlinien (siehe Kapitel 3.6 Konturierung von Risikoorganen, S. 29). Die dabei erfassten Daten wurden in Case-Report-Forms dokumentiert.

Die Auswertung und Darstellung der erhobenen Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik, für die Hauptzielgröße „Tumorkontrollrate“ sowie für den Visusverlauf wurden Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Schätzer) durchgeführt. Dabei wurde, da der tatsächliche Visusverlust im Zeitraum zwischen dem letzten dokumentierten besseren Visus und dem erstmalig dokumentierten schlechteren Visus stattfand, der zeitliche Mittelpunkt (midpoint-estimator) zwischen diesen beiden Ereignissen zur Berechnung des Kaplan-Meier-Schätzers für den Visusverlauf herangezogen.

Für die Durchführung der Studie wurde das Einverständnis der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt (IRB00002556).

3.2 Patientinnen und Patienten

Bei der Erstvorstellung erhielten die Patientinnen und Patienten eine vollständige ophthalmologische Untersuchung an der Universitäts-Augenklinik Graz (Bestimmung der Sehschärfe, Spaltlampenuntersuchung, indirekte Ophthalmoskopie), Fundusfotografien wurden angefertigt. Zusätzlich wurde bei allen Patientinnen und Patienten die Tumorgröße mit standardisierter A- und B-Scan Sonographie gemessen. Wenn notwendig, wurden optische Kohärenztomographie sowie Fluorescein- und Indocyaningrün-Angiographien durchgeführt. Demografischen Daten und bestehende ophthalmologische und systemische Erkrankungen wurden erhoben und in Case-Report-Forms dokumentiert.

Es fand keine randomisierte Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu einer Therapie statt. Die Wahl der Behandlungsmethode wurde, nach detaillierter Aufklärung, unter Berücksichtigung des Patientinnen- und Patientenwunsches getroffen.

Dabei wurde die LINAC-Radiochirurgie besonders jenen Patientinnen und Patienten angeboten, die eine augenerhaltende Therapie wünschten beziehungsweise eine Enukleation ablehnten, für die jedoch andere augenerhaltende Therapieoptionen, entweder aufgrund der fortgeschrittenen lokalen Tumorausbreitung, der ungünstigen Lage (Nähe zu kritischen Strukturen, insbesondere Makula und Papille) oder des Allgemeinzustandes nicht zur Verfügung standen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden sämtliche Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines Tumorrezidives eine LINAC-Behandlung erhalten hatten, obwohl initial bereits eine andere augenerhaltende Therapie durchgeführt worden war (n = 4), des Weiteren alle Patientinnen und Patienten die zu keiner Follow-Up-Untersuchung erschienen waren (n = 1).

Die Follow-Up-Untersuchungen erfolgten generell einen Monat nach der Behandlung, dann, für die ersten zwei Jahre, alle drei Monate und bis zu fünf Jahre nach der Behandlung alle sechs Monate.

3.3 Erhobene Parameter

Für die vorliegende Studie erhobene und ausgewertete demographische Variablen umfassten das Patientinnen- und Patientenalter (Jahre), Geschlecht (männlich oder weiblich) sowie systemische Erkrankungen (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Koronare Herzkrankheit und andere Krebsarten).

Den ophthalmologischen Status betreffende Variablen waren der bestkorrigierte Visus des betroffenen und nichtbetroffenen Auges nach Snellen (20/20, 20/25, 20/30, 20/40, 20/50, 20/60, 20/80, 20/100, 20/125, 20/160, 20/200, 20/400, beziehungsweise 1,0, 0,8, 0,67, 0,5, 0,4, 0,33, 0,25, 0,2, 0,16, 0,1, 0,05, Fingerzählen, Handbewegungen, Lichtempfinden, kein Lichtempfinden) sowie zusätzliche Erkrankungen des betroffenen Auges (Katarakt, Amotio retinae, Glaukom, altersabhängige Makuladegeneration, diabetische Retinopathie, Pseudo-/Aphakie, Amblyopie).

Die Tumoreigenschaften wurden durch die Variablen Höhe (Millimeter, gemessen mit standardisierter Sonographie), längster Tumorbasisdurchmesser (Millimeter, gemessen in der Sonographie und indirekter Ophthalmoskopie), geringster Abstand des posterioren Tumorrandes zu Papille und Fovea (Millimeter, gemessen mit binokularer indirekter Ophthalmoskopie), Fundusfotografie und Fluorescein-/Indocyaningrün-Angiographie), koronare Position des Tumors (temporal, median, nasal), sagittale Position des Tumors (superior, horizontal inferior), die Tumorform (kuppelförmig, pilzförmig, plateauförmig) und die Pigmentierung des Tumors (melanotisch, amelanotisch).

Zusätzlich wurde der Zeitpunkt (Datum) auftretender Komplikationen (verstärkte Linsentrübung, Rubeosis, Glaukom, verstärkte Amotio retinae, Retinopathie, Makulopathie, Neuropathie, Tumorvaskulopathie, Glaskörperblutung), der Zeitpunkt (Datum) etwaiger zusätzlicher Behandlungen (Biopsie, transpupilläre Thermothe-

rapie bei Tumorprogress, transpupilläre Thermotherapie bei Exsudation, Photokoagulation, intravitreale Anti-VEGF-Applikation, intravitreale Steroidapplikation) sowie der Zeitpunkt (Datum) der Erstdiagnose einer möglicherweise auftretenden Tumorprogression.

An Bestrahlungsspezifischen Parametern wurde der Zeitpunkt (Datum) der Bestrahlung, die Größe des CTV (clinical target volume) und PTV (planning target volume, in cm^3), die Minimal- und Maximaldosis im PTV und CTV (Gy, %) sowie die minimale 95 % des PTV und CTV erfassende Isodose (Gy, %) aus den Behandlungsplänen erhoben.

Zur Darstellung der Strahlenbelastung in definierten Risikostrukturen des Auges (Linse, Ziliarkörper, Makula, Papille, Sehnerv) wurde der Anteil des Volumens (%), der von mindestens 90 % beziehungsweise 50 % der Maximaldosis (37,5 Gy) betroffen war, aus Dosis-Volumen-Histogrammen ausgelesen. Für den Sehnerv des betroffenen Auges wurde die Länge (cm), die von 90 % beziehungsweise 50 % der Maximaldosis betroffen war, herangezogen.

3.4 Behandlungsablauf

Zur Durchführung der LINAC-Behandlung wurde ein stereotaktischer Rahmen unter Lokalanästhesie chirurgisch an der Schädelkalotte befestigt. Dieser dient der Behandlungsplanung und Ruhigstellung des Kopfes während der Behandlung. Die Immobilisation des Augenbulbus erfolgte durch das Setzen von vier transkonjunktivalen Nähten zur Anschlingung der vier geraden Augenmuskeln und Fixierung an den stereotaktischen Rahmen.

Die Bestrahlung erfolgte am Institut für Strahlentherapie-Radioonkologie mittels Novalis Tx™ LINAC in einer einzelnen Sitzung.

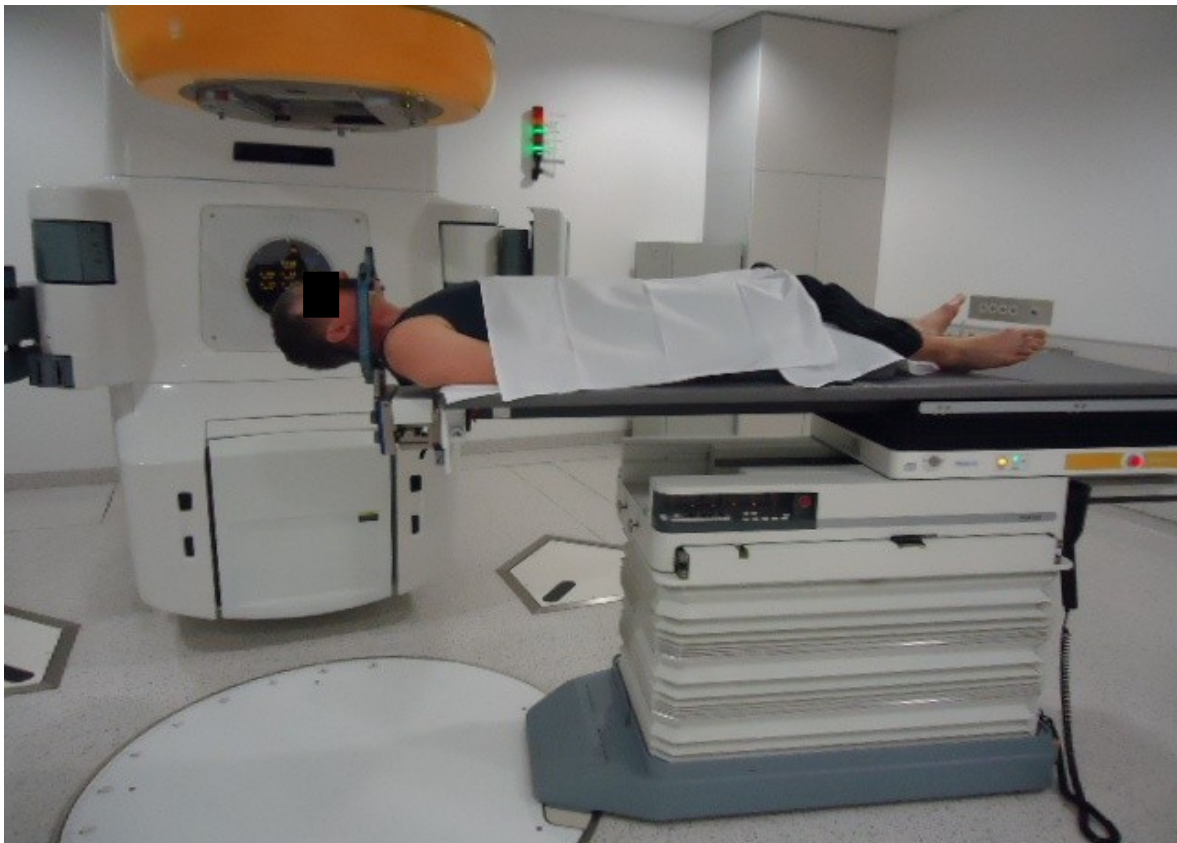


Abbildung 2: LINAC-Radiochirurgie

(mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radioonkologie-Strahlentherapie Graz)

3.5 Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung erfolgte am Institut für Strahlentherapie-Radioonkologie der Medizinischen Universität Graz in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Augenklinik. Dazu wurden CT-Aufnahmen mit bereits chirurgisch platziertem Stereotaxierahmen und Kernspintomographien des Schädels angefertigt.

Durch diagonal gespannte Drahtmarkierungen am stereotaktischen Rahmen, die je nach Höhe der jeweiligen CT-Axialschnitte in unterschiedlicher Position angeschnitten werden, ist eine eindeutige räumliche Zuordnung möglich. Eine Fusionierung des betroffenen Bulbus in den CT- und MRT-Bildern wurde durchgeführt.

Bei der Planung wurde ein Sicherheitsabstand von 1 mm um den eingezeichneten Tumor für das PTV eingehalten. Für das PTV wurde eine Ummantelung durch die 80 % Isodose (30 Gy), bei einer Maximaldosis von 37,5 Gy geplant. Ausgenommen davon ist ein Tumor im vorderen Augensegment mit einer Randdosis von 22,1 Gy, Maximaldosis 31,4 Gy.

Die verschriebene Strahlungs-dosis wurde in einer einzelnen Sitzung mit neun „Dynamic Arcs“ durchgeführt.

3.6 Konturierung von Risikoorganen

Um Dosis-Volums-Histogramme erstellen zu können, wurden mithilfe der iPlan RT Dose® 4.5. Software eigens für diese Arbeit Linse, Ziliarkörper, Sehnervenpapille, Sehnerv und Makula lutea des bestrahlten Auges in den CT- und MRT-Bildern eingezeichnet¹

Ziel war es auch, im Rahmen dieser Diplomarbeit eine möglichst standardisierte Methode der Konturierung von Risikoorganen für die LINAC-Radiochirurgie zu entwickeln, die auch in zukünftigen Arbeiten bei der Auswertung der Dosisverteilung eingesetzt werden kann. Da die betroffenen Bulbi in den MRT-Bildern im Zuge der Behandlungsplanung mit den CT-Bildern abgeglichen wurden, konnten die so in Bezug auf Ausmaß und Lokalisation übereinstimmenden intraokularen Strukturen in den MRT-Bildern konturiert werden. Der Sehnervenverlauf innerhalb der Orbita wurde anhand der CT-Bilder eingezeichnet.

Der Sehnerv wurde im CT entlang seines Verlaufs durch die Orbita mit einer Dicke von 3–4 mm in zumindest vier bis maximal fünf Schichten (bei einer Schichtdicke von 1 mm) von seinem Austritt aus dem Bulbus, bis zum Eintritt in den Canalis opticus konturiert.

Die Papille wurde in den MRT-Bildern in drei übereinanderliegenden Schichten, in welchen der Austritt des Sehnervs aus dem Bulbus am besten dargestellt und idealerweise die Papillenexkavation als ein dezentes Grübchen an der Bulbusinnenwand zu erkennen ist, eingezeichnet. Die Papille wurde damit, limitiert durch die vorgegebene Schichtdicke und begrenzten Größeneinstellungen der Zeichenwerkzeuge bei allen Patientinnen und Patienten, als eine Struktur mit einer Breite von 1,5 mm einer Höhe von 2 mm und einer Dicke von 1 mm innerhalb der Bulbuswand eingezeichnet.

Die Makula hat einen Durchmesser von 5–6 mm, mit einem Zentrum, das 4 mm temporal und 0,8 mm inferior des Papillenzentrums liegt. In der MRT wurde daher in der untersten Schicht, in welcher die Papille eingezeichnet war, von deren Zentrum 4 mm nach temporal gemessen, um dort das Zentrum der Makula zu definie-

¹ Konturierung der Risikoorgane: Michael Sommer nach Einschulung durch Dr. Werner Wackernagel und Dipl.-Ing. Dr. Peter Winkler

ren. Davon ausgehend wurde mit einer Stärke von einem Millimeter in dieser Schicht und in den beiden darüber- und darunterliegenden Schichten eine scheibenförmige Struktur mit einem horizontalen Durchmesser von 5 mm als Repräsentation der Makula konstruiert (70).

Als Risikoorgane im anterioren Augensegment wurden Linse und Ziliarkörper definiert (11). Die Linse ist in der MRT leicht erkennbar und damit meist ohne Beachtung besonderer Vorgaben einzuzeichnen. Beidseits davon ist der Ziliarkörper zu erkennen und kann mit der iPlan® Software durch Markieren in allen Schichten zu einem dreidimensionalen, ringförmigen Objekt zusammengesetzt werden.

Die an den eingezeichneten Strukturen angefallenen Bestrahlungsdosen wurden den von der Software berechneten Dosis-Volumen-Histogrammen entnommen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientinnen und Patienten

Von insgesamt 26 Patientinnen und Patienten, die im Untersuchungszeitraum eine radiochirurgische Behandlung mittels LINAC erhielten, wurden fünf von der Studie ausgeschlossen, da sie zuvor bereits eine andere augenerhaltende Therapie des Aderhautmelanoms erhalten ($n = 4$) oder für Follow-Up Untersuchungen nicht zur Verfügung gestanden hatten ($n = 1$). Die demographischen Daten der Patientinnen und Patienten finden sich in Tabelle 3.

Das Follow-Up wurde als Zeit vom Tag der LINAC-Behandlung bis zum aktuellsten Kontrolltermin in der Ambulanz der Universitäts-Augenklinik Graz definiert. Das mediane Follow-Up betrug in der Studie 14 Monate (Spannweite: 0,1–23). Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde keine/r für das Follow-Up verloren.

Tabelle 3 :Patientinnen und Patienten

(SD = Standardabweichung)

		Patientinnen u. Patienten
		Anzahl, n (%)
Gesamtanzahl		21
Geschlecht	männlich	11 (52)
	weiblich	10 (48)
		Mittelwert \pm SD (Spannweite)
Alter, Jahre	Gesamt	63 \pm 12,7 (38–84)
	Männer	65 \pm 12,8 (51–84)
	Frauen	61 \pm 12,9 (38–77)

Im Rahmen der augenärztlichen Untersuchung bei der Erstvorstellung in der Ambulanz der Universitäts-Augenklinik gefundene, zusätzliche Pathologien des vom Aderhautmelanom betroffenen Auges wurden dokumentiert und sind in Tabelle 4 zusammengefasst dargestellt:

Tabelle 4: Begleitende Veränderungen des erkrankten Auges

(AMD = altersbedingte Makuladegeneration)

Begleitende Veränderungen des erkrankten Auges	
	<u>Anzahl, n (%)</u>
Netzhautablösung	14 (67)
Katarakt	11 (52)
Pseudo-/Aphakie	2 (10)
Glaukom	0 (0)
AMD	0 (0)
Diabetische Retinopathie	1 (5)
Amblyopie	0 (0)

Zusätzlich wurden bekannte Systemerkrankungen der Patientinnen und Patienten erhoben: Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Koronare Herzkrankheit sowie Malignome der Brust, der Lunge und des Knochenmarks wurden im Patientinnen- und Patientenkollektiv gefunden.

Die bei den Patientinnen und Patienten erhobenen Systemerkrankungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst:

Tabelle 5: Systemische Erkrankungen

Systemische Erkrankungen	
	<u>Anzahl, n (%)</u>
Diabetes mellitus	1 (5)
Arterieller Hypertonus	3 (14)
Koronare Herzkrankheit	2 (10)
Andere Malignome	3 (14)

4.2 Tumoreigenschaften

Die Abmessungen der Tumoren, die Häufigkeit der jeweiligen morphologischen Ausprägung und Pigmentierung im Patientinnen- und Patientenkollektiv sowie die räumliche Nähe zu Papille und/oder Fovea sind in Tabelle 6 dargestellt:

Tabelle 6: Tumoreigenschaften

(SD = Standardabweichung, DD = Disc Diameter = 1,6 mm)

Tumoreigenschaften		Mittelwert \pm SD (Spannweite)
Höhe, mm		5,71 \pm 2,37 (2,7–10,7)
LBD, mm		12,07 \pm 2,74 (7,3–15,8)
Abstand zu Papille, mm		2,20 \pm 1,72 (0–5,8)
Abstand zu Fovea, mm		1,83 \pm 1,61 (0–5,1)
Tumorabstand zu Papille oder Fovea		n (%)
	< 1 DD	14 (67)
	1–2 DD	7 (33)
	>2 DD	0 (0)
Morphologie		n (%)
	kuppelförmig	15 (71)
	pilzförmig	4 (19)
	plateauförmig	2 (10)
Pigmentierung		n (%)
	melanotisch	18 (86)
	amelanotisch	3 (14)

Eine vergleichende Darstellung des Abstandes der posterioren Tumorgrenzen zu Fovea und Papille findet sich in Abbildung 3.

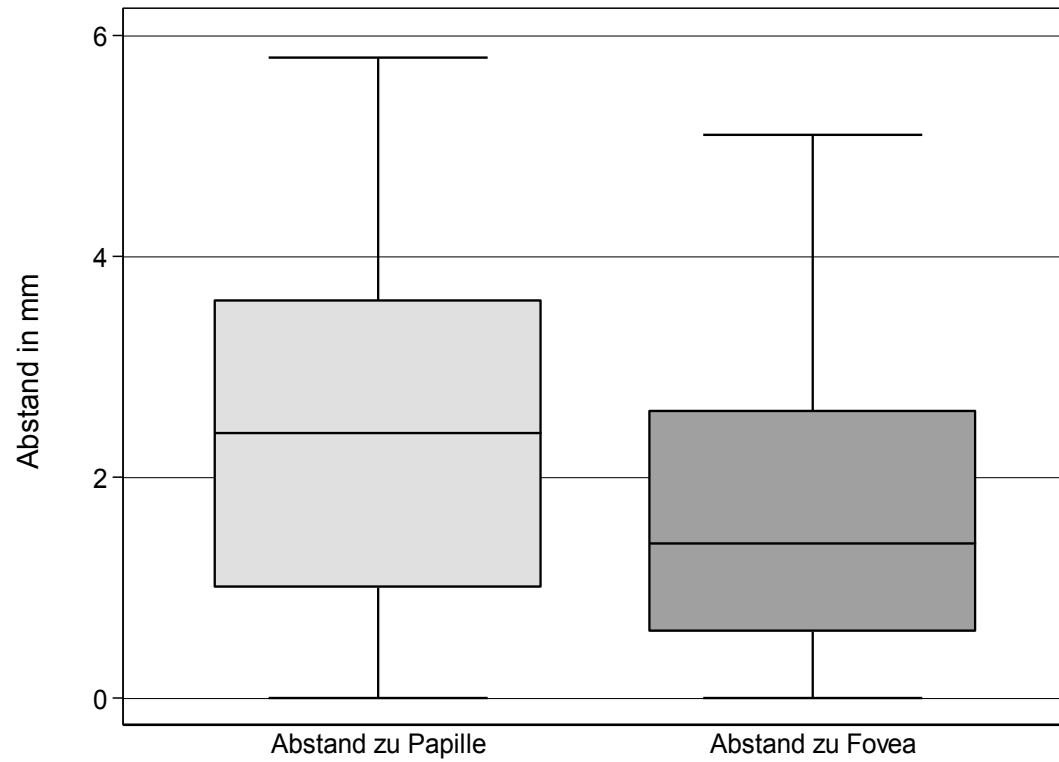


Abbildung 3: Tumorabstand zu Papille/Fovea
(Boxplot)

4.3 Tumorkontrolle und Nebenwirkungen

Im Untersuchungszeitraum kam es bei zwei (9,5 %) Patientinnen/Patienten zu einem Tumorrezidiv. Die mittels Kaplan-Meier-Schätzer errechnete Tumorkontrollrate lag nach 12 Monaten bei 100 %, nach 18 Monaten bei 90,9 % (CI 95%: 50,8-98,7 %) und nach 24 Monaten bei 77,9 % (CI 95 %: 35,4-94,2 %).

In Abbildung 4 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Verlauf der Tumorkontrollrate, bezogen auf die Zeit nach der Behandlung in Monaten dargestellt.

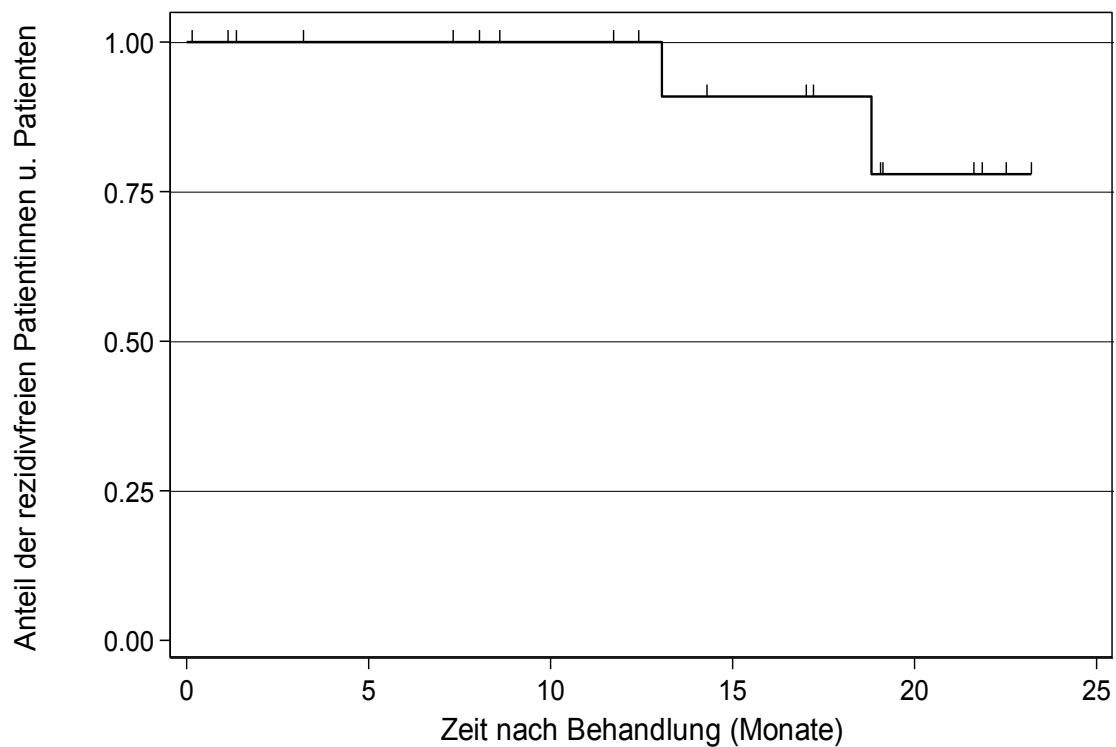


Abbildung 4: Lokale Tumorkontrolle über die Zeit nach der Behandlung
(zensierte Beobachtungen auf der Kurve markiert)

Bei den regelmäßigen Kontrollterminen an der Universitäts-Augenklinik wurden laufend Nebenwirkungen dokumentiert, die als Folge der Radiotherapie auftreten können. Am häufigsten wurden in dieser Studie eine Ausdehnung der Netzhautablösung sowie Strahlenretinopathie beobachtet.

Die im Rahmen der Kontrolltermine dokumentierten Nebenwirkungen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	
	<u>Anzahl, n (%)</u>
Linsentrübung	4 (19)
Glaukom	1 (5)
Rubeosis	2 (10)
Netzhautablösung-Zunahme	5 (24)
Makulopathie	1 (5)
Retinopathie	5 (24)
Neuropathie	2 (10)
Tumervaskulopathie	3 (14)
Glaskörperblutung	4 (19)

4.4 Zusätzliche Behandlungen

Im Rahmen der Diagnosesicherung wurde bei fünf Patientinnen und Patienten eine Biopsie des Aderhautmelanoms durchgeführt. In weiterer Folge wurden zur Optimierung des Therapieerfolges und der Beherrschung von Nebenwirkungen der Bestrahlung ergänzende Behandlungen durchgeführt. Diese umfassen Photo-koagulation der Netzhaut, intravitreale Applikation von Steroiden und Anti-VEGF-Antikörpern, photodynamische Therapie sowie transpupilläre Thermotherapie bei Exsudation beziehungsweise bei Größenzunahme des Tumors. Die absolute und relative Häufigkeit dieser Anwendungen im Patientinnen- und Patientenkollektiv sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Ergänzende Behandlungen nach Strahlentherapie

(IVOM = intravitreale operative Medikamenteneingabe, TTT = Transpupilläre Thermotherapie, VEGF= Vascular Endothelial Growth Factor)

Ergänzende Behandlungen	
	<u>Anzahl, n (%)</u>
TTT Tumorprogredienz	1 (5)
TTT Exsudation	6 (29)
Retinale Photokoagulation	5 (24)
Anti-VEGF-IVOM	4 (19)
Steroid-IVOM	3 (14)
Photodynamische Therapie	1 (5)

4.5 Visus

Bei jeder Vorstellung in der Ambulanz der Grazer Universitäts-Augenklinik wurde der beste korrigierte Visus der Patientinnen und Patienten erhoben. In Abbildung 5 ist die Sehschärfe des betroffenen Auges zum Zeitpunkt der Diagnose des Aderhautmelanoms jener beim letzten Kontrolltermin, nach erfolgter Bestrahlung, bei individuell unterschiedlich langem Follow-Up, gegenübergestellt:

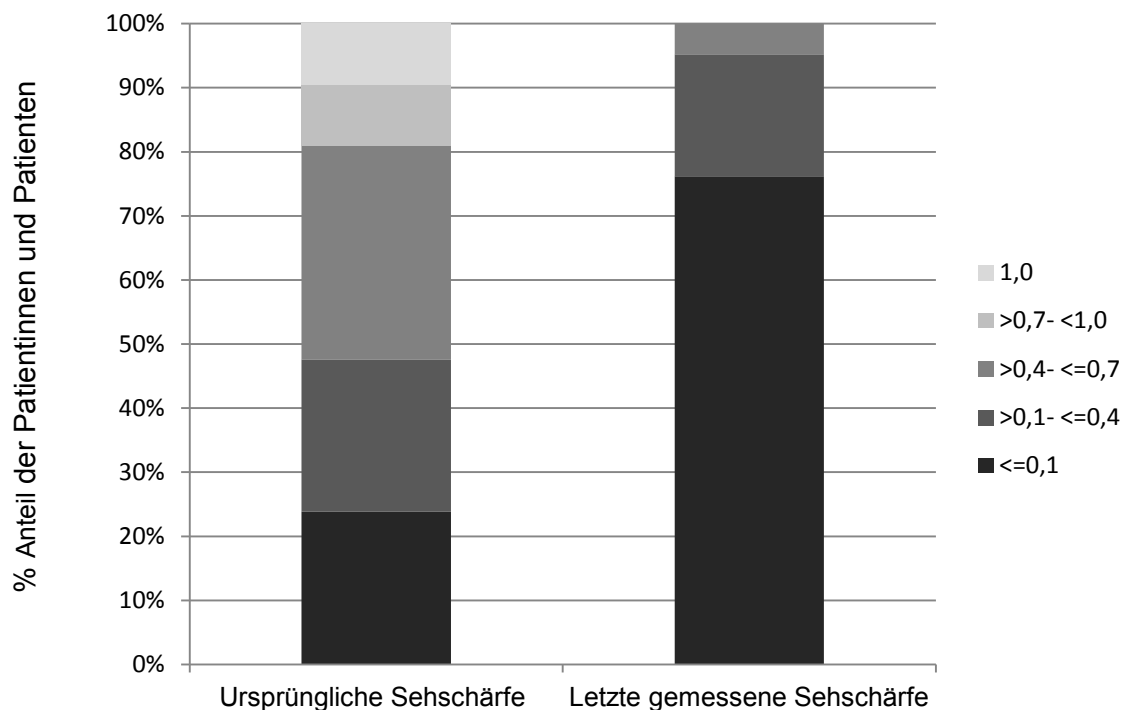


Abbildung 5: Visusvergleich

(Stacked Bar Chart)

Zum Zeitpunkt der Diagnose erreichten 10 % der Patientinnen und Patienten einen besten korrigierten Visus von 1,0 am betroffenen Auge, 24 % hatten einen Visus von 0,1 oder schlechter. Beim letzten Kontrolltermin wurde von keiner Patientin und keinem Patienten eine Sehschärfe von 1,0 erreicht. Bei 71 % wurde ein Visus schlechter als 0,1 gemessen. Insgesamt 19 % der Patientinnen und Patienten konnten Handbewegungen wahrnehmen. In einem Fall kam es zum kompletten Verlust der Lichtempfindlichkeit. Der beste gemessene Visus beim letzten Kontrolltermin war 0,5.

Eine detaillierte Darstellung der letzten gemessenen Sehschärfe nach der Bestrahlung findet sich in Tabelle 9:

Tabelle 9: Sehschärfe nach Bestrahlung

Sehschärfe nach Bestrahlung	
	<u>Anzahl, n (%)</u>
≥0,1	6 (29)
0,05-<0,1	8 (38)
Finger zählen	1 (5)
Handbewegung	4 (19)
Lichtempfinden	1 (5)
kein Lichtempfinden	1 (5)

Die Wahrscheinlichkeit für den Erhalt eines Sehvermögens von initial 0,1 oder besser betrug ein Jahr nach der Behandlung 26 % (CI 95 %: 6,3-51,8 %; Kaplan-Meier-Methode, siehe Abbildung 6). Da der genaue Zeitpunkt des Visusverlustes im Intervall zwischen zwei augenärztlichen Kontrollen auftrat (intervallzensierte Daten), wurde als Zeitpunkt für den Visusverlust der zeitliche Mittelpunkt zwischen dem letzten dokumentierten Visus größer/gleich 0,1 und dem ersten Zeitpunkt eines dokumentierten Visus von kleiner als 0,1 herangezogen (midpoint-estimator). In der Abbildung 6 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Erhalt eines initialen Visus von mindestens 0,1 bezogen auf die Zeit nach der Behandlung in Wochen dargestellt.

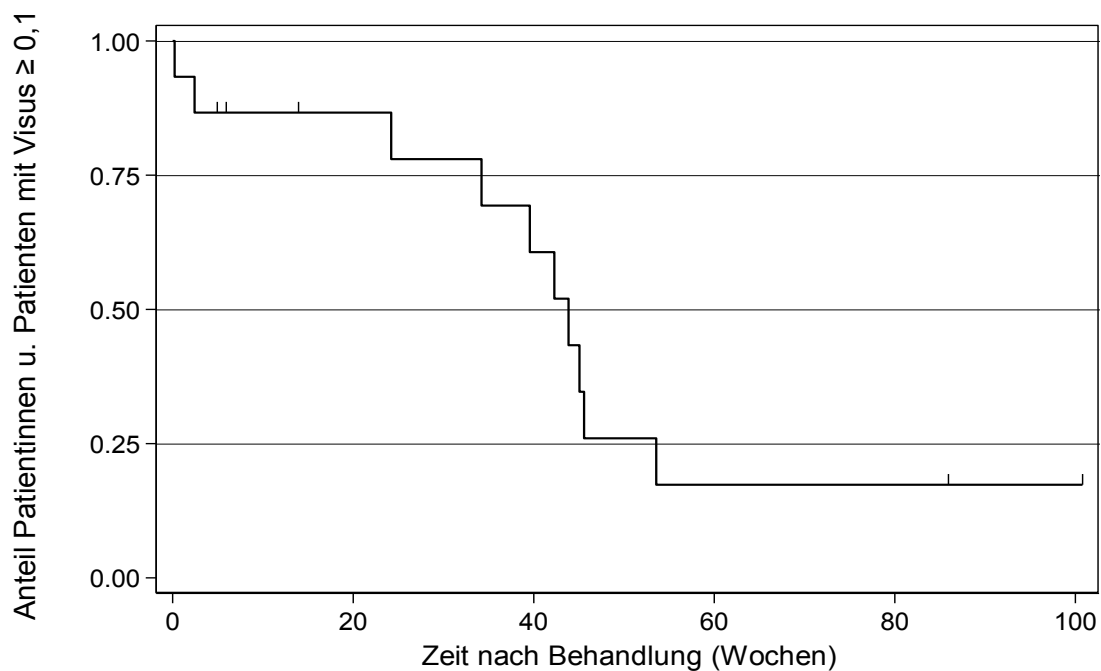


Abbildung 6: Visuserhalt nach der Behandlung

(zensierte Beobachtungen auf der Kurve markiert)

4.6 Dosisverteilung

Die durchschnittlichen Bestrahlungsdaten für das Clinical Target Volume (CTV) und Planning Target Volume (PTV) sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Das Volumen des PTV war im Mittel 2,3-mal so groß wie das CTV (Spannweite: 1,6-4,1).

Tabelle 10: Bestrahlungsdaten

	Bestrahlungsdaten (100 % Dosis = 37,5 Gy)	
	Mittelwert \pm SD	
	CTV	PTV
Volumen, ccm	0,68 \pm 0,45	1,38 \pm 0,74
Minstdosis, Gy	32,09 \pm 1,98	27,88 \pm 6,60
Minstdosis, %	86 \pm 5,27	78 \pm 5,08
Maximaldosis, Gy	37,30 \pm 1,32	37,29 \pm 1,38
Maximaldosis, %	99 \pm 3,53	99 \pm 3,69
Minstdosis in 95 % d. Zielvolumens, Gy	34,56 \pm 0,77	32,46 \pm 1,39
Minstdosis in 95 % d. Zielvolumens, %	92 \pm 4,06	87 \pm 3,54

Kritische Strukturen des bestrahlten Auges wurden nach bereits beschriebener Methode (siehe Kapitel 3.6 Konturierung von Risikoorganen, S. 29) mithilfe der Planungssoftware eingezeichnet. Tabelle 11 enthält einen Überblick über die Höhe der an diesen Strukturen angefallenen Bestrahlungsdosen. Dargestellt wird, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein gewisser Prozentsatz des Volumens einer bestimmten Struktur von mindestens 50 % beziehungsweise 90 % der Gesamtdosis betroffen war.

Dabei fiel auf, dass insbesondere die kritischen Strukturen im hinteren Augen-segment (Papille, Sehnerv, Makula) zu sehr großen Anteilen von Dosen über 50% der Maximaldosis betroffen waren, insbesondere im Unterschied zu den kritischen Strukturen des vorderen Augenabschnitts (Linse, Ziliarkörper), die nur zu einem geringen Volumenanteil einer höheren Strahlenbelastung ausgesetzt waren.

Tabelle 11: Dosisverteilung in kritischen Strukturen

Kritische Strukturen (100 % Dosis = 37,5 Gy)		
Volumenanteil	n (%)	
	≥50 % Dosis	≥90 % Dosis
% Linsenvolumen		
0 %	18 (86)	20 (95)
>0–30 %	1 (5)	1 (5)
>30 %	2 (10)	0 (0)
% Ziliarkörper		
0 %	17 (81)	20 (95)
>0–30 %	2(10)	1 (5)
>30 %	2 (10)	0 (0)
% Papille		
0 %	4 (19)	15 (71)
>0–100 %	5 (24)	1 (5)
100 %	12 (57)	5 (24)
% Makula		
0 %	0 (0)	11 (52)
>0–100 %	9 (43)	4 (19)
100 %	12 (57)	6 (29)
Sehnervlänge		
0 mm	4 (19)	14 (67)
>0–3 mm	4 (19)	6 (29)
>3–6 mm	10 (48)	1 (5)
>6 mm	3 (14)	0 (0)

5 Diskussion

5.1 Lokale Tumorkontrolle

Eines der Hauptziele dieser Arbeit war es, die Zuverlässigkeit der einmaligen LINAC-Anwendung zur Behandlung von Aderhautmelanomen bezüglich der lokalen Tumorkontrollrate zu überprüfen.

Dabei kam es während des Beobachtungszeitraumes in zwei Fällen zu einem Tumorrezidiv. Die nach Kaplan-Meier-Methode bestimmte Tumorkontrollrate in dieser Studie lag nach 12 Monaten bei 100 %, nach 18 Monaten bei 90,9 % und nach 24 Monaten bei 77,9 % bei, aufgrund der geringen Fallzahl, jedoch sehr breitem 95 % Konfidenzintervall.

Bezüglich des Outcome der Radiochirurgie von Aderhautmelanomen mit modernen Linearbeschleunigern geben Furdova et al. (9) in ihrer Arbeit Tumorkontrollraten von 95 % nach drei Jahren respektive 85 % nach fünf Jahren an. Süsskind et al. (10) berichten für die LINAC-Radiochirurgie Tumorkontrollraten von 85 % nach drei Jahren, beziehungsweise 100 % in Kombination mit lokaler Tumorresektion. Insofern erscheinen die vorläufigen Ergebnisse in unserer Kohorte im Rahmen der bisher berichteten Ergebnisse zu liegen.

In aktuelleren Studien zur Radiochirurgie mittels Gamma-Knife werden lokale Tumorkontrollraten von 84-91 % berichtet (53, 71-73).

In Graz wurde bei der Radiochirurgie von Aderhautmelanomen mittels Gamma-Knife eine Tumorkontrolle von 97,6 % nach einem Jahr, 94,2 % nach fünf Jahren und 92,4 % zehn Jahre nach der Behandlung erreicht. Dabei wirkte sich auch eine, im Laufe der Jahre, reduzierte Behandlungsdosis nicht negativ auf die Tumorkontrollrate aus (74).

Gebräuchlich in der Behandlung des Aderhautmelanoms ist auch die fraktionierte LINAC-Radiotherapie, bei der kleinere Dosen über mehrere Sitzungen verteilt verabreicht werden.

Dieckmann et al. (67) gaben dabei eine Tumorkontrolle bei 98 % der Patientinnen und Patienten nach median 20 Monaten Follow-Up (Spannweite, 1–48) an.

Eine kanadische Studie berichtet bei medianem Follow-Up von 29 Monaten von lokalen Tumorkontrollraten von 92 % nach zwei Jahren und 86 % nach fünf Jahren (7).

Für die Protonenstrahltherapie, mit der in der Theorie ein besonders günstiges Dosisverteilungsprofil zu erzielen ist, wird eine lokale Tumorkontrollrate von 94–99 % innerhalb von fünf Jahren angegeben (58, 62).

Sollte es trotz der für alle teletherapeutischen Therapien geltenden, sehr guten lokalen Tumorkontrolle zu einem Tumorrezidiv kommen, so stehen mit erneuter Bestrahlung, lokaler Resektion, transpupillärer Thermotherapie und sekundärer Enukleation mehrere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Überlebensrate ist dabei bei erneuter Bestrahlung nicht schlechter als bei sekundärer Enukleation (58, 75).

Der Fokus auf die lokale Tumorkontrollrate als Anhaltspunkt für den Erfolg der Therapie erscheint nicht nur angesichts der offensichtlichen Beeinträchtigungen für das betroffene Auge bei Tumorpersistenz sinnvoll. Die Datenlage deutet auch auf eine bessere Gesamtüberlebensrate bei Patientinnen und Patienten mit kontrollierten Tumoren hin (62).

Für die Optimierung der Tumorkontrollrate hat sich in anderen Studien gezeigt, dass die Tumorgöße und ein geringerer Sicherheitsabstand in der Bestrahlungsplanung wichtige Risikofaktoren für weiteres Tumorwachstum darstellen (62). Dadurch ließen sich schlechtere Tumorkontrollraten bei Patientinnen und Patienten mit größeren Tumoren erwarten.

Bei Tumoren in der Nähe von Papille und Fovea, die auch einen großen Teil der Tumoren im Patientinnen- und Patientenkollektiv dieser Arbeit ausmachen, ist der Kompromiss aus ausreichendem Sicherheitsabstand bei gleichzeitiger Schonung kritischer Strukturen schwierig. Eine Verringerung des Sicherheitsabstandes birgt, wie erwähnt, vermutlich ein erhöhtes Risiko weiteren Tumorwachstums in sich.

Dieckmann et al. (67) nutzten in ihrer Studie die Tumorrhöhenmessung mittels B-Scan Ultraschall als Anhaltspunkt für Stabilität beziehungsweise Regression des Tumors. Dabei war die Größe der Tumoren nach zwölf Monaten bei 94,3 % der Patientinnen und Patienten stabil. Allerdings wuchs die Tumorrhöhe in den ersten sechs Monaten nach der Behandlung in 12 % der Fälle um mehr als 10 % bis ma-

ximal 40 % der ursprünglichen Tumorphöhe an. Die ersten Zeichen der Regression dieser Tumoren konnten sonographisch erst nach mehr als sechs Monaten festgestellt werden (67).

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass ein deutlich messbarer Tumorrückgang in der Sonographie nach Radiotherapie, abhängig von der Dosis, oft erst mehrere Monate nach der Behandlung feststellbar ist. Scheinbare Zunahme der Tumorphöhe nach Radiotherapie kann durch die Entzündungsreaktion, vermehrte seröse Exsudation und Netzhautablösung gegeben sein (76).

5.2 Tumoreigenschaften

Die maximale Tumorphöhe und der längste Basisdurchmesser (LBD) wurden vor der LINAC-Behandlung sonographisch bestimmt. Dabei wurde ein durchschnittlicher LBD von 12,07 mm (Spannweite, 7,30 mm–15,75 mm) und eine Durchschnittshöhe von 5,71 mm (Spannweite, 2,70 mm–10,70 mm) gemessen. Die Spannweite in der Tumorphöhe erklärt sich zu einem guten Teil durch die größere Höhe bei pilzförmigem Tumorwachstum nach Durchbrechen der Bruchschen Membran, verglichen mit den eher flachen, domförmigen Tumoren, bei denen die Bruchsche Membran noch intakt ist (26).

Die in die Studie eingeschlossenen Tumoren reichten mit ihrer posterioren Grenze in allen Fällen mindestens zwei Papillendurchmesser (1DD = 1,6 mm) an die Fovea oder die Papille heran. Zwei Drittel waren weniger als einen Papillendurchmesser entfernt. Dadurch ergaben sich auch teilweise höhere Strahlungs Dosen an Makula und Papille. So waren beispielsweise bei jeweils 57 % der Patientinnen und Patienten die gesamte Papille, respektive Makula von zumindest 50 % der Maximaldosis betroffen.

Die Lage der posterioren Tumorgrenze ist, neben dem potentiellen Einfluss auf radiogene Nebenwirkungen an Makula und Papille, auch für den Erhalt des Auges nach Radiotherapie von Bedeutung. Ein negativer Zusammenhang zwischen der Nähe der hinteren Tumorgrenze zur Papille und dem Erhalt des betroffenen Auges bei Protonenstrahltherapie wurde publiziert (63). Auch ist bekannt, dass sich eine

größere Tumorrhöhe negativ auf den Augenerhalt auswirkt (63). Es wäre allerdings auch denkbar, dass eine Nähe oder gar Infiltration der Papille häufiger bei größeren Tumoren vorkommt, diese also nicht als unabhängiger Faktor wirkt.

Obwohl der Großteil der Tumoren in dieser Arbeit nahe an die Papille heranreichten, konnten bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung alle betroffenen Augen erhalten werden.

5.3 Visus

Vor der Behandlung wurde bei 24 % der Patientinnen und Patienten ein Visus von 0,1 oder weniger gemessen, jeweils etwa ein Drittel erreichte Sehschärfen zwischen 0,1 und 0,4 beziehungsweise 0,4 und 0,7. Etwa 20 % wiesen eine Sehschärfe besser als 0,7 auf.

Bei der jeweils letzten Kontrolle der Sehschärfe, bei median 14 Monaten Follow-Up nach erfolgter Bestrahlung, blieb etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten ein Visus von mindestens 0,1 erhalten, 8 (38 %) hatten eine Restsehschärfe zwischen 0,05 und 0,1 und fünf (24 %) weitere konnten Finger zählen oder Handbewegungen erkennen. In jeweils einem Fall war nur das Lichtempfinden erhalten, beziehungsweise blieb kein Lichtempfinden zurück.

Die mit der Kaplan-Meier-Methode berechnete Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Visus von mindestens 0,1 oder besser betrug nach dem medianen Follow-Up (14 Monate) jedoch 17,3 % (CI 95%: 2,8-42,5%).

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit bekannten Daten für die fraktionierte LINAC-Behandlung. So wurde in einer Studie von Al-Wassia et al. (7) für zwei Drittel der behandelten Patientinnen und Patienten eine Sehschärfe kleiner als 0,1 publiziert. Dabei kam es bei insgesamt 68 % zu einem Verlust von Sehschärfe nach der Behandlung (7).

Dunavoelgyi et al. (77) beschrieben einen kontinuierlichen Abfall des Visus mit zunehmender Länge des Follow-Ups. Nach 18 Monaten hatten 43 % der Patientinnen und Patienten eine Sehschärfe besser als 0,1, nach 36 Monaten 20% und nach fünf Jahren waren es noch 9 % (77).

Dies zeigt auch, dass der gemessene Visus beim letzten Follow-Up-Termin kein absoluter Endwert ist und sich eine Aussage über die langfristige Entwicklung der Sehschärfe besser auf Basis eines längeren Beobachtungszeitraumes treffen lässt.

In der oben erwähnten Studie von Dunavoelgyi et al. (77) zeigte sich auch eine signifikant bessere Sehschärfe bei Reduktion der applizierten Einzeldosen in der fraktionierten Radiotherapie. Eine Dosisreduktion könnte eine Richtung für weitere Forschung sein, darf aber nicht auf Kosten der lokalen Tumorkontrollrate erfolgen.

Seit einiger Zeit sind die Faktoren Tumorchöhe, Nähe des Tumors zur Fovea und Papille, ein schlechter Ausgangsvisus und höhere Strahlendosen an Papille, Fovea und Linse als Prädiktoren für einen schlechteren Visuserhalt bekannt (78). Dabei scheint die Nähe des Melanoms zu Papille und Fovea in der vorliegenden Studie ein wichtiger Faktor für den Erhalt der Sehschärfe zu sein, da sich wie schon erwähnt alle bestrahlten Tumoren mit ihrer posterioren Ausdehnung innerhalb von zwei Papillendurchmessern von Fovea und Papille befanden. Zwei Drittel davon waren sogar einen Papillendurchmesser oder weniger entfernt. Wahrscheinlich wirkte sich diese posteriore Lage der Tumoren auch auf die angefallene Strahlendosis an Fovea und Papille aus.

Da in der vorliegenden Arbeit der Zeitpunkt des Visusverlustes für die Berechnung des Kaplan-Meier-Schätzers zwischen dem letzten dokumentierten besseren Visus und dem ersten dokumentierten schlechteren Visus (midpoint-estimator) angenommen wurde, wurde eine fehlerhafte Beschönigung der Daten, wie sie etwa durch die Verwendung des Zeitpunktes des ersten dokumentierten Visusverlustes entstanden wäre vermieden, aber auch keine künstliche Verschlechterung der Daten erzeugt.

5.4 Nebenwirkungen

Die Ausbildung von Neovaskularisationsglaukomen gilt als eine der wichtigsten Komplikationen, die den Erhalt von radiotherapeutisch behandelten Augen bedrohen (11). Bei einer älteren Studie zur Helium-Ionen-Bestrahlung von Aderhautmelanomen entwickelten 35 % der Patientinnen und Patienten ein Neovaskularisati-

onsglaukom. Die Autoren stellten die Hypothese auf, eine auf Schonung des vorderen Augensegments ausgelegte Bestrahlungstechnik könnte zur Reduktion dieser Komplikation führen (79).

Mishra et al. (11) fanden bei einer Neovaskularisationsglaukomrate von 13 % innerhalb von fünf Jahren nach Protonenstrahltherapie die Bestrahlung eines größeren Volumens des Ziliarkörpers mit einer höheren Dosis sowie eine Bestrahlung der Makula und der Papille als Risikofaktoren für die Glaukomentstehung. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer japanischen Studie, in welcher die Rate an Neovaskularisationsglaukomen nach Kohlenstoff-Ionen-Radiotherapie bei Patientinnen und Patienten mit großen oder nahe der Papille gelegenen Tumoren innerhalb von drei Jahren 43 % betrug. Als Risikofaktoren für die Entstehung von Neovaskularisationsglaukomen ergaben sich das mit mehr als 50 Gy bestrahlte Iris-Ziliarkörpervolumen und die Bestrahlung der Papille, insbesondere der zentralen retinalen Gefäße (80). Letzterer Risikofaktor wird auch von Fernandes et al. (81) unterstützt: Die Autoren postulieren die Ausschüttung pro-angiogener Faktoren durch bestrahlte Tumor-Endothelzellen sowie durch sekundär ischämische Veränderungen der retinalen Gefäßversorgung als fundamentalen Pathomechanismus des durch Radiotherapie verursachten Neovaskularisationsglaukoms (81).

Im vorliegenden Patientinnen- und Patientenkollektiv wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein Neovaskularisationsglaukom registriert. Bei einem medianen Follow-Up von 14 Monaten kann eine endgültige Aussage über die Häufigkeit deren Auftretens noch nicht getroffen werden. Ein Gipfel der Inzidenz wäre zwischen einem und zweieinhalb Jahren nach der Bestrahlung zu erwarten (79).

5.5 Dosisverteilung

Aus der Analyse der Dosisverteilung (siehe auch Tabelle 11) im untersuchten Patientinnen- und Patientenkollektiv lassen sich geringere Dosen im Volumen von Linse und Ziliarkörper als an den Strukturen des hinteren Augenpols (Makula, Papille und Sehnerv) ablesen.

Bei 86 %, respektive 81 % der Patientinnen und Patienten waren sämtliche Anteile von Linse beziehungsweise Ziliarkörper von weniger als der Hälfte der verschriebenen Dosis betroffen. Bei jeweils 10 % der Patientinnen und Patienten fielen in mehr als 30 % des Volumens mehr als die Hälfte der geplanten Gesamtdosis an.

Bei jeweils 57 % der Patientinnen und Patienten waren die gesamte Makula, respektive Papille von mindestens der halben geplanten Gesamtdosis betroffen, bei etwa einem Viertel fielen mindestens 90 % der Dosis an der gesamten Makula beziehungsweise Papille an.

Betrachtet man den jeweiligen Sehnerv in seiner Längsausdehnung innerhalb der Orbita, so fällt auf, dass in 19 % der Fälle in dessen gesamtem Verlauf weniger als 50 % der verschriebenen Dosis anfiel, was auch in Übereinstimmung mit den Werten für die Papille steht. Bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten waren zwischen 3 mm und 6 mm von mindestens 50 % der Dosis betroffen, in 14 % der Fälle mehr als 6 mm.

Die Toleranz des Sehnervs gegenüber Strahlung wurde besonders in Arbeiten zur Radiochirurgie an der Schädelbasis, beispielsweise von Hypophysenadenomen, behandelt. Stafford et al. (82) geben beispielsweise ein Risiko von 1,1 % an, eine Opticusneuropathie zu erleiden, wenn die Strahlungsdosis am Sehnerv unter 12 Gy bleibt. Wie beschrieben fallen jedoch in der Radiochirurgie von Aderhautmelanomen in kurzen Abschnitten des Sehnervs deutlich höhere Dosen als 12 Gy an. In der vorliegenden Studie traten zwei Fälle (etwa 10 %) von Opticusneuropathie auf. Weitere Untersuchungen der Strahlungstoleranz des Sehnervs bei Radiochirurgie von intraokularen Tumoren könnten helfen, das Auftreten von Nebenwirkungen bei Erhalt der guten lokalen Tumorkontrollrate zu reduzieren.

Verglichen mit einer Arbeit zur Protonentherapie zeigte sich in dieser Studie bei weniger Patientinnen und Patienten ein Anfall höherer Dosen in Ziliarkörper und Linse, dafür war in unserem Patientinnen- und Patientenkollektiv häufiger die gesamte Makula respektive Papille von höheren Strahlendosen betroffen (11).

Dieses Ergebnis ist auch bei reiner Betrachtung der Tumoreigenschaften zu erwarten und kann nicht nur als Auswirkung der Behandlungsmethodik verstanden werden. Die meisten der in dieser Studie behandelten Tumoren lagen in unmittelbarer Nähe zum hinteren Augenpol. In der Vergleichsstudie hingegen gab es eine

weitere räumliche Verteilung der Tumoren innerhalb des betroffenen Auges, unter anderem lag in etwa 10 % eine Beteiligung des Ziliarkörpers vor (11).

Während die Dosis an Linse und Ziliarkörper auch durch Anpassung des Strahleneintrittswinkels minimiert werden kann, so gestaltet es sich bei Tumoren in der Nähe von Makula und Papille sehr schwierig, diese Strukturen bei der Bestrahlung zu schonen (11). Der Versuch, umliegendes Gewebe durch einen verringerten Sicherheitsabstand um den Tumor in der Bestrahlungsplanung zu schonen, führt laut Egger et al. (62) zu schlechteren lokalen Tumorkontrollraten und wird daher nicht empfohlen.

Die Dosisverteilung bei Radiochirurgie, etwa mittels LINAC oder Gamma-Knife, unterscheidet sich grundsätzlich von jener der Brachytherapie. Als Anhaltspunkt soll trotzdem auch eine Gegenüberstellung erfolgen:

In einer finnischen Studie wurden für Iod-125-Brachytherapie Zusammenhänge von hoher medianer Strahlendosis an der Linse mit Katarakt, an der Papille mit Neuropathie sowie generell schlechtem Visus mit hohen Dosen an der Makula untersucht. Die Autoren berichten hierbei von einer medianen Gesamtdosis von 81 Gy an der Tumorspitze (Spannweite, 40–158). Dosen zu kritischen intraokularen Strukturen werden in Gray und als relative Zahlen im Verhältnis zu jeweiligen Dosis an der Tumorspitze angegeben. Dabei betrug die mediane Dosis im Linsenzentrum 64 Gy (86 %), an der Papille 83 Gy (103 %) und an der Makula 79 Gy (97 %) (83).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 5 % der Patientinnen und Patienten eine Dosis von mehr als 90 % der geplanten Gesamtdosis in maximal 30 % des Linsenvolumens erreicht. Bei 24 % der Patientinnen und Patienten fielen an der gesamten Papille Strahlungsdosen von über 90 % der geplanten Dosis an, an der Makula wurde dieser Wert bei 29 % der Patientinnen und Patienten überschritten. Diese Werte beziehen sich jedoch auf eine Gesamtdosis von einmalig 37,5 Gy.

Die Vergleichbarkeit dieser Werte bei der Brachytherapie mit der vorliegenden Arbeit ist, da die Dosen für spezifische Punkte und nicht auf ein Volumen bezogen vorliegen, allerdings eingeschränkt. Auch ist der Zeitraum, über den die Strahlendosis verabreicht wird, bei Brachytherapie naturgemäß länger als bei einzeitiger Radiochirurgie (83).

5.6 Limitationen der Studie

Offensichtliche Limitationen dieser Studie sind zum einen das relativ kurze Follow-Up, zum anderen die überschaubare Anzahl an Patientinnen und Patienten. Für Aussagen über die langfristige Tumorkontrollrate ist ein noch längerer Beobachtungszeitraum wünschenswert. Dasselbe trifft auch für die letztendlich erzielte Sehschärfe zu. Zudem ist bekannt, dass viele radiogene Nebenwirkungen erst lange Zeit nach der Bestrahlung entstehen können, sodass deren Auftreten in dieser Studie vielleicht unterschätzt wird.

Eine größere Anzahl an Patientinnen- und Patienten würde die statistische Auswertung erleichtern. Da jedoch, beispielweise mit der Brachytherapie in Graz, auch alternative Therapien zur LINAC-Radiochirurgie von Aderhautmelanomen durchgeführt werden, bedarf es einer gewissen Zeit bis größere Datenmengen vorhanden sind.

Insgesamt versteht sich die Studie als erste Evaluierung der Methodik, die im Rahmen dieser Diplomarbeit auch eine Grundlage für die zukünftige Auswertung von Bestrahlungsplänen erarbeiten soll.

5.7 Ausblick

Stereotaktische Radiochirurgie von Aderhautmelanomen mittels LINAC erzielte in dieser Studie eine gute Tumorkontrollrate bei akzeptablem Auftreten von Nebenwirkungen. Zur genaueren Beurteilung langfristiger Ergebnisse sind weitere Untersuchungen mit längerem Follow-Up an einem größeren Patientinnen- und Patientenkollektiv wünschenswert. Weitere Ergebnisse sollen laufend berichtet werden.

Interessante Zukunftsperspektiven können sich auch durch die geplante Implementierung des MedEyeTracker-Systems in die stereotaktische Radiochirurgie von Aderhautmelanomen ergeben.

Literaturverzeichnis

1. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, Reynolds SM, Albert DM, Schachat AP, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology*. 2002;109(12):2197-206.
2. Collaborative Ocular Melanoma Study G. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1684-93.
3. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881-5.
4. Langmann G, Pendl G, Klaus M, Papaefthymiou G, Guss H. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg*. 2000;93 Suppl 3:184-8.
5. Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M, Bogner J, Georgopoulos M, Potter R. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol*. 2003;67(2):199-206.
6. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, Sacu S, Kircher K, Georgopoulos M, et al. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(1):199-205.
7. Al-Wassia R, Dal Pra A, Shun K, Shaban A, Corriveau C, Edelstein C, et al. Stereotactic Fractionated Radiotherapy in the Treatment of Juxtapapillary Choroidal Melanoma: The McGill University Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e455-e62.
8. Furdova A, Strmen P, Waczulikova I, Chorvath M, Sramka M, Slezak P. One-day session LINAC-based stereotactic radiosurgery of posterior uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(2):226-35.
9. Furdova A, Sramka M, Chorvath M, Kralik G, Krasnik V, Krcova I, et al. Stereotactic radiosurgery in intraocular malignant melanoma--retrospective study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(1):28-36.
10. Suesskind D, Scheiderbauer J, Buchgeister M, Partsch M, Budach W, Bartz-Schmidt KU, et al. Retrospective evaluation of patients with uveal melanoma treated by stereotactic radiosurgery with and without tumor resection. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(5):630-7.

11. Mishra KK, Daftari IK, Weinberg V, Cole T, Quivey JM, Castro JR, et al. Risk Factors for Neovascular Glaucoma After Proton Beam Therapy of Uveal Melanoma: A Detailed Analysis of Tumor and Dose–Volume Parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(2):330-6.
12. Mallone S, De Vries E, Guzzo M, Midena E, Verne J, Coebergh JW, et al. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(8):1167-75.
13. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956-61.
14. Strickland D, Lee JAH. Melanomas of eye: Stability of rates. *Am J Epidemiol*. 1981;113(6):700-2.
15. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Ringborg U, Lundell G, Ragnarsson-Olding B. Incidence of Uveal Melanoma in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(8):2579-83.
16. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Lundell G, Ringborg U, Ragnarsson-Olding B. Uveal Melanoma Survival in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(8):3282-7.
17. Singh AD, Rennie IG, Seregard S, Giblin M, McKenzie J. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(4):419-28.
18. Lutz J-M, Cree I, Sabroe S, Kvist T, Clausen L, Afonso N, et al. Occupational risks for uveal melanoma results from a case-control study in nine European countries. *Cancer Causes Control*. 2005;16(4):437-47.
19. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, Damato BE. Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye*. 2013;27(2):230-42.
20. Dupin E, Le Douarin NM. Development of melanocyte precursors from the vertebrate neural crest. *Oncogene*. 2003;22(20):3016-23.
21. Adameyko I, Lallemand F, Aquino JB, Pereira JA, Topilko P, Muller T, et al. Schwann cell precursors from nerve innervation are a cellular origin of melanocytes in skin. *Cell*. 2009;139(2):366-79.
22. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
23. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2191-9.

24. Scholes AGM, Damato BE, Nunn J, Hiscott P, Grierson I, Field JK. Monosomy 3 in Uveal Melanoma: Correlation with Clinical and Histologic Predictors of Survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(3):1008-11.
25. Brantley Jr MA, Harbour JW. Deregulation of the Rb and p53 Pathways in Uveal Melanoma. *Am J Pathol.* 2000;157(6):1795-801.
26. Singh AD, Damato BE, Kivelä T, Zografos L, Gragoudas ES, Seregard S, et al. Uveal Tumors. In: Singh AD, editor. *Essentials of Ophthalmic Oncology.* Thorofare, NJ: SLACK Incorporated; 2009. p. 67-142.
27. Griewank KG, van de Nes J, Schilling B, Moll I, Sucker A, Kakavand H, et al. Genetic and clinico-pathologic analysis of metastatic uveal melanoma. *Mod Pathol.* 2014;27(2):175-83.
28. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1993;100(9):1389-98.
29. Singh AD, Wang MX, Donoso LA, et al. Familial uveal melanoma, iii: Is the occurrence of familial uveal melanoma coincidental? *Arch Ophthalmol.* 1996;114(9):1101-4.
30. Aoude LG, Wadt K, Bojesen A, Crüger D, Borg Å, Trent JM, et al. A BAP1 Mutation in a Danish Family Predisposes to Uveal Melanoma and Other Cancers. *PLoS One.* 2013;8(8):e72144.
31. Wackernagel W, Schneider M, Mayer C, Langmann G, Singh AD. Genetics of uveal melanoma. *Spektrum Der Augenheilkunde.* 2009;23(5):319-32.
32. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology.* 1998;105(1):195-8.
33. Gonder JR, Shields JA, Albert DM. Malignant Melanoma of the Choroid Associated with Oculodermal Melanocytosis. *Ophthalmology.* 1981;88(4):372-6.
34. Mashayekhi A, Kaliki S, Walker B, Park C, Sinha N, Kremer FZ, et al. Metastasis from Uveal Melanoma Associated with Congenital Ocular Melanocytosis: A Matched Study. *Ophthalmology.* 2013;120(7):1465-8.
35. Friedman SM, Margo CE. Choroidal melanoma and neurofibromatosis type 1. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(5):694-5.
36. Hammer H, Olah J, Toth-Molnar E. Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol.* 1996;6(4):472-4.

37. Richtig E, Langmann G, Müllner K, Smolle J. Ocular Melanoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Relationship with Dysplastic Nevi. *Ophthalmologica*. 2004;218(2):111-4.
38. van den Bosch T, van Beek JGM, Vaarwater J, Verdijk RM, Naus NC, Paridaens D, et al. Higher Percentage of FISH-Determined Monosomy 3 and 8q Amplification in Uveal Melanoma Cells relate to Poor Patient Prognosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2668-74.
39. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jockel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet*. 1996;347(9010):1222-5.
40. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent Mutation of BAP1 in Metastasizing Uveal Melanomas. *Science*. 2010;330(6009):1410-3.
41. Kilic E, van Gils W, Lodder E, Beverloo HB, van Til ME, Mooy CM, et al. Clinical and Cytogenetic Analyses in Uveal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(9):3703-7.
42. Damato B, Dopierala J, Klaasen A, van Dijk M, Sibbring J, Coupland SE. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification of Uveal Melanoma: Correlation with Metastatic Death. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3048-55.
43. Prescher G, Bornfeld N, Friedrichs W, Seeber S, Becher R. Cytogenetics of twelve cases of uveal melanoma and patterns of nonrandom anomalies and isochromosome formation. *Cancer Genet Cytogenet*. 1995;80(1):40-6.
44. Kilic E, Naus NC, van Gils W, Klaver CC, van Til ME, Verbiest MM, et al. Concurrent Loss of Chromosome Arm 1p and Chromosome 3 Predicts a Decreased Disease-Free Survival in Uveal Melanoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(7):2253-7.
45. Parrella P, Sidransky D, Merbs SL. Allelotype of Posterior Uveal Melanoma: Implications for a Bifurcated Tumor Progression Pathway. *Cancer Res*. 1999;59(13):3032-7.
46. Dopierala J, Damato BE, Lake SL, Taktak AFG, Coupland SE. Genetic Heterogeneity in Uveal Melanoma Assessed by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(10):4898-905.
47. Lake SL, Damato BE, Dopierala J, Baudo MM, Taktak AFG, Coupland SE. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Analysis of Uveal Melanoma with Extraocular Extension Demonstrates Heterogeneity of Gross Chromosomal Abnormalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5559-64.

48. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13(1):1-14.
49. Nag S, Quivey JM, Earle JD, Followill D, Fontanesi J, Finger PT. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2003;56(2):544-55.
50. Wagner A, Chen A. Outcomes and control rates for I-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma: a community-based institutional experience. 2014;2014:950975.
51. Stockham A, Balagamwala EH, Singh AD. Teletherapy: Advanced Techniques. *Ophthalmic Radiation Therapy Techniques and Applications*. 2013;52:15-28.
52. Wackernagel W, Holl E, Tarmann L, Mayer C, Avian A, Schneider M, et al. Local tumour control and eye preservation after gamma-knife radiosurgery of choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2013.
53. Kang DW, Lee SC, Park YG, Chang JH. Long-term results of Gamma Knife surgery for uveal melanomas. *Special Supplements*. 2012;117(Special Suppl):108-14.
54. Dinca EB, Yianni J, Rowe J, Radatz MW, Preotiuc-Pietro D, Rundle P, et al. Survival and complications following gamma knife radiosurgery or enucleation for ocular melanoma: a 20-year experience. *Acta neurochirurgica*. 2012;154(4):605-10.
55. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-Peak Proton-Beam Therapy for Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med*. 1983;309(5):269-74.
56. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology*. 1980;87(6):571-81.
57. Bekkering G, Rutjes AS, Vlassov V, Aebersold D, Bremen K, Jüni P, et al. The Effectiveness and Safety of Proton Radiation Therapy for Indications of the Eye. *Strahlenther Onkol*. 2009;185(4):211-21.
58. Damato B, Kacperek A, Errington D, Heimann H. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27(3):151-7.
59. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: The Liverpool-Clatterbridge experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2005;62(5):1405-11.

60. Toyama S, Tsuji H, Mizoguchi N, Nomiya T, Kamada T, Tokumaru S, et al. Long-term Results of Carbon Ion Radiation Therapy for Locally Advanced or Unfavorably Located Choroidal Melanoma: Usefulness of CT-based 2-Port Orthogonal Therapy for Reducing the Incidence of Neovascular Glaucoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2013;86(2):270-6.
61. Hocht S, Bechrakis NE, Nausner M, Kreusel KM, Kluge H, Heese J, et al. Proton therapy of uveal melanomas in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(7):419-24.
62. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2001;51(1):138-47.
63. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Bhringer T, Chamot L, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2003;55(4):867-80.
64. Caujolle JP, Mammar H, Chamorey E, Pinon F, Herault J, Gastaud P. Proton beam radiotherapy for uveal melanomas at nice teaching hospital: 16 years' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(1):98-103.
65. Slotman B. Delivery Techniques. In: De Salles A, editor. *Shaped Beam Radiosurgery*. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p. 11-5.
66. Muller K, Nowak PJCM, de Pan C, Marijnissen JP, Paridaens DA, Levendag P, et al. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2005;63(1):116-22.
67. Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M, Bogner J, Georgopoulos M, Pötter R. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol*. 2003;67(2):199-206.
68. Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie. Bildgestützte Strahlentherapie. Available at: <http://strahlentherapie.uniklinikumgraz.at/Patientenbetreuung/Ambulanzen/Teletherapie/Linearbeschleuniger/Seiten/IGRT.aspx>. Accessed February 12, 2015.
69. Aebersold DM. Robotics in der Strahlentherapie: Das Inselspital wird Referenzzentrum für stereotaktische Radiochirurgie. *Ärztemagazin*. 2008(14):5-8.
70. Zorab R, Straus H, Dondrea C, Arturo C, Tanaka S. Basic Anatomy. In: Dondrea C, editor. *Retina and Vitreous*. San Francisco: American Academy Of Ophthalmology; 2005-2006. p. 8-9.

71. Simonová G, Novotný J, Liščák R, Pilbauer J. Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma. *J Neurosurg.* 2002;97(supplement 5):635-9.
72. Joye RP, Williams LB, Chan MD, Witkin AJ, Schirmer CM, Mignano JE, et al. Local control and results of Leksell Gamma Knife therapy for the treatment of uveal melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(2):125-31.
73. Modorati G, Miserocchi E, Galli L, Picozzi P, Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(1):40-4.
74. Wackernagel W, Holl E, Tarmann L, Mayer C, Avian A, Schneider M, et al. Local tumour control and eye preservation after gamma-knife radiosurgery of choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(2):218-23.
75. Marucci L, Ancukiewicz M, Lane AM, Collier JM, Gragoudas ES, Munzenrider JE. Uveal Melanoma Recurrence After Fractionated Proton Beam Therapy: Comparison of Survival in Patients Treated With Reirradiation or With Enucleation. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2011;79(3):842-6.
76. Müllner K, Langmann G, Pendl G, Faulborn J. Echographic findings in uveal melanomas treated with the Leksell gamma knife. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(2):154-8.
77. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, Sacu S, Kircher K, Georgopoulos M, et al. Local Tumor Control, Visual Acuity, and Survival After Hypofractionated Stereotactic Photon Radiotherapy of Choroidal Melanoma in 212 Patients Treated Between 1997 and 2007. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2011;81(1):199-205.
78. Seddon JM, Gragoudas ES, Polivogianis L, Hsieh C-C, Egan KM, Goitein M, et al. Visual Outcome after Proton Beam Irradiation of Uveal Melanoma. *Ophthalmology.* 1986;93(5):666-74.
79. Daftari IK, Char DH, Verhey LJ, Castro JR, Petti PL, Meecham WJ, et al. Anterior segment sparing to reduce charged particle radiotherapy complications in uveal melanoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 1997;39(5):997-1010.
80. Hirasawa N, Tsuji H, Ishikawa H, Koyama-Ito H, Kamada T, Mizoe J-E, et al. Risk factors for neovascular glaucoma after carbon ion radiotherapy of choroidal melanoma using dose-volume histogram analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2007;67(2):538-43.

81. Fernandes BF, Weisbrod D, Yücel YH, Follwell M, Krema H, Heydarian M, et al. Neovascular Glaucoma After Stereotactic Radiotherapy for Juxtapapillary Choroidal Melanoma: Histopathologic and Dosimetric Findings. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2011;80(2):377-84.
82. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, Foote RL, Brown PD, Link MJ, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1177-81.
83. Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Effect of Radiation Dose on Ocular Complications after Iodine Brachytherapy for Large Uveal Melanoma: Empirical Data and Simulation of Collimating Plaques. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(10):3425-34.