Die Geschichte der Ophthalmoonkologie an der Univ.-Augenklinik Graz

Gerald Langmann · Werner Wackernagel · Christoph Mayer · Lisa Tarmann · Christoph Schwab · Andreas Wedrich

Eingegangen: 28. Juni 2017 / Angenommen: 1. August 2017 / Online publiziert: 11. August 2017

© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

Zusammenfassung

Einleitung Der Beginn der organerhaltenden Therapie an der Univ.-Augenklinik datiert auf das Jahr 1985 mit der Einführung der Ruthenium 106 Applikatoren (Lommatzsch, Vormun) zurück.

Der Autor skizziert in zeitlicher Abfolge die Einführung und gemeinsame Entwicklung verschiedener Arten von organerhaltender Therapien und endet mit neuen Therapieansätzen des Retinoblastoms und des metastasierenden Aderhautmelanoms.

Methodik Die Vorstände der Univ.-Augenklinik beginnend mit Hofmann (1964–1987) unterstützten den Paradigmenwechsel von einem radikalchirurgischen Konzept (Enukleation) bei intraokularen Tumoren zu einem organerhaltenden Konzept trotz Fehlens von großen Studien mit hoher Evidenz. Zuweisende FachärztInnen waren zu Recht im Zweifel über die Sinnhaftigkeit dieser neuen Therapiekonzepte, unterstützten jedoch mit ihren PatientInnen Zuweisungen den neuen Arbeitsschwerpunkt bzw. den organerhaltenden Therapieansatz bis zum heutigen Tag.

Ergebnisse Aderhautmelanom: 1985 wurde die organerhaltende Therapie mittels Ruthenium 106 Applikatoren in Graz für kleine und mittelgroße Aderhautmelanome mit aequatorialer und anteriorer Lokalisation eingeführt, ab 1992 war die Gamma Knife Radiochirurgie alternativ zur Protonen- und Photonentherapie an der Univ. Klinik für Neurochirurgie in Graz verfü-

bar und wurde mit Beiträgen anderer Tumorzentren für die Behandlung von großen Aderhautmelanomen oder solchen mit posteriorer Lokalisation entwickelt.

Die *transpupillare Thermotherapie (TTT)* wurde 1995 in Leiden von Osterhuis und Journée-de Korver für die Behandlung von flachen posterior lokalisierten Melanomen im Tiermodell entwickelt. Die Therapie geriet auf Grund einer erhöhten Rate von Rezidiven in einzelnen Tumorzentren in Mißkredit und Vergessenheit, sollte jedoch auf Grund guter eigener Erfahrungen und der Einführung der TTT bei der Behandlung von Retinoblastomen in Hinblick auf Technik und Indikationen neuerlich evaluiert werden.

Endoresektion: Aderhautmelanome werden nach Vorbestrahlung wegen des großen Tumolvolumens bzw. einer persistierenden Amotio mittels Vitrektomie Techniken reseziert, als Bestrahlungstechnik wurde in Graz und in Essen das Gamma Knife verwendet.

Biopsien werden seit einigen Jahren für genetische und mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt, neue mikrobiologische Erkenntnisse werden zur Entwicklung neuer systemischer Therapiekonzepte führen.

Retinoblastom: Im Gegensatz zum Aderhautmelanom erwies sich die adjuvante Chemotherapie beim Retinoblastom als hoch wirksam v. a. in der Volumsreduktion der Tumoren.

Die Brachytherapie mit Ruthenium 106 Schalen, die 3-fach Kryotherapie bzw. die Lasertherapie werden bereits seit Jahrzehnten an der Univ.-Augenklinik als organerhaltende Lokalthérapien durchgeführt, seit kurzem komplettiert die TTT (mit oder ohne simultane Chemotherapie) das Spektrum der fokalen Therapien. Neue Therapiekonzepte wie die intrabulbäre Chemotherapie (bereits in Anwendung) sowie die intraarterielle Chemotherapie (steht kurz vor der Implementierung) sind bereits in Routine.

a.o. Univ.-Prof. Dr. G. Langmann (✉) · W. Wackernagel · C. Mayer · L. Tarmann · C. Schwab · A. Wedrich
 Univ.-Augenklinik Graz, Medizinische Universität Graz (MUG), Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz, Österreich
gerald.langmann@medunigraz.at

a.o. Univ.-Prof. Dr. G. Langmann · W. Wackernagel · C. Mayer · L. Tarmann · C. Schwab · A. Wedrich
 Comprehensive Cancer Center der Medizinischen Universität Graz (CCC), Graz, Österreich

Seit 2003 werden erstmals Retinoblastome in einer Therapie Optimierungsstudie RBA2003 (die das Department für Hämato-/Onkologie der Univ. Kinderklinik Graz zusammen mit der Univ.-Augenklinik entwickelt hat) in Graz behandelt. Das Univ. Klinikum Graz etabliert sich als Referenzzentrum für Retinoblastome und Pseudoretinoblastome in Österreich und dem umgebenden Ausland und erhielt Anfragen und PatientInnen Zuweisungen aus den Alpe Adria Ländern sowie Schweiz, Bulgarien, Tschechien, Rumänien, Ukraine und Rußland. Wedrich, derzeitiger Vorstand der Univ.-Augenklinik Graz, förderte die Entwicklung des Retinoblastom Kompetenz Zentrums in personeller, instrumenteller und logistischer Hinsicht.

2015 entwickelte das Klinikum Essen ein auf das Protokoll RBA2003 aufbauendes, erweitertes internationales Protokoll, nach dem nun PatientInnen aus Essen und Graz gemeinsam behandelt, evaluiert und nachkontrolliert werden. Dieses wiederum wird in einem EU-Antrag, initiiert von Chandada (Buenos Aires, Barcelona) für eine einheitliche Behandlung des Retinoblastoms in Europa berücksichtigt.

2005 engagierte sich die Arbeitsgruppe erstmals in Mosambique, Afrika folgend einer Bitte der NGO, Licht für die Welt, die Rahmenbedingungen für die Etablierung eines Retinoblastomzentrums zu prüfen.

2008 wurde am LKH Univ. Klinikum Graz ein Forschungsfeld Onkologie etabliert, in weiterer Folge das Comprehensive Cancer Center (CCC) der MUG gegründet, in das die Ophthalmoonkologie thematisch eingegliedert ist.

Schlussfolgerung Das vor 32 Jahren am LKH Univ.-Klinikum Graz etablierte Konzept der organerhaltenden Therapie erfuhr 13 Jahre später die Bestätigung durch die bislang größte multizentrische Studie (COMS Studie) in den USA, wonach kein Unterschied in Hinblick auf Überleben zwischen Enukleation und bulbuserhaltender Therapie mit Jod 125 Schalen bei kleinen und mittelgroßen Aderhautmelanomen gefunden wurde. Die seit über 30 Jahren unveränderte (z. T. sehr schlechte) Prognose kann möglicherweise in absehbarer Zeit durch neue Medika verbessert werden. Basis für diese erfreulichen Entwicklungen sind neue bahnbrechende Erkenntnisse aus der zytogenetischen und molekularbiologischen Forschung.

Schlüsselwörter Geschichte der Ophthalmoonkologie · Univ.-Augenklinik Graz · Medizinische Universität Graz (MUG) · Comprehensive Cancer Center Graz (CCC)

History of ophthalmic oncology at the Department of Ophthalmology, Medical University Graz (MUG)

Summary

Introduction The beginning of eye-preserving therapy at the Department of Ophthalmology, Medical University Graz (MUG) dates back to 1985 with the intro-

duction of Ruthenium 106 applicators (Lommatzsch, Vormun).

The author sketches in chronological order the introduction and development of different types of globe-preserving therapies and ends with new treatment modalities of retinoblastoma and metastasizing choroidal melanoma.

Methods The former heads of the Department of Ophthalmology, beginning with Hofmann, supported the paradigm shift from a radical-surgical concept (enucleation) of intraocular tumors to an globe-preserving therapy despite the absence of large studies with high evidence. Assigning ophthalmologists were justifiably in doubt about the meaningfulness of these new therapeutic concepts, but with their patients' assignments they have been supporting the new paradigm shift to the present day.

Results Uveal melanoma: In 1985, the eye-preserving therapy was introduced by means of Ruthenium 106 applicators in Graz for small and medium-sized choroidal melanomas with aequatorial and anterior localisations. Between 1992 and 2011 the Gamma Knife Radiosurgery was used as an alternative to proton and photon therapy at the Univ. Clinic for Neurosurgery in Graz. Radiosurgery was developed with contributions from other tumor centers for the treatment of large choroidal melanomas or those with posterior localization.

Transpupillary thermotherapy (TTT): Transpupillary thermotherapy (TTT) was developed in an animal model in 1995 in Leiden by Osterhuis and Journée de Korver for the treatment of flat posterior localized melanomas. The therapy has been discredited and neglected due to an increased rate of recurrences in individual tumor centers, but should be evaluated again on the basis of good personal experience.

Endoresection: Uveal melanomas are going to be resected after pre-irradiation because of the large tumor volume or a persisting retinal detachment by means of vitrectomy techniques. The Leksell Gamma Knife (LGK) was used as an irradiation technology in Graz and in Essen.

Biopsy: Biopsies either with a transvitreal or transcleral approach have been carried out for several years for histopathological, genetic and microbiological studies. New microbiological findings will hopefully lead to the development of promising new systemic therapeutic concepts.

Retinoblastoma: In contrast to choroidal melanoma, adjuvant chemotherapy is highly effective in chemoreduction of retinoblastomas prior globe preserving therapy.

Brachytherapy with Ruthenium 106 applicators, triple freeze/thaw cryotherapy and laser therapy have been used for decades at the department. TTT with or without simultaneous chemotherapy (chemothermotherapy) was recently introduced. New therapy concepts such as intrabulbar chemotherapy (already

in use) as well as intraarterial chemotherapy (shortly before implementation) are already in routine.

Since 2003, retinoblastomas have been treated in Graz for the first time in a therapy optimising study. So called RBA2003 was developed by the Department of Paediatric Hematology/Oncology in Graz together with the Department of Ophthalmology. The University Clinicum Graz establishes itself as a reference center for retinoblastomas and pseudoretinoblastomas in Austria and surrounding countries and has been receiving inquiries and patient assignments from the Alps Adria countries, Switzerland, Bulgaria, Czech Republic, Romania and Russia.

Wedrich, currently chairman of the Department of Ophthalmology, Medical University Graz, promoted the development of the retinoblastoma competence center in terms of personnel, instrumentation and logistical aspects. In 2015, the Univ. Clinicum Essen developed an expanded international protocol based on the protocol RBA2003, according to which patients from Graz and Essen are now treated and evaluated together. This protocol, in turn, is considered in an EU application initiated by Chandada (Buenos Aires, Barcelona) for an uniform treatment of retinoblastomas in Europe.

In 2003 the NGO, Light for the World, asked the Ophthalmic Oncology group Graz to examine the framework conditions for the establishment of a retinoblastoma center in Mozambique/Africa.

Recently the Ophthalmic Oncology group of the Department of Ophthalmology was integrated into the Comprehensive Cancer Center (CCC) of the LKH Univ. Clinicum Graz.

Conclusion The concept of globe-preserving therapy established at the Department of Ophthalmology was confirmed 32 years after our introduction by the largest multicentric study (COMS study) in the USA, according to which no difference in survival between enucleation and globe-retaining therapy (Iodine 125) was found in small and medium-sized choroid melanomas. The unchanged (sometimes very bad) prognosis for over 30 years may possibly be improved in due time by new treatment concepts. The basis for these encouraging developments are cutting-edge findings from cytogenetic and molecular biological research.

Keywords Ophthalmic oncology service · Department of Ophthalmology · Medical University Graz (MUG) · History · Comprehensive Cancer Center Graz (CCC)

Einleitung

Lange Zeit galt die Meinung, dass die radikale Entfernung eines intraokularen Tumors, z. B. eines Aderhautmelanoms mittels Enukleation die Metastasierung verhindern kann. Lommatzsch und Kiehl konnten an einer kleinen PatientInnen Kohorte erstmals

beweisen, dass die Metastasierung unabhängig von der Art der Therapie abläuft [1].

Jahrzehnte später wurden diese ersten Erkenntnisse aus der damaligen DDR in den Vereinigten Staaten von Amerika von der bislang größten Therapiestudie (der COMS Studie) bestätigt, wonach die Lokaltherapie des Aderhautmelanoms zu keiner Verschlechterung der Lebensprognose führt und bezüglich Prognose mit der Enukleation gleichzusetzen ist [2].

Über 30 Jahre war die Prognose des Aderhautmelanoms unverändert schlecht. Erst die Entdeckung von chromosomalen Abberationen ebnete den Weg für weitere mikrobiologische Forschungen [3]. So sind pathologische Gene bzw. Pathways identifiziert, die wieder Grundvoraussetzung für die Entwicklung neuer Therapien zur Verbesserung der Prognose des Tumorleidens sind.

Ungeachtet dessen bleibt die richtige Diagnose und adäquate Lokaltherapie für die Lebensqualität des Patienten entscheidend [4].

Vorliegender Artikel beschreibt aus der Sicht des Autors die Entwicklung der organerhaltenden Therapie des Aderhautmelanoms wie auch Retinoblastoms, wie sie an der Ophthalmoonkologie in Graz praktiziert wird und gibt einen kurzen Ausblick auf neue lokale und systemische Therapiekonzepte.

Ruthenium 106 Brachytherapie (ab 1985 bis heute)

Bis 1982 wurde an der Univ.-Augenklinik jedes Auge mit einem Aderhautmelanom enukleiert. Hofmann (1964–1987), damaliger Vorstand der Klinik, ermöglichte dem Autor, Lommatzsch und seine Frau Ballin in Leipzig zu besuchen. Lommatzsch führte 1964 mit den Physikern Vollmar und Vormun den Ruthenium 106 Applikator ein [5, 6], der bis heute die Standardtherapie des kleinen bis mittelgroßen (bis zu 6 mm Prominenz) Aderhautmelanoms der äusseren und mittleren Netzhautperipherie darstellt. Wir würden die Ruthenium 106 Schale heute als Goldstandard für diese Tumoren bezeichnen [5–8] und sie in dieser Lokalisation und Größe dem Jod 125 Applikator vorziehen.

Der Nachteil des Ruthenium 106 Applikators ist die beschränkte Eindringtiefe von 6 mm sowie die Limitierung auf anteriore Lokalisationen. Tarmann publizierte vor kurzem eine der größten Serien über die Tumorkontrolle nach Ruthenium 106 Therapie [8]. Ungewöhnliche Komplikationen, Regressionsmuster bzw. Metastasierungen konnten von Mossböck durch Applikatoren unterschiedlicher Aktivität (kurze Verweildauer und hohe Dosisrate vrs. geringe Dosisrate und lange Bestrahlungsdauer) erklärt werden [9].

Je weiter posterior die Applikatorlage, desto wahrscheinlicher ist eine inkomplette Überlappung des Tumors mit der hohen Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs. Deshalb wurden PatientInnen mit Aderhautmelanomen des hinteren Augenpols

Abb. 1 **a** Histopathologischer Schnitt eines enukleierten Auges; totale Tumornekrose, verklumptes Pigment nach Nekrose der Tumorzellen. **b** Intraokularer nekrotischer Tumor, umgeben von einer chorioatropen Narbe (nach Ru106 Brachytherapie und Gamma Knife Radiochirurgie) (1. gemeinsame Patientin nach der Gamma Knife Behandlung in Bergen/Norwegen 11/91 und Ru106 Brachytherapie)

vor 1992 zur Protonen Bestrahlung nach Lausanne/Schweiz geschickt [10]. Der interimistische Vorstand Hanselmayer (1987–1989) unterstützte das organerhaltende Therapiekonzept von Anfang an.

Zwischen 1992 und 2011 wurden PatientInnen mit den Indikationen, die damals für die Protonentherapie galten, mit dem Lecksell Gamma Knife in Graz behandelt.

Leksell Gamma Knife Radiochirurgie in der Behandlung des Aderhautmelanoms (1992–2011)

Erste Versuche der Behandlung von Aderhautmelanomen mit dem Leksell Gamma Knife wurden in Buenos Aires/Argentinien in einer Privatklinik (Clinica del Sol) unternommen [11]. Publikationen über Details dieser PatientInnen existieren nicht.

1991 hatte der Autor Gelegenheit, mit den Neurochirurgen Backlund und Ganz eine Patientin aus Osttirol in Bergen/Norwegen zu behandeln. Der Tumor zeigte über viele Jahre eine ausreichende Tumorergression [12]. Backlund war Mitglied der Arbeitsgruppe um Leksell, dem Erfinder des Gamma Knife [13]. Damals war noch kein Gamma Knife in Graz verfügbar. Die empirisch festgelegte Dosis wurde in Bergen nach langen Diskussionen mit Neurochirurgen, Strahlenbiologen (voran Ganz) und dem Autor mit 50 Gy festgelegt. Damals existierte ein Tiermodell, dessen Erkenntnisse jedoch nur bedingt auf PatientInnen anwendbar waren [14]. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen (klinischer, strahlenbiologischer und organisatorischer Natur) wurde im Juni 1992 unmittelbar nach Installation des Gamma Knifes an der Univ. Klinik für Neurochirurgie in Graz nach Initiative des damaligen Vorstands der Univ. Klinik für Neurochirurgie, Pendl, und des Vorstandes der Univ.-Augenklinik, Faulborn begonnen, eigene PatientInnen mit Aderhautmelanomen als Alternative zur Enukleation mit dem Leksell Gamma Knife zu behandeln [15, 16]. In der ersten Serie von 31 PatientInnen wurde in Graz wie auch in anderen Zentren eine inakzeptabel hohe Rate an Neovaskularisationsglaukomen [17] diagnostiziert, die einige Zentren bewog, diese Therapie zu verlassen. Am

Klinikum Graz reduzierten das Gamma Knife Team aufbauend auf den Erkenntnissen der Radiochirurgie des Akustikusneurinoms (weniger Nebenwirkungen, höhere Kontrollrate bei Dosisreduktion), die Dosis um 5 Gy/2 Jahres Schritten bis zu einer finalen Dosis von 30 Gy ([18]; Abb. 1, 2 und 3). Ziliarkörpermelanome wurden von der Radiochirurgie ausgeschlossen [19]. Mittlerweile reduzierten einige Zentren die Dosis weiter auf 25 Gy (ohne Verminderung der Tumorkontrollrate), die definitive Dosis ist noch nicht bestimmt [20]. Wackernagel publizierte 2016 an 189 PatientInnen mit einer der längsten Verlaufsbeobachtungsdauern eine Tumor Kontrollrate von 94,4 % (81,6 % Augenerhalt) [21, 22]. Auf Grund der Charakteristik des Strahls (konvergente Einstrahlung von 201 Gamma Strahlen) ist die radiogene Exposition des vorderen Segments im Vergleich zur Protonentherapie gering [23].

Entscheidende ergänzende Beiträge zur Radiochirurgie von Aderhautmelanomen wurden in engen nationalen/internationalen Kooperationen in Wien [24], Verona [25], und Sheffield [26] geleistet.

2011 wurde nach einem Beschluss der Anstaltsleitung des LKH Univ. Klinikums Graz (KAGES und Medizinische Universität) die Therapie mit dem Gamma Knife in Graz beendet. Diese Therapie war für das Aderhautmelanom zu jenem Zeitpunkt v. a. von Seiten der Dosis nach über 20 Jahren Dosisfindung optimiert, in der Neurochirurgie wurden benigne Tumoren ohne Eröffnung des Gehirnschädels bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil mit sehr hohen Erfolgsraten behandelt, im PatientInnenkollektiv fanden sich viele ausländische PatientInnen. Graz hatte damals auf dem Gebiet der stereotaktischen Radiochirurgie v. a. auch durch die Initiativen des damaligen Vorstandes der Univ. Klinik für Neurochirurgie, Pendl, eine ausgezeichnete internationale/weltweite Reputation.

IML (Indeterminate Melanocytic Lesions)

Eine große therapeutische und diagnostische Herausforderung stellen die verdächtigen Naevi der Aderhaut dar, da sie in vielen Fällen nicht von einem kleinen

Abb. 2 a Leksell Gamma Knife (Graz), b Stereotaxierahmen, fixiert an der Schädelkalotte zur Immobilisation des Kopfes. c Schema: 201 Kobalt 60 Strahlen treffen sich in einem fiktiven Mittelpunkt (Kreuzfeuerung). d Der Kopf des Patienten mit sei-

nem Stereotaxierahmen ist im Kollimatorhelm des LGK fixiert. e Verlauf der Isodosen (vom Strahlenphysiker berechnet und gemeinsam mit dem Ophthalmoonkologen definiert)

Abb. 3 a Juxtapapilläres Aderhautmelanom (bedeckt die Papille), 10 mm Prominenz. b 1 Jahr nach Radiochirurgie, B-Scan zeigt einen nekrotischen Tumor mit 5 mm Prominenz

Aderhautmelanom differenziert werden können. Über Jahrzehnte war das dokumentierte Wachstum der einzige Indikator für eine Therapie, da man in diesem Fall von einer malignen Transformation ausging.

In dem Intervall zwischen Diagnosestellung und dokumentiertem Wachstum, das in der Regel viele Monate bis Jahre betragen kann, könnte jedoch im Fall eines kleinen Aderhautmelanoms bereits eine Mikrometastasierung bzw. Tumorzelldissemination stattgefunden haben. Auch wenn wir uns derzeit am dokumentierten Wachstum orientieren, scheint diese möglicherweise verzögerte Behandlung eine für uns inakzeptable Verzögerung einer notwendigen und

wahrscheinlich lebensrettenden Therapie darzustellen. Diese Läsionen sind oft am hinteren Pol bzw. am Sehnerven lokalisiert. Eine Teletherapie scheint auf Grund der zu erwartenden Nebenwirkungen nicht geeignet, v. a. da ohne histologische Diagnosesicherung das Vorliegen eines harmlosen Naevus nicht ausgeschlossen werden kann. Mittlerweile wurden Risikofaktoren für die Wahrscheinlichkeit eines Wachstums/einer malignen Transformation erarbeitet [27], die jedoch die Therapieentscheidung nicht entscheidend beeinflussen können.

Abb. 4 Juxtapapilläres Aderhautmelanom (DD IML) vor transpupillärer Thermotherapie (TTT) **a** (07/95). **b** Unmittelbar nach TTT: konfluierende Thermotherapieeffekte. **c** 5 Jahre nach Therapie (03/2000): Narbe mit zentraler Pigmentation, Visus: 0,8

Eine Weiterentwicklung bei der Differenzierung zwischen Naevi und kleinen Melanomen stellt die bioptische Diagnosesicherung dar [28].

Transpupillare Thermotherapie (TTT) (1992–2001)

Oosterhuis ermöglichte dem Autor, an seinen Experimenten in Leiden/Holland 1991 teilzuhaben. Dabei wurde ein Diodenlaserstrahl auf ein subkutanes Melanom einer Maus mit einer sehr langen Expositionszeit und geringen Energie gerichtet und die Temperaturverläufe mit den unterschiedlichen Laserparametern korreliert. Die Temperaturverläufe wurden mit Mikrothermosonden gemessen. Eine Temperatur von ca. 60 Grad im Tumor war notwendig, um eine völlige Tumornekrose zu erreichen.

Oosterhuis war 1992 zum Zeitpunkt seiner Experimente emeritiert. Es war schwierig für ihn, seine experimentellen Erfahrungen klinisch umzusetzen [29]. Auch war für ihn die Entwicklung eines Adapters für die Spaltlampe zusammen mit einem japanischen Ingenieur eine große Herausforderung. Durch die Kooperation der Univ.-Augenklinik mit Iris Medical in den USA konnte unmittelbar nach Fertigstellung eines Prototypen (Adapter für einen Diodenstrahl an der Spaltlampe) an 3 PatientInnen nach deren Einverständnis mit Aderhautmelanom, deren Tumoren für eine Enukleation vorgesehen waren, Herde unterschiedlicher Expositionszeit bzw. Energie gesetzt werden. Die histopathologischen Erkenntnisse waren entscheidend in Hinblick auf die Eindringtiefe und der dazu nötigen unterschiedlichen Laserparameter. Diese Erkenntnisse flossen in die Entwicklung der Laserparameter (Spotgröße 500–3000 μm , kontinuierliche Exposition von mindestens einer Minute) ein. Die maximale Eindringtiefe, vorausgesetzt optimale Bestrahlungsparameter (klare Linse, koaxialer Strahl, optimale Lage des Kontaktglases, koaxiales Auftreffen

des Strahls auf den Tumor etc) war in vitro 3,9 mm [30].

Der Autor behandelte zw. 1992 und 1995 32 überwiegend flache Aderhautmelanome vrs intermediale Lesions (IML) ([31]; Abb. 4) Kritiker konnten argumentierten, dass auch verdächtige (prominente) Naevi behandelt wurden, zumal wir keinen histopathologischen Beweis für das Bestehen eines Aderhautmelanoms hatten. Damals war eine Biopsie mit adäquater Technik für derartige Läsionen noch nicht akzeptiert und entwickelt.

Die Therapie geriet in Mißkredit, als einige Zentren über eine inakzeptabel hohe Rate von Rezidiven berichteten. Die Schwierigkeit bei der Durchführung einer TTT bestand darin, dass mit demselben Diodenlaser, jedoch mit unterschiedlichen Parametern eine konventionelle Photokoagulation oder eine Thermotherapie durchgeführt werden konnten. Während die maximale Eindringtiefe einer Photokoagulation/Lichtkoagulation 1 mm ist, kann mit der TTT eine Nekrosentiefe von 3,9 mm erreicht werden [30]. Auch wurden zahlreiche Läsionen behandelt, die weder von Seiten der Lokalisation noch Tumorthöhe für eine TTT geeignet waren. Die Therapie für die pigmentierten Aderhautläsionen sollte jedoch gerade in Hinblick auf die TTT Behandlung von Retinoblastomen reevaluiert werden, da auch bei letzterer Indikation die vollständige Überlappung der Knoten, die ausreichende Eindringtiefe und das Fehlen von Pigment bei Verwendung des Diodenstrahls große Herausforderungen darstellen.

Späte Endoresektion (nach Vorbestrahlung mit dem Gamma Knife)

Eine Amotio nach Strahlentherapie mit einem Ruthenium 106 Applikator bildet sich in der Regel zurück. Bei jenen länger andauernden Fällen (z. B. bei einer preexistenten Amotio zum Zeitpunkt der Diagnose-

Abb. 5 **a** Patient in Lagerungsposition am Eyetracker mit thermoplastischer Maske zur Immobilisation des Kopfes (Symbolfoto). Über einen Spiegel, der vor den Augen angebracht ist, kann der Patient eine leuchtende LED als Fixierungspunkt sehen. Die Infrarot-Kameras zur Beobachtung der Pupillenposition sind in der Box vor der Brust des Patienten untergebracht. **c** Screenshot der Benutzeroberfläche Eyetracker-Software. Die blau dargestellten Fadenkreuze markieren die aktuell ermittel-

te Position des Zentrums der Pupille. Die gelben Fadenkreuze zeigen die Soll-Position an, die Kreise zeigen die angewählte Toleranz an. **d** Screenshot der Benutzeroberfläche Eyetracker-Software. Bei Überschreiten der Toleranzgrenzen wird die Behandlung automatisch unterbrochen, die Darstellung wird rot eingefärbt, um auf diesen Umstand aufmerksam zu machen. **b** Lagerung des Patienten mit dem Eyetracker am Linearbeschleuniger

stellung bzw. Verwendung von Applikatoren mit hoher Dosisrate [9]) haben wir zum Erhalt des Auges eine Wiederanlegung der Netzhaut mittels Vitrektomie Techniken bei 5 PatientInnen durchgeführt [32]. Der Eingriff war v. a. wegen der z. T. starren Netzhaut schwierig, die Anlage gelang in allen Fällen, die Funktion war mit Lichtempfindung in allen Augen enttäuschend, sodass wir diesen Zugang wieder verließen.

Faschinger, interimistischer Vorstand der Univ.-Augenkl. nach Faulborn, motivierte den Autor trotz Rückschlägen am Konzept der organerhaltenden Therapie festzuhalten und unterstützte den Autor in personeller Hinsicht.

Frühe Endoresektion nach Vorbestrahlung

Damato stellte die Endoresektion vor [33], die auf einer Technik von Peymann basierte [34]. Heftige Diskussion provozierte eine Publikation von Garcia Arumi [34], der eine Endoresektion ohne vorangegangene Bestrahlung durchführte. Viele Ophthalmoonkologische Zentren (wie z. B. Essen, Innsbruck) einschließlich unserer Arbeitsgruppe lehnen eine Endoresektion ohne Vorbestrahlung ab. Neben der Gamma Knife Radiochirurgie [35, 36] kann eine Vorbestrahlung auch mittels Protonen durchgeführt werden [37].

Photonentherapie am Linac (2011 bis heute)

2011 kam es zu einem Technologie Wechsel vom Leksell Gamma Knife zu einem Linearbeschleuniger der neuesten Generation (Linac Novalis) auf Grund einer neuen Strahlenschutzbestimmung in Österreich bzw. strategischer Überlegungen am LKH Univ. Klinikum Graz.

Anfänglich wurde die Bestrahlung einzeitig durchgeführt, der Kopf bzw. das Zielvolumen nach Muster der Leksell Gamma Knife Radiochirurgie fixiert). In weiterer Folge wurde diese Technik von einer fraktionierten Strahlentherapie mit videounterstützter Fixationseinrichtung abgelöst (Abb. 5). Da eine Fixationseinrichtung kommerziell leider nicht erworben werden konnte (z. B. vom AKH Wien), musste am Klinikum in Graz ein sogenannter Eye tracker neu entwickelt werden [38].

Unsere ersten eigenen Ergebnisse der Photonentherapie des Aderhautmelanoms am Linac [39] sind ermutigend, zur definitiven Beurteilung fehlt jedoch eine längere Verlaufsbeobachtungsdauer.

Die ophthalmoonkologisch-strahlentherapeutische Arbeitsgruppe am AKH Wien hat bereits zahlreiche Arbeiten auf dem Gebiet der Photonentherapie mit längerer Beobachtungsdauer publiziert, nachdem sie bereits frühzeitig vom Gamma Knife auf die Photonentherapie umgestiegen war [40, 41].

Genetik

Neben der klinischen Genetik (Untersuchung von gehäuftem Vorkommen von Tumoren in einer Familie) werden die Zytogenetik und Molekulargenetik den Weg für eine bessere Therapie des Aderhautmelanoms ebnet [42].

Zytogenetik

Chromosom 3

Heute können grobe strukturelle Veränderungen in den Chromosomen oder deren Verluste mit Methoden wie Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH-zytogenetischer Schnelltest), Spectral karyotyping (SKY) und die Array Comparative genomic hybridization (CGH) nachgewiesen werden. Bei Aderhautmelanomen wurden eine Reihe von Chromosomen-abberationen in den Chromosomen 1,3,6 und 8 gefunden. Ein Verlust einer Kopie des Chromosom 3 [43] (Monosomie 3) korreliert mit einer erhöhten Mortalität der PatientInnen (in 50 % der Tumoren nachweisbar). Dennoch entwickeln sich auch ohne Abberationen eine metastasierende Erkrankung in 5–20 % der PatientInnen. PatientInnen mit Veränderungen am Chromosom 8 weisen ebenso eine verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit auf [44]. Oft treten die Chromosomenanomalien 3 und 8 gemeinsam auf, die verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit addiert sich in dieser Konstellation.

Molekulargenetik

Die Trennlinie zwischen Zyto- und Molekulargenetik wird durch neue Untersuchungsmethoden wie Array-CGH immer mehr verschoben.

Myc-Familie

C-Myc, N-Myc und L-Myc sind Transkriptionsfaktoren und potenzielle Onkogene, in Tumoren werden die 3 oft stark exprimiert. Onkogene (Krebsgene) sind als Gene Teil des Erbgutes eines Menschen, die den Übergang vom normalen Wachstum in ungebremses Tumorstadium fördern [45]. In Tumoren wird jedoch häufig eine starke Expression aller drei Myc Gene gefunden. Die erhöhte Expression von c-Myc in Tumoren ist seit 20 Jahren bekannt und wurde schon früh als prognostischer Marker verwendet [46]. Das c-Myc Gen ist auf Chromosom 8q24 in der Nähe der Bruchstelle des langen Arms des Chromosoms 8 lokalisiert.

TGF

TGF-regelt mit antiapoptotischen Eigenschaften das Wachstum und die Differenzierung von epithelialen, endothelialen, neuronalen und hämatopoetischen Zellen. Es wird aus der inaktiven Form durch

eine Reihe von vorwiegend unspezifischer Faktoren, wie Bestrahlung, Sauerstoffradikale, Medikamente und Proteasen freigesetzt. Eine entscheidende Rolle scheint TGF beim Aderhautmelanom zu spielen. Eine starke intratumorale Entzündungsreaktion mit einer großen Anzahl tumorinfiltrierender Leukozyten und Makrophagen wird häufig bei Monosomie 3 gefunden, ein Umstand, der für innovative Therapien genutzt wird (siehe Therapie). Es konnte gezeigt werden, dass TGF-Zellen des Aderhautmelanoms der Zytolyse durch natürliche Killerzellen zugänglich macht [47]. Durch eine Förderung der Adhäsion nicht invasiver Melanomzellen an Endothelzellen in der Leber in der Zellkultur scheint auch eine Bedeutung von TGF in der Kaskade der hämatogenen Metastasierung wahrscheinlich [48]. Das bietet eine mögliche Erklärung für die frühe Entwicklung von Metastasen in der Leber. Durch die angiogenesefördernden Eigenschaften von TGF wäre auch ein weiteres Wachstum der Mikrometastasen zu klinisch signifikanter Größe erklärbar [49].

Ras/Raf/MAPK-Pathway (Signaltransduktionswege)

Der Ras/Raf/MAPK Signalweg (pathway) ist ein mehrstufiger Signaltransduktionsweg von der Zelloberfläche in den Zellkern. In vielen Tumoren ist der Ras/Raf/MAPK Pathway durch Mutationen in Ras und/oder Raf aktiviert, und dies führt zu Wachstumsfaktor unabhängigen Zellwachstum [50].

p-53 Pathway

Das p53 Protein ist ein Transkriptionsfaktor, welcher den Zellzyklus und die Zellteilung durch die Regulation anderer Gene kontrolliert. P53 ist ein entscheidender Faktor in der Zellantwort auf DNA Schäden und ein kritischer Faktor in der Tumor Suppression. Die Expression wird durch Cytokine, Wachstumsfaktoren, Hypoxie, aber auch Hyperoxie stimuliert. Die wesentliche Funktion ist die Arretierung der Zelle in der G1 oder G2 Phase des Zellzyklus, solange, bis der DNA Schaden repariert ist. Alternativ, wenn der DNA Schaden irreparabel ist, leitet P53 die Apoptose der Zelle ein [51].

Bcl-Pathway

Die Proteine der Bcl-Familie sind ProtoOnkogene und regulieren den Zellzyklus, Zellüberleben und Apoptose. Bcl-2, Bcl-xL und Bcl-w haben antiapoptotische Eigenschaften und fördern auf diesem Wege das Tumorstadium [52].

Rb-Pathway

Das Retinoblastom-Tumor Suppressor Protein spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des Zellzyklus

Abb. 6 Leukokorie als Erstsymptom eines Retinoblastoms in mehr als 50 % der PatientInnen. Dem Vater des Kindes fällt die Weißfärbung der Pupille auf einem Photo auf, das Auge kann mit Radiochemotherapie (Ruthenium 106 und simultaner Chemotherapie) mit Lesevermögen erhalten werden

nicht nur im Retinoblastom, sondern auch in vielen anderen Tumorzellen [53] und ist am längsten bekannt.

Klinische Relevanz

Die Erkenntnisse der Zytogenetik/Molekularbiologie wurden in der klinischen Praxis zur Einschätzung der Prognose des Tumorleidens übernommen. Während der Nachweis einer möglichen schlechten Prognose (bei einer Kombination von Monosomie 3 und 8 q Deletion) anfänglich psychologisch problematisch war, da sich daraus keine therapeutische Konsequenz ergab, werden dzt. neue Medika in unterschiedlichen Stadien der (klinischen) Erprobung getestet, deren Entwicklung auf diesen neuen molekularbiologischen Erkenntnissen aufbauen. Mittlerweile wurden neue Techniken entwickelt, um auch sehr kleine Gewebeproben erfolgreich zu untersuchen [54].

Therapie einer systematischen Metastasierung

Das Aderhautmelanom hat je nach Risikokonstellation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Metastasierungsrisiko von 50–70 % innerhalb von 5 Jahren. Die Entwicklung effektiver adjuvanter Therapiestrategien mit dem Ziel der Reduktion des Metastasierungsrisikos bzw. einer effektiven Therapie einer Metastasierung mit Verbesserung des Überlebens ist einer der wichtigsten Herausforderungen. Zur Zeit muss davon ausgegangen werden, dass die Metastasierung bei High-risk Melanomen schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt beginnt und das Melanom zu diesem Zeitpunkt klinisch noch nicht auffällig ist, beziehungsweise als undefinierbare pigmentierte Läsion (IML) erscheint. Die lebensverlängernde Wirkung systemischer oder intraarterieller hepatischer

Chemotherapien zur Behandlung klinisch manifester Lebermetastasen ist gegenwärtig nicht gesichert [55]. Eine adjuvante Therapie der High-risk Melanome ist mit hoher Wahrscheinlichkeit effektiver, wenn sie durchgeführt wird, noch bevor die Metastasen klinisch auffällig werden. Oral verfügbare, besser verträgliche Chemotherapien und sogenannte „targeted therapies“, welche gezielt in die molekularen Abläufe der Tumorphysion eingreifen, bieten eine Möglichkeit, die schlechte Prognose dieser PatientInnen in Zukunft zu verbessern [56]. Zahlreiche Studien befinden sich dzt in unterschiedlichen Phasen der Implementierung, beispielhaft seien die Immuntherapie mit T-Lymphozyten bzw. Therapien mit der Suppression von Pathways genannt.

Immuntherapie mit Tumor infiltrierenden T-Lymphozyten

In einer einarmigen Single Center, Phase 2 Studie wurden bei progredient metastasierenden PatientInnen autologe Tumor infiltrierende T-Lymphozyten (TILs) infundiert, die zur (teilweisen) Regression von Aderhaut Metastasen führten.

Initial wurde dabei eine Metastasektomie durchgeführt, um Tumorgewebe zu gewinnen und daraus TIL Kulturen zu gewinnen, aus denen eine umfangreiche ex vivo T-Zell Expansion generiert wird. Eine Lymphozyten reduzierende Chemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid (2d) und Fludarabine (5d) wurde von einer einzeitigen Infusion von TILs mit einer simultanen Hochdosis Therapie von Interleukin 2 gefolgt.

Von 21 PatientInnen wiesen 7 (35 %) eine Tumorregression auf (bei 6 PatientInnen eine teilweise Regression, ein Patient zeigte eine totale Rückbildung aller Metastasen) [57].

Oncogen targeted Therapy

Ein weiterer Ansatz ist die Blockierung biochemischer Pathways: RAF-MEK-ERK Pathways werden durch kleine Moleküle von MEK Inhibitoren angegriffen und dadurch das Wachstum von Melanom Zellen, die GNAQ/GNA11 Q209 Mutationen enthielten, ausser Kraft gesetzt [58]. Andere Inhibitoren werden dzt. in zahlreichen weiteren Studien untersucht.

Retinoblastomtherapie am LKH Univ. Klinikum Graz

Der Unterschied in der Behandlung des Retinoblastoms gegenüber anderen intraokularen Tumoren liegt im oft beidseitigen Befall, dem multiplen Auftreten der Tumorknoten (z. B. beim genetischen, familiären Retinoblastom), dem sequentiellen Auftreten theoretisch bis zum 6. Lebensjahr und der Möglichkeit des Auftretens von 2. und 3. Tumoren beim familiären Retinoblastom (Abb. 6).

Abb. 7 **a** 7 mm hoher Retinoblastomknoten am Sehnerven gelegen. **b** Dasselbe Auge mit subretinalen Knoten in einer flach total abgehobenen Netzhaut (Visus Lichtempfindung, Erstsymptom Schielen)

Abb. 8 **a** Der in Abb. 7 gezeigte, 7 mm prominente Knoten am Sehnerven. **b** 2 Jahre nach Therapie: Narbe nach primärer Chemoreduktion und sequentieller Ruthenium 106 Brachytherapie. Die Netzhaut hat sich vollständig angelegt, die subretinalen Knoten wurden mit 3-fach Kryo behandelt. Visus 0,2 (nach sehr konsequenter Okklusionsbehandlung der Mutter)

In der Literatur vorgegeben ist eine sehr hohe, über 95 % zu erlangende Überlebenswahrscheinlichkeit, die in Graz über Jahrzehnte erreicht wurde [59].

Ein weiterer Unterschied gegenüber dem Aderhautmelanom ist das gute Ansprechen auf eine Chemotherapie, die in der Regel (über 80 %) zu einer deutlichen Reduktion des Tumolvolumens führt. Derart verkleinerte Tumoren können mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit an Nebenwirkungen, mit einer 3-fachen Kryokoagulation (periphere Lokalisation bis 3 mm Prominenz), transpupillaren Thermotherapie mit dem indirekten Dioden Laser (TTT- bis etwa 3 mm Prominenz) bzw. Brachytherapie mit Ruthenium 106 Applikatoren (bis 6 mm Prominenz) organerhaltend behandelt werden (Abb. 7 und 8).

Mit Einführung der (experimentellen) intraarteriellen Chemotherapie [60] können nun vermehrt Augen erhalten werden, die früher enukleiert werden mussten. Vor der definitiven Beurteilung dieser neuen, interdisziplinären Therapie sollte jedoch noch das Nebenwirkungsprofil exakt erhoben bzw. einheitliche Indikationen erarbeitet werden.

Die intraarterielle Chemotherapie kann in wenigen Wochen als Therapie auch in Graz in enger Kooperation mit der Abteilung für interventionelle Radiotherapie angeboten werden. Zwischenzeitlich bestehen Kooperationen mit Essen und Lausanne, die die intraarterielle Chemotherapie an unseren PatientInnen durchführen. In einem internationalen Netzwerk, dass

sich im Rahmen der Vorbereitung für einen EU Antrag gebildet hat (z. B. mit Barcelona, Lausanne, Amsterdam, Sienna und Essen) findet erstmals ein reger internationaler Austausch mit verschiedenen Kompetenzzentren innerhalb von Europa statt.

Neben der intraarteriellen Chemotherapie als neue Therapie kann nun eine Glaskörperinfiltration mit einer intraokularen Chemotherapie (Melphalan) erfolgreich behandelt werden [61].

Gardner, lange hoch angesehener Vorstand des St. Anna Spitals, motivierte Graz 2003 als damaliger Leiter der Arbeitsgruppe für pädiatrische Hämatonkologie (AGPHO) in Österreich Graz zu einer Therapie Optimierungstudie, nachdem das Retinoblastom der einzige kindliche Tumor war, der ohne Protokoll behandelt wurde [62, 63]. Dieses Protokoll wurde von der Abteilung für Hämat Onkologie (Urban, Sovinz) zusammen mit der Univ.-Augenlinik Graz entwickelt und auch an anderen nationalen und internationalen Tumorzentren vorgestellt.

Dieses sogenannte RBA 2003 Protokoll wurde nach über einem Jahrzehnt von Temming in Essen aufgegriffen, weiter entwickelt und den heutigen Standards angepasst. Die Univ.-Augenlinik Graz behandelt nun Retinoblastome nach den gleichen Standards wie in Essen, die Tumoren werden in einem gemeinsamen Protokoll dokumentiert und ausgewertet bzw. schwierige PatientInnen in einem gemeinsamen Tumorboard besprochen. Regelmäßige Treffen in Essen

mit KollegInnen und Graz ergänzen diese enge Kooperation zwischen beiden Retinoblastomzentren. Tumorboards wurden bereits vor Jahren als Bedingung für komplexe Therapieentscheidungen sinnvollerweise von einer ausländischen Wissenschaftskommission gefordert. Diese wurde vom Ministerium für Wissenschaft/Forschung (Hahn) eingesetzt, die onkologischen Schwerpunkte aller medizinischen Universitäten in Österreich zu evaluieren.

Als Konsequenz wurden an den österreichischen medizinischen Universitäten, so auch in Graz, Comprehensive Tumor Centers (CCC) gegründet zum Zusammenschluss aller onkologisch tätigen KollegInnen der jeweiligen Universität. Retinoblastom PatientInnen werden entsprechend ihrem Einzugsgebiet entweder in Essen oder Graz behandelt und nachkontrolliert, was für viele Eltern und die betroffenen Kinder eine entscheidende Erleichterung bedeutet. Zuweisungen zur Therapie oder für eine Zweitmeinung bestehen mittlerweile aus Rumänien, Bulgarien, Lausanne, Tschechien, den Alpenländern und Moskau. Neben Retinoblastomen werden auch Pseudoretinoblastome zugewiesen. Bei diesem Krankheitsbild ist die Diagnose die entscheidende Herausforderung, gibt es doch über 30 Differentialdiagnosen [64].

Die richtige Differenzialdiagnose, die vielfältigen Therapien, die Verlaufskontrollen mit notwendigen Zweit- oder Dritttherapien über viele Jahre und die hämato-onkologische Betreuung (systemische Chemotherapie, Ausschluss, Diagnose und Therapie von hoch malignen Zweittumoren) ist derart spezialisiert, dass lediglich ein Kompetenzzentrum wie Essen oder Graz den geforderten hohen Standard erreichen kann.

Die gesetzliche Situation im LKH Univ. Klinikum Graz erschwert derzeit die Behandlung ausländischer PatientInnen v. a. wegen der Notwendigkeit einer einheitlichen Finanzierung der Behandlung. Wir glauben jedoch, dass im Rahmen der Umsetzung des RSG (Regionaler Struktur Plan), eine flächendeckende Behandlung ausländischer Retinoblastome in Zukunft möglich sein wird.

Eltern sind ein ganz wesentlicher Bestandteil in einer erfolgreichen Behandlung. Der Einschluss dieser in die Behandlung ist ein wesentlicher Eckpfeiler in der Therapie und Nachsorge. Erst kürzlich wurde ein EU Antrag unter der Federführung von Chandada (Antrag über eine gemeinsame Therapie des Retinoblastoms in der EU) wegen des Fehlens der adäquaten Einbindung von Eltern und anderer Angehörigen abgelehnt und muß nun revidiert werden.

Die Univ. Klinik Graz etabliert sich auf dem Gebiet des Retinoblastoms als Referenzzentrum, was auf Grund der Seltenheit des Tumors international auch gefordert wird. Nahezu alle Univ. Kliniken, Abteilungen, FachärztInnen und Eltern aus den Bundesländern unterstützen diese Initiativen sehr engagiert. Die Abteilung für Hämato/Onkologie der Univ. Kinderklinik versucht aus Rücksichtnahme auf die Eltern

bzw. Belastung der Kinder, hämato-onkologische Leistungen (Nachsorge, Chemotherapie, Therapie von Nebenwirkungen nach Chemotherapie) in die dem Heimatort benachbarten Kliniken/Abteilungen auszulagern (z. B. in das St. Anna Kinderspital in Wien), was hervorragend angenommen und unterstützt wird.

Partner Referenzzentren

Wir haben sowohl bei PatientInnen mit Aderhautmelanom, benignen intraokularen Tumoren als auch Retinoblastomen den Anspruch, dem Patienten die derzeit beste zur Verfügung stehende Therapie anzubieten.

Wenn wir selbst die optimale Therapie nicht oder noch nicht zur Verfügung haben, schicken wir die PatientInnen an ein Partnerzentrum (Berlin-Protonentherapie beim Aderhautmelanom), Essen oder Lausanne zur intraarteriellen Chemotherapie beim Retinoblastom. Bei der Photonen-therapie warten wir dzt. auf die Genehmigung zur Weiterführung der Therapie, nachdem eine AGES Pilot Studie beendet wurde. Die PatientInnen werden deshalb in der Zwischenzeit nach Berlin zur Protonentherapie (speziell PatientInnen mit Aderhautmelanomen nahe am Sehnerven) oder Wien (Photonentherapie) verwiesen. Die postoperativen bzw. mikrobiologischen Untersuchungen/Kontrollen werden in Graz durchgeführt. Eine Protonentherapie in Österreich (MEDAUSTRON in Wr. Neustadt) steht dzt. nicht zur Verfügung.

Curriculum in Netzhaut-, Glaskörperchirurgie in Kombination mit operativer Ophthalmoonkologie (advanced level nach ICO)

Ein simultanes Fellowship in vitreoretinaler Chirurgie und chirurgischer Ophthalmoonkologie macht Sinn und wurde vom damaligen Vorstand der Klinik, Faulborn (1989–2002) als Grundvoraussetzung für die Leitung des Tumorschwerpunkts gefordert. So hat die externe Netzhautchirurgie (Verankerung einer Plombe) Ähnlichkeiten mit der episkleralen Platzierung eines Ruthenium Applikators, die 3-fach Kryotherapie der Retinoblastom Knotens mit der Kryopexie der Foraminae bei Amotio und die indirekte Lasertherapie als solche bzw. modifiziert als transpupillare Thermotherapie (TTT) wird sowohl bei der Tumorbehandlung (Retinoblastom) als auch Netzhautchirurgie bzw. der Photokoagulation der ROP praktiziert. Neue Therapieansätze wie Endoresektion und transvitreale Biopsie sind heute möglich und werden in wenigen Zentren weltweit angeboten, u. a. auch in Graz [28]. Die kontrollierte/assistierte konservative [65] und operative Tätigkeit der Mitglieder des Tumorschwerpunkts wie auch anderer Subspezialitäten wurde vom Autor frühzeitig angestrebt [66] und wird von den Mitgliedern des Tumorschwerpunkts bei jüngeren auszubildenden KollegInnen konsequent fortgeführt. Die Ausbildungen werden vom derzeitigen Vorstand

Abb. 9 **a** Mosambique, Afrika (2003) Prof. Schuhmann, Vorstandsmitglied von Licht für die Welt, hält ein Kind mit einseitigem Retinoblastom, das sich mit einem Exophthalmus rechts nach einer Kataraktoperation präsentiert. Die Mutter rechts daneben hält ein Kind mit bilateralem Retinoblastom und beidseitiger Leukokorie. **b** Derselbe Knabe, der bei Univ. Prof. Schuhmann steht, in stärkerer Vergrößerung (mit Leukokorie und Exophthalmus)

der Klinik Wedrich (2005–heute) und dem Leiter/der Leiterin der Arbeitsgruppen je nach Ausbildungsstand aufeinander abgestimmt, freigegeben und überwacht.

Im Sinn einer Nachfolgeplanung, die auch von unserer Medizinischen Universität gefordert wird, hat ein Mitglied der Tumorguppe und Koautor (WW) ausgehend von Cleveland (Singh) ein eineinhalbjähriges internationales Fellowship an 4 führenden Tumorzentren (Cleveland, Liverpool, Stockholm, Los Angeles) absolviert. Er wurde gegenüber anderen Interessenten in den USA u. a. für dieses Fellowship deshalb ausgewählt, weil er in Graz eine strukturierte Ausbildung auf dem Gebiet der konservativen und operativen Ophthalmoonkologie (basics, standard und advanced nach ICO Kriterien [67]) absolviert hatte. Das Wissen wird wiederum an jüngere Mitglieder der Tumorguppe vorbildlich weiter gegeben, aufbauend auf diesem operativen Wissen neue Operationstechniken eingeführt u. a. eine optimierte Biopsietechnik (dualistisches Prinzip der konservativen und operativen Ausbildung).

Hilfseinsatz für Licht für die Welt in Afrika (Mosambique)

Im Gegensatz zu entwickelten Ländern mit einer mehr als 95 % Überlebenswahrscheinlichkeit liegt diese in weniger entwickelten Ländern (z. B. Afrika, Nepal, Pakistan, Indien) zwischen 20–60 % je nach Gebiet innerhalb Afrikas.

Auf Initiative der NGO, Licht für die Welt, wurden von einem Team des Univ. Klinikums Graz bestehend aus Ophthalmoonkologen bzw. pädiatrisch tätigen Hämato/Onkologen des Comprehensive Cancer Centers Graz (CCC) die Rahmenbedingungen für die Errichtung eines Retinoblastomzentrums in Beira, Mosambique/Südostafrika untersucht. Die Voraussetzungen dafür waren damals leider nicht gegeben, zumal nur ein indischer Vorderabschnittschirurg ohne

Kenntnisse in der Fundusuntersuchung bzw. Echographie vor Ort tätig war. Enukleationen wurden nicht nach europäischen Standards durchgeführt (keine adäquat lange Resektion des Sehnerven, Biopsien zur Diagnosesicherung vom Pathologen gefordert). Einige Retinoblastome präsentierten sich dem Team mit Proptosis und infauster Prognose (Abb. 9) (u. a. nach Biopsie oder Kataraktoperation), eine beidseitige Enukleation (von blinden Augen) wurde von den Angehörigen abgelehnt. Einige wenige Maßnahmen konnten gesetzt werden, wie eine Verbesserung der Enukleationstechnik (theoretisch, da zum Zeitpunkt der Visite keine Enukleationen durchgeführt wurden), das Vermeiden von Biopsien oder Kataraktoperationen bei unsicherem Hinterabschnittsbefund nach langen interdisziplinären Diskussionen mit dem Krankenhausdirektor, Pathologen, Radiologen, Ophthalmologen und Pädiatern gefordert. Organisatorische Differenzen auf Grund kultureller Unterschiede zwischen dem afrikanischen Manager des Krankenhauses und dem indischen Augenarzt konnten von Licht für die Welt zusammen mit dem Krankenhausmanager nur durch eine Veränderung der personellen Situation gelöst werden.

Es bestehen dzt. Bestrebungen, ein Retinoblastom Zentrum an einer Universitätsklinik/einem Lehrkrankenhaus an einem anderen Ort in Afrika mit Licht für die Welt aufzubauen. Ein Konzept wurde erstellt, Erfahrungen aus dem ersten Besuch in Beira berücksichtigt. Dzt. existieren einzelne Aktivitäten international anerkannter Autoritäten auf dem Gebiet des Retinoblastoms in Afrika [68]. Ein flächendeckendes Engagement ist jedoch erst dann sinnvoll, wenn alle Erfahrungen in ein gemeinsames, von allen Interessensgruppen getragenes Protokoll münden und die strukturelle und personelle Infrastruktur vor Ort geschaffen wird. Die Finanzierung des Aufbaus dieser Strukturen (durch die eigene Regierung, NGOs, WHO), die Ausbildung der Ophthalmoonkologen (ICO) sind

weitere Grundvoraussetzungen zur Lösung des Retinoblastomproblems in weniger entwickelten Ländern wie z. B. Afrika.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Behandlung unserer kleinen und erwachsenen PatientInnen erfolgt seit über 30 Jahren nach folgendem Priorisierungsschema

1. Das (Über-) Leben des Patienten/der Patientin ist immer unser oberstes Ziel. Schmerzen oder kosmetische Beeinträchtigung nach Therapie sollten so weit als möglich vermieden werden. Der Fokus liegt bei der Therapie auf dem Wohlergehen des Menschen und dem Verbot zu schaden („Primum non nocere“-Hippokrates). Das bedeutet, den Tumor mit einer hohen Erfolgsrate zu zerstören und kosmetische Beeinträchtigung bzw. Schmerzen zu vermeiden. Wir streben eine zumindest 90 % ige Tumorkontrollrate bei der ersten und entscheidenden Therapie an und sind damit im internationalen Vergleich mit anderen Kompetenzzentren vergleichbar.
2. Der Erhalt des Auges, sofern von Seiten der Größe und Lokalisation des Tumors gerechtfertigt, war seit 1985 immer ein vorrangiges Ziel und wurde von den meisten PatientInnen angestrebt. Die Enukleation bleibt jedoch immer für das Leben des Patienten/der Patientin eine gleichwertige, jedoch nicht übergeordnete Option.
3. Das Sehvermögen ergibt sich zwangsläufig aus der Lage, der Größe der Tumoren und dem Sehvermögen, das der Patient vor Einleitung einer organerhaltenden Therapie aufwies. Der Visus darf jedoch nie der primäre Fokus bei der Therapieentscheidung sein.

Die Univ.-Augenklinik Graz beschäftigt sich seit 2006 mit dem EFQM Modell und hat mittlerweile 3 Preise erreicht (2 × den C2E 2008 und 2010 bzw. den R4E 2017) [69].

Wir versuchen im Tumorbereich, die im EFQM geforderten Kriterien einzuhalten und einen Beitrag zum erfreulichen Gesamterfolg der Klinik zur Recognised for Excellence Auszeichnung (R4E im März 2017) zu liefern.

Die Retinoblastomversorgung wurde vom Vorstand der Klinik Wedrich von Beginn an personell und instrumentell als einen Schwerpunkt der Klinik gefördert und war eines von 13 Initiativen 2006 beim Start unserer EFQM Entwicklung.

Die Ophthalmoonkologie ist eine von 5 wissenschaftlichen Schwerpunkten der Klinik, die auch eine Initiative innerhalb der 3. Projekte zur Erreichung der ersten Committed to Excellence (C2E) Auszeichnung darstellte (=strategisches Projekt „Strategie und Ziele der Univ.-Augenklinik Graz. Gemeinsame Zielvereinbarung der Univ.-Augenklinik mit ihren beiden Trägern Medizinische Universität und Krankenanstalten

Gesellschaft“). Mittlerweile besteht das Stammteam der Ophthalmoonkologie aus 4 Mitgliedern, die sich in unterschiedlichen Phasen Ihrer Laufbahn/Ausbildung befinden.

Weitere KollegInnen mit großem Interesse an der Ophthalmoonkologie und z. T. hochrangigen Publikationen in diesem Schwerpunkt [70] absolvieren neben ihrer Facharztausbildung und Betätigung in anderen Schwerpunkten bereits erste Phasen (basics, standards) der Ausbildung in Ophthalmoonkologie nach ICO Kriterien.

Vision 2030

Retinoblastom

Weniger entwickelte Länder

Die Grazer Tumorgruppe ist bereit, sich mit Licht für die Welt weiter um eine verbesserte Retinoblastomversorgung in weniger entwickelten Ländern zu engagieren. Einzelinitiativen sind auf Grund der Komplexität der Thematik nicht zielführend. Licht für die Welt, NGO, mit Sitz in Wien, hat als Partner nicht nur eine langjährige, hoch effiziente und erfolgreiche Betätigung in der Augenheilkunde in weniger entwickelten Ländern vorzuweisen, sondern auch Verbindungen zu großen Persönlichkeiten (Spender), die diese Mission unterstützen (wie z. B. Dr. H. Fischer, Altbundespräsident, der die Schirmherrschaft über diese NGO übernommen hat).

Das Überleben der betroffenen Kinder soll sich deutlich erhöhen, was bedeutet, dass die frühzeitige Diagnose (Stichwort Screening) flächendeckend z. B. im Rahmen von Impfaktionen eingeführt werden soll. Kenntnisse zur Verhinderung einer Verschlechterung der Prognose (z. B. Vermeiden von Biopsien, Enukleation mit langem Optikusstumpf) sollen theoretisch gelehrt, assistiert, und überprüft werden. Zuletzt kann bei entsprechenden strukturellen/apperativen Rahmenbedingungen (Vorhandensein von Kryotherapie, Retcam, digitale Fundusuntersuchung/-dokumentation, Laser, Thermotherapie) und entsprechend ausgebildeten Ärztinnen vor Ort der Augenerhalt durch die Einführung von systemischer und fokaler Therapie nach Muster der entwickelten Länder initiiert bzw. von Kompetenzzentren streng evaluiert werden (Stichwort Telekonferenz von RetCam Bildern). Neben einer strukturellen Ausbildung zum Ophthalmoonkologen, die bereits von der ICO angeboten wird, sollen Hospitationen in Kompetenzzentren mit hohen PatientInnenzahlen durchgeführt werden. Die Ausbildung sollte einerseits ophthalmoonkologisch, andererseits, paediatrisch/hämatologisch strukturiert sein.

Um das sehr komplexe Retinoblastomproblem zu bewältigen, bedarf es ein noch deutlich höheres Engagement von Ophthalmoonkologen (den 7* Ophthalmologen definiert vom Präsidium von Vision 2020)

bzw. pädiatrisch tätigen Hämato/Onkologen aus entwickelten Ländern.

Ein Argument gegen die Finanzierung der Retinoblastomtherapie z. B. in Afrika ist, dass Retinoblastome im Vergleich zu anderen Erkrankungen (z. B. HIV) nur einen verschwindend kleinen Anteil ausmachen. Dieses Argument kann schwer entkräftigt und nur mit einer Parabel begegnet werden:

„Am Sandstrand von Mosambique wurden tausende Fische angeschwemmt und drohten ähnlich den gestrandeten Walen zu verenden. Ein kleiner Junge wirft einen Fisch nach dem anderen wieder ins Wasser. Ein vorbeikommender Europäer spricht den dunkelhäutigen Jungen an und fragt ihn, warum er diese sinnlose Arbeit macht, wo doch tausende Fische in der Zwischenzeit verenden. Darauf der kleine Junge: Das ist richtig, aber diesen wenigen meinen hat es geholfen, sie leben!“

Diese Geschichte weist auch auf den Unterschied zwischen dem statistischen Denken mit hoher Evidenz und dem Denken an den einzelnen Patienten hin. Selbst bei einer 98 % Tumorkontrollrate (wie z. B. von der Protonentherapie angegeben) gibt es 2 PatientInnen von 100, die möglicherweise früher sterben, weil Therapieversager mit hoher Wahrscheinlichkeit eine schlechtere Prognose aufweisen. Jeder Arzt/jede Ärztin würde von einer höchst erfolgreichen Therapie sprechen (im statistischen Sinn), die beiden 2 % der PatientInnen erleiden jedoch großes Leid (im individuellen Sinn).

Retinoblastom

Entwickelte Länder

Das ophthalmoonkologische Tumorteam des LKH Univ. Klinikum Graz strebt an, auch ein Referenzzentrum für inländische und ausländische PatientInnen zu werden. Die personelle und instrumentelle Voraussetzung sowie die Ausbildung des Teams sind gegeben, die Verfügbarkeit aller Therapien (Stichwort intraarterielle Therapie) in Kürze gegeben.

Das Überleben der Kinder mit Retinoblastom wird sich weiter den 100 % nähern, letale 2. und 3. Tumoren gilt es zu verhindern. Ein entscheidender Beitrag durch die Elimination der Photonentherapie des Retinoblastoms am Linac scheint schon geleistet. Diese Photonenbestrahlung führte v. a. beim genetischen Retinoblastom zu hoch letalen Osteosarkomen im Bestrahlungsfeld der Orbita.

Die Rate an Augenerhalt auch bei einseitigem Befall wird weiter ansteigen durch neue Therapiekonzepte wie intraarterielle Chemotherapie bzw. intravitale Chemotherapie, das Sehvermögens kann konsequent durch orthoptische Maßnahmen gesteigert werden.

Neue Therapien wie die intraarterielle Chemotherapie mit eindrucksvollen Ergebnisse müssen jedoch sehr kritisch in Hinblick auf ihr Nebenwirkungsprofil (Netzhaut- und Aderhautischämie, Bulbusischämie,

systemische zerebrale Nebenwirkungen) evaluiert werden.

Weitere Vernetzung aller Aktivitäten und die Behandlung von Kindern nach evaluierten Protokollen wie dem Grazer RBA 2003 Protokoll und dem mit Essen gemeinsamen RB Registry werden die Therapie, ärztliche Nachsorge der PatientInnen sowie die Kommunikation mit den Angehörigen sowohl von augenärztlicher als auch pädiatrisch hämatoonkologischer Seite verbessern. Europaweite Initiativen wie z. B. gemeinsame Treffen der Autoritäten auf dem Retinoblastomgebiet wie auch gemeinsame EU Anträge, initiiert u. a. durch Chantada (Buenos Aires, Barcelona) sind erst seit kurzem möglich und gewährleisten, dass das derzeit verfügbare Wissen sowohl auf Seite der Therapeuten wie auch Angehörigen und deren Kinder konzentriert zu einer uniformen Behandlung führt.

Aderhautmelanom

Überleben

Die frühzeitige Therapie von kleinen Melanomen könnte theoretisch zu einem 100 %igen Überleben der Patientin/des Patienten führen. Voraussetzung dafür ist eine exakte histopathologische/immunhistologische (heute bereits nach einer Biopsie möglich) bzw. eine genetische/molekularbiologische Differenzierung der (Pigment)läsionen. Neue oder neu adaptierte alte Therapien der kleinen, meist flach prominenten Aderhautmelanomen könnten auf Grund des frühzeitigen Auftretens und der geringeren Volumina der Läsionen eine geringe Morbidität nach Behandlung aufweisen. Eine frühzeitige Diagnose durch den praktizierenden Augenarzt ist jedoch für diesen Paradigmenwechsel die Grundvoraussetzung. Die Fundusuntersuchung in Mydriasis sollte obligatorischer Teil einer Erstuntersuchung sein und auch dementsprechend abgefolgt werden.

Transpupillare Thermoherapie (TTT). Eine Reevaluation der eigenen PatientInnen mit langer Verlaufsbeobachtungsdauer in Hinblick auf Tumorkontrolle und Nebenwirkungen sollte stattfinden, Erkenntnisse könnten in die Optimierung der TTT des Retinoblastoms einfließen.

Neue Therapien

Neue Therapien wie die *Cyberknife Radiochirurgie* sollten sich in Hinblick auf Indikationen, Dosis, Tumorkontrolle und Nebenwirkungsprofil an etablierten Therapien wie Brachytherapie (Jod 125, Ruthenium 106) messen und nach strengen, von Ethik Kommissionen akzeptierten Protokollen durchgeführt werden. Bei Unterschreiten einer kritischen Tumorkontrollrate (z. B. 90 %) und inakzeptablen Rate an schweren Nebenwirkungen (Neovaskularisationsglaukom) sollte diese Therapie nach einer Pilotphase zugunsten etablierter Therapien verlassen werden.

Die Therapie von seltenen Augentumoren sollten wenigen etablierten Tumor Kompetenzzentren vorbehalten sein, die zunehmend PatientInnen nach nationalen und internationalen Protokollen behandeln.

Comprehensive Cancer Center Graz (CCC)

Vor Jahren evaluierte eine vom damaligen Wissenschaftsminister Hahn eingesetzte international zusammengesetzte Tumorkommission die Medizinischen Universitäten Österreichs in Hinblick auf ihre onkologischen Schwerpunkte.

Die Empfehlung dieser Kommission war die Implementierung eines Comprehensive Cancer Centers Graz (CCC) wie auch an anderen Universitäten, die Implementation von interdisziplinären Tumorboards zur Therapieentscheidung, klinikübergreifenden Dokumentationen und Präsentation von hochwertigen Publikationen. Das CCC veranstaltet regelmäßige Treffen am LKH Univ. Klinikum, tritt gemeinsam bei Tumortagen auf, hat ein gemeinsames Logo, akzeptiert nach Evaluation neue diagnostische und therapeutische Ansätze der unterschiedlichen Kliniken/Abteilungen und schreibt gemeinsame Drittmittel Anträge.

Schlussfolgerung

Es gilt heute, das zunehmend größer werdende Wissen am Patienten anzuwenden, wobei wir dabei Studien mit hohen Evidenzgraden bevorzugen. In der Ophthalmoonkologie beschäftigen wir uns trotz Zentrumsbildung mit einer eher geringen Anzahl an PatientInnen. Das führt dazu, dass wir auch international z. B. auf dem Gebiet des Retinoblastoms keine Studien mit hoher Evidenz besitzen. Zu inhomogen präsentiert sich das Krankheitsbild, zu unterschiedlich sind die jahrelangen Verläufe und dadurch bedingte unterschiedliche Therapien. Ausserdem existieren in der Ophthalmoonkologie verständlicherweise keine Kontrollgruppen.

Wir können diesem Dilemma entgegen, indem wir täglich versuchen, die Kriterien der Evidenz based medicine (EBM) anzuwenden, nämlich 1. den Patienten/die Patientin mit der größtmöglichen Erfahrung, 2. dem bestverfügbaren Wissen (Literatur) und 3. der Erwartungshaltung des Patienten zu behandeln. Alle 3 Punkte der EBM führen zwangsläufig zur Implementierung von Kompetenzzentren.

Umso mehr müssen wir immer den individuellen Patienten mit seinen Erwartungen und Sorgen in den Mittelpunkt unseres gemeinsamen Handelns stellen und ihn mit ausreichender Zeit und Empathie behandeln. In Österreich gibt es mittlerweile 3 Tumorzentren (Graz, Wien – beide seit über 30 Jahren und Innsbruck – seit 8 Jahren), zwischen welchen wir auch PatientInnen austauschen. Diese kompetitiv-kooperative Zusammenarbeit gewährleistet dem Patienten in Österreich wie selten woanders in Europa/weltweit, ein

hohes Niveau der Therapie und Nachsorge auch im internationalen Vergleich.

Interdisziplinäre ophthalmoonkologische Arbeitsgruppe des LKH Univ. Klinikum Graz mit Ihren Leitern/Vorständen:

Klinikinterne und nationale Kooperationen

1. Team der Univ.-Augenklinik:
2. Vorstand der Univ.-Augenklinik: Univ. Prof. Dr. Andreas Wedrich
a. o. Univ. Prof. Dr. Gerald Langmann, Priv. Doz. Dr. Werner Wackernagel, Fr. Dr. Drⁱⁿ. Lisa Tarmann, OA Dr. Christoph Mayer, Dr. Mona Schmutzer, Dr. Christoph Schwab
3. Univ. Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie
Vorstand: Fr. Univ. Profⁱⁿ. Dr. Karin Kapp
Leitender Physiker: DI Dr. Peter Winkler
4. Univ. Klinik für Neurochirurgie
Vorstand: Univ. Prof. Dr. Michael Mokry, Dr. Etienne Holl
5. Department für Hämatoonkologie der Univ. Kinderklinik
Vorstand: Univ. Prof. Dr. Christian Urban, Fr. Priv. Dozⁱⁿ. Dr. Petra Ritter-Sovinz, Univ. Prof. Dr. Martin Benesch
6. Institut für Molekularbiologie und Genetik, MUG,
Vorstand: Univ. Prof. Dr. Michael Speicher
7. Univ. Klinik für Dermatologie
Fr. Univ. Profⁱⁿ. Dr. Erika Richtig
8. Univ. Klinik für Pathologie
Vorstand: Univ. Prof. Dr. Gerald Höfler, Univ. Prof. Dr. Johannes Haybäck
9. NGO Licht für die Welt
Vorstand: Mag. Rupert Ronninger, Univ. Prof. Dr. Gerd Schuhmann, Fr. Univ. Prof. Fr. Univ. Dozⁱⁿ. Dr. Irene Ruhswurm (Vorstandsmitglieder)
10. Univ. Klinik für Augenheilkunde Wien (AKH)
Univ. Prof. Dr. Martin Zehetmayer
Univ. Klinik für Strahlentherapie: Fr. Univ. Profⁱⁿ. Dr. Karin Dieckmann
11. Univ. Klinik für Augenheilkunde Innsbruck
Vorstand Univ. Prof. Dr. Nicos Bechrakis

Internationale Kooperationen

1. Berlin
2. Essen
3. Lausanne
4. Cleveland
5. Stockholm

Danksagung Der Autor bedankt sich bei Herrn Heimo Bauer für die professionelle Bearbeitung der Bilder sowie bei allen nationalen und internationalen Arbeitsgruppen und den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe, die über 30 Jahre mit dem

ophthalmoonkologischen Schwerpunkt der Univ.-Augenklinik Graz vorbildlich zusammengearbeitet haben.

Funding Open access funding provided by Medical University of Graz.

Interessenkonflikt G. Langmann, W. Wackernagel, C. Mayer, L. Tarmann, C. Schwab und A. Wedrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Lommatzsch P, Kiehl H, Kirsch I. Comparison between surgical and conservative treatment (106Ru/106Rh beta rays) of choroidal melanoma calculated by survival rate and survival time using the life table method (author's transl). *Klin Monbl Augenheilkd*. 1980;176(6):950–5.
- [No authors listed]. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(6):779–96.
- Prescher G, Bornfeld N, Hirsch H, et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet*. 1996;4(347):1222–5.
- Retzl K, Mayer C, Wackernagel W, et al. Auswirkungen der Therapiewahl auf die Lebensqualität und das Körperbild von Aderhautmelanom-PatientInnen. *Spektrum Augenheilkd*. 2013;27:226–33.
- Lommatzsch PK. Beta-Irradiation of choroidal melanoma with 106Ru/106Rh applicators. 16 years' experience. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(5):713–7.
- Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E. Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(2):129–37.
- Langmann G, Faschinger Ch, Langmann A, et al. Rutheniumtherapie von Aderhautmelanomen des hinteren Augens. *Spektrum Augenheilkd*. 1992;6(2):68–71.
- Tarmann L, Wackernagel W, Avian A, et al. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(12):1644–9.
- Mossböck G, Rauscher T, Winkler P, et al. Impact of dose rate on clinical course in uveal melanoma after brachytherapy with ruthenium-106. *Strahlenther Onkol*. 2007;183(10):571–5.
- Zografos L, Gailloud C, Perret C, et al. Report on the conservative treatment of melanoma of the uvea at the Lausanne University Ophthalmologic Clinic. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1988;192(5):572–8. Article in French.
- Zambrano AD, Chinela AB, Bunge HJ. Stereotactic radiosurgery for uveal melanomas. Protocol for treatment. *Arch Ophthalmol BAires*. 1989;64:49–54.
- Langmann G. Eine kurze Geschichte der Gamma Knife Radiochirurgie (LGR) von Aderhautmelanomen. *Spektrum Augenheilkd*. 2010;24:6–10.
- Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951;102(4):316–9.
- Rand RW, Khonsary A, Brown J. Leksell stereotactic radiosurgery in the treatment of eye melanoma. *Neurosurg Res*. 1987;9:142–6.
- Langmann G, Pendl G, Schröttner O, et al. Die radiochirurgische Therapie mit der Leksell Gamma Einheit in der Behandlung von Aderhautmelanomen Ein erster Erfahrungsbericht. *Spektrum Augenheilkd*. 1995;9(1):16–21.
- Langmann G, Pendl G, Müllner K, et al. Gamma Knife radiosurgery for uveal melanoma: an 8-years experience. *J Neurosurg*. 2000;93:184–8.
- Haas A, Pinter O, Papaefthymiou G, et al. Incidence of radiation retinopathy after high-dosage single-fraction gamma knife radiosurgery for choroidal melanoma. *Ophthalmol*. 2002;109:909–13.
- Langmann G, Pendl G, Müllner K, et al. High-compared with low-dose radiosurgery for uveal melanomas. *J Neurosurg*. 2002;97(5):640–3.
- Langmann G, Wackernagel W, Stückschweiger G, et al. Dosis-Volumen Histogramm – Regressionsanalyse von Aderhautmelanomen nach einseitiger Gamma Knife Radiochirurgie. *Ophthalmologe*. 2004;101:1111–20.
- Schirmer CM, Chan M, Mignano J, et al. Dose escalation with gamma knife radiosurgery in the treatment for choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(1):170–6.
- Wackernagel W, Holl E, Tarmann L, et al. Local tumour control and eye preservation after gamma-knife radiosurgery of choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):218–23.
- Wackernagel W, Holl E, Tarmann L, et al. Visual acuity after Gamma-Knife radiosurgery of choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):153–8.
- Horwath-Winter J, Schneider MR, Wackernagel W, et al. Influence of single-fraction Gamma-Knife radiosurgery on ocular surface and tear function in choroidal melanoma patients. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):466–70.
- Zehetmayer M, Menapace R, Kitz K. Suction attachment for stereotactic radiosurgery for intraocular malignancies. *Ophthalmologica*. 1994;208(3):119–21.
- Marchini G, Babighian S, Tomazzoli L, et al. Stereotactic radiosurgery of uveal melanomas: preliminary results with gamma knife treatment. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1995;64:72–9.
- Rennie I, Forster D, Kemeny A, et al. The use of single fraction Leksell stereotactic radiosurgery in the treatment of uveal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74:558–62.
- Augsburger JJ, Schroeder RP, Territo C, et al. Clinical parameters predictive of enlargement of melanocytic choroidal lesions. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(11):911–7.
- Wackernagel W, Schmutz M, Mayer Ch, et al. Biopsie intraokularer Tumore bei klinisch unsicherer Diagnose. *Spektrum Augenheilkd*. 2005;19(3):171–4.
- Oosterhuis JA, Journée-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, et al. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):315–21.
- Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, de Wolff-Rouendaal D, et al. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(3):234–9.
- Langmann G, Lechner H, Wenzel E, et al. Transpupillary thermotherapy (TTT) for uveal melanomas. Long term results of a single TTT with an adapter for a conventional infrared laser. *Ophthalmologe*. 2005;102(12):1162–7.
- Langmann G, Schmutz M, Mattes D, et al. Endoresektion von vorbestrahlten Aderhautmelanomen als Therapie einer persistierenden Amotio mit (beginnendem) Neovaskularisationsglaukom. *Spektrum Augenheilkd*. 2007;21:179.

33. Damato B, Groenewald C, McGalliard J, et al. Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(3):213–8.
34. García-Arumí J, Sararols L, Martinez V, Corcostegui B. Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior choroidal melanomas. *Retina*. 2001;21(5):445–52.
35. Mayer CE, Langmann G, Wackernagel W, et al. Bulbuserhalt und Funktion nach Endoresektion und Gamma-Knife Radiochirurgie uvealer Melanome. *Spektrum Augenheilkd*. 2009;23:347.
36. Biewald E, Lautner H, Gök M, et al. Endoresection of large uveal melanomas: clinical results in a consecutive series of 200 cases. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(2):204–8.
37. Bechrakis NE, Foerster MH. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(1):95–107.
38. Winkler P, Rütger P, Ferstl D, et al. MedEyeTrac – ein System zur optischen Überwachung der Augenposition bei tomographischer Bildgebung und Bestrahlung von Augentumoren. *ÖGRO Jahrestagung*; 20.9.2013; Bregenz; 2013.
39. Sommer M. Einzeitige stereotaktische LINAC-Radiochirurgie von Aderhautmelanomen Diplomarbeit der Medizinischen Universität Graz, Februar 2017
40. Dickmann K, Langmann G, Roy Ma, et al. Stereotactic radiosurgery of uveal melanoma. 1. Aufl. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2007. S. 254–8. Section 4 Uveal tumors.
41. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation of melanoma. *Radiother Oncol*. 2000;55(2):135–44.
42. Wackernagel W, Schneider M, Mayer C, et al. Genetik des Aderhautmelanoms. *Spektrum Augenheilkd*. 2009;23:319–32.
43. Prescher G, Bornfeld N, Horsthemke B, et al. Chromosomal aberrations defining uveal melanoma of poor prognosis. *Lancet*. 1992;339(8794):691–2.
44. Sisley K, Rennie IG, Parsons MA, et al. Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997;19(1):22–8.
45. Amati B, Alevizopoulos K, Vlach J. Myc and the cell cycle. *Front Biosci*. 1998;3:d250–d68.
46. Royds JA, Sharrard RM, Parsons MA, et al. C-myc oncogene expression in ocular melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(4):366–71.
47. Ma D, Niederhorn JY. Transforming growth factor-beta down-regulates major histocompatibility complex class I antigen expression and increases the susceptibility of uveal melanoma cells to natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Immunology*. 1995;86(2):263–9.
48. Woodward JK, Rennie IG, Burn JL, et al. A potential role for TGF-beta in the regulation of uveal melanoma adhesive interactions with the hepatic endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(10):3473–7.
49. Pardali E, ten Dijke P. Transforming growth factor-beta signaling and tumor angiogenesis. *Front Biosci*. 2009;14:4848–61.
50. Seger R, Krebs EG. The MAPK signaling cascade. *FASEB J*. 1995;9(9):726–35.
51. Prives C, Hall PA. The p53 pathway. *J Pathol*. 1999;187(1):112–26.
52. Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene*. 2003;22(53):8590–607.
53. Liu H, Dibling B, Spike B, et al. New roles for the RB tumor suppressor protein. *Curr Opin Genet Dev*. 2004;14(1):55–64.
54. Sen J, Groenewald C, Hiscott PS, et al. Transretinal choroidal tumor biopsy with a 25-gauge vitrector. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1028–10231.
55. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, et al. Doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1443–9.
56. Triozzi PL, Aldrich W, Dombos C. Differential effects of imatinib mesylate against uveal melanoma in vitro and in vivo. *Melanoma Res*. 2008;18(6):420–30.
57. Chandran SS, Somerville RP, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;4:1470.
58. Dogrusöz M, Woodman SE. Uveal melanoma: identifying immunological and chemotherapeutic targets to treat metastases. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(2):179–85.
59. Sovinz P, Urban C, Lackner H, et al. Retinoblastoma: a proposal for a multimodal treatment concept for intraocular retinoblastoma in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118:22–30.
60. Kiribuchi M. Retrograde infusion of anti-cancer drugs to ophthalmic artery for intraocular malignant tumors. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1966;70:1829–33.
61. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(12):601–7.
62. Gardner H. Editorial zu Retinoblastoma: A proposal for a multimodal treatment concept for intraocular retinoblastoma in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118(1–2):7–10.
63. Langmann G, Wackernagel W, Mayer C, et al. Vorschlag einer Vereinheitlichung der Retinoblastomtherapie in Österreich. *Spektrum Augenheilkd*. 2004;18(1):32–7.
64. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company; 1992.
65. Langmann G, Wackernagel W, Mayer C, et al. Die Integration von ICO bzw. EBO Richtlinien in ein Curriculum in Ophthalmologie – Onkologie in Österreich. *Spektrum Augenheilkd*. 2009;23:363–7.
66. Langmann G, El Shabrawi Y, Faulborn J. Vorschlag eines Curriculums auf dem Gebiet der vitreoretinalen Chirurgie. *Spektrum Augenheilkd*. 2002;16(5):221–4.
67. Principles and Guidelines of a Curriculum for Education of the Ophthalmic Specialist Presented by international task force on resident and specialist education in ophthalmology – on behalf of the International Council of Ophthalmology (ICO). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223 (Suppl) 4: 3–48
68. Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child*. 1999;80(2):171–4.
69. Langmann G, Maier R, Theisl A, et al. Successful implementation of the EFQM management model at the department of ophthalmology in Graz. *Ophthalmologie*. 2011;108(4):351–63.
70. Schwab C, Wackernagel W, Grinninger P, et al. A unifying concept of uveal pigment cell distribution and dissemination based on an animal model: insights into ocular melanogenesis. *Cells Tissues Organs*. 2016;201(3):232–8.