



Zehn Jahre multimodale Therapie uvealer Melanome an der Universitätsaugenklinik Innsbruck

Teresa Rauchegger · Georgios Blatsios · Gertrud Haas · Claus Zehetner · Nikolaos E. Bechrakis

Eingegangen: 2. November 2018 / Angenommen: 6. Februar 2019 / Online publiziert: 22. Februar 2019
© Der/die Autor(en) 2019

Zusammenfassung

Hintergrund Das uveale Melanom ist der häufigste maligne intraokulare Tumor des Erwachsenen. Durch verschiedene strahlentherapeutische Behandlungsmethoden kann in den meisten Fällen eine lokale Tumorkontrolle erzielt werden, sodass die früher oft notwendige Enukleation vermieden werden kann. Seit Januar 2008 werden an der Innsbrucker Augenklinik vorstellige Patientinnen und Patienten mit uvealen Melanomen unterschiedlicher Größe einer Protonentherapie zugeführt. Anschließend erfolgt in speziellen Fällen eine chirurgische Resektionsmethode wie die Endoresektion oder transsklerale Tumorresektion.

Material und Methode Im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2017 wurden an der Innsbrucker Augenklinik 245 Patienten mit uvealen Melanomen behandelt. Es wurden 170 Aderhautmelanome, 64 Aderhaut-Ziliarkörpermelanome, 7 Iris melanome und 5 Iris-Ziliarkörper-Melanome diagnostiziert. Das Verhältnis von Frauen zu Männern war 127 (51,8%) zu 118 (48,2%) und das durchschnittliche Alter 60 Jahre.

Resultate Es erhielten 174 Patienten eine Protonenbestrahlung. In 14 Fällen führte man nach erfolgreicher Protonenbestrahlung eine Endoresektion und bei

7 Patienten eine transsklerale Tumorresektion durch. Eine Patientin erhielt nach LINAC-Bestrahlung eine Endoresektion. Eine primäre Enukleation musste wegen fortgeschrittenem Tumorstadium oder bei signifikantem Visusverlust bei 68 Patienten durchgeführt werden. Bei 3 Iris melanomen wurde eine primäre Tumorexzision durchgeführt. Die Visusminderung korrelierte mit der Größe des Tumors, der Nähe zur Papille bzw. Fovea und postinterventionellen Komplikationen. Eine lokale Tumorkontrolle konnte in 98,3% der Fälle nach Protonenbestrahlung erzielt werden.
Schlussfolgerung Die Haupttherapieziele sind eine lokale Tumorkontrolle, der Erhalt des Auges und schließlich ein möglichst guter Visus. Durch die Protonenbestrahlung können Tumoren sehr präzise bestrahlt werden, daher wird diese Bestrahlungsmodalität für Tumoren am hinteren Pol bevorzugt. Bei großen Tumoren kann nach Protonenbestrahlung und ergänzender chirurgischer Tumorresektion das Auge in fast allen Fällen erhalten werden.

Schlüsselwörter Uveales Melanom · Protonenbestrahlung · Endoresektion · Transsklerale Tumorresektion · Enukleation

10 years of multimodal treatment of uveal melanoma at the Department of Ophthalmology, Medical University of Innsbruck

Summary

Background Uveal melanoma is the most common malignant intraocular tumor in adults. In the majority of cases local tumor control can be achieved through different radiation therapy modalities making enucleation, which was often necessary in the past, redundant. Since January 2008 the Department of Ophthalmology, Medical University of Innsbruck, offers patients diagnosed with uveal melanoma various

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in diesem Beitrag überwiegend das generische Maskulinum verwendet. Dies impliziert immer beide Formen, schließt also die weibliche Form mit ein.

Dr. T. Rauchegger (✉) · Dr. G. Blatsios, PhD · Dr. G. Haas · Priv.-Doz. Dr. C. Zehetner
Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
teresa.rauchegger@i-med.ac.at

Prof. Dr. Dr.h.c. N. E. Bechrakis
Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland

treatment options including proton beam radiotherapy with or without surgical resection methods, such as endoresection and transscleral tumor resection.

Material and methods In the time period between January 2008 and December 2017 a total of 245 patients with uveal melanoma were treated at the Department of Ophthalmology, Medical University of Innsbruck. In total 170 choroidal melanomas, 64 ciliochoroidal melanomas, 7 iris melanomas and 5 iridochoroidal melanomas were treated. The women to men ratio was 127 (51.8%) to 118 (48.2%) and the average age was 60 years.

Results Of the patients 174 were treated with proton beam radiation. After successful completion of proton beam therapy 14 cases underwent endoresection and 7 cases transscleral tumor resection. One of the patients underwent endoresection after linear accelerator (LINAC) radiation. In 68 patients the eye had to be primarily enucleated due to advanced tumor stage or significant visual loss. Three patients with iris melanoma underwent primary tumor excision. Decreased visual acuity correlated with the size of the tumor, its proximity to the optic nerve head or fovea and postinterventional complications. Local tumor control could be achieved in 98.3% of cases after successful proton beam radiation treatment.

Conclusion The main treatment objectives are local tumor control, preservation of the eye and the best possible visual acuity. Proton beam radiotherapy enables very precise radiation thus it is a valuable treatment option for tumors of the posterior pole. In the vast majority of cases enucleation can be avoided in large-sized tumors after neoadjuvant proton beam radiation and additional surgical resection.

Keywords Uveal melanoma · Proton beam radiation · Endoresection · Transscleral tumor resection · Enucleation

Hintergrund

Das uveale Melanom ist der häufigste maligne intraokulare Tumor im Erwachsenenalter [1]. Das Ziel der multimodalen Therapie ist es, eine lokale Tumorkontrolle zu gewährleisten und das Auge mit bestmöglichem Visus zu erhalten. Verschiedene strahlentherapeutische Behandlungsformen (Brachytherapie, Protonenbestrahlung oder stereotaktische Radiotherapie) ersetzen die früher oft notwendige Enukleation weitgehend. Eine Enukleation wird noch bei sehr großen und/oder die Papille und ggf. die Fovea involvierenden Tumoren durchgeführt [2, 3].

Bei kleinen und mittelgroßen Tumoren ist eine alleinige Bestrahlung ausreichend. Man erzielt damit eine lokale Tumorkontrolle (bei Protonenbestrahlung bis zu 98%) [4]. Bei Tumoren mit einer Tumordicke von >7 mm und/oder Basis von >15 mm besteht eine große Wahrscheinlichkeit für ein signifikantes toxisches Tumorsyndrom (TTS). Bei diesem kann es

aufgrund von exsudativer Netzhautablösung, Neovaskularisationsglaukom und Tumorzerfall zu einem starken Visusverlust kommen, der zu einer Enukleation führen kann [4]. Durch adjuvante chirurgische Tumorresektionsmethoden wie die Endo- oder transsklerale Resektion können auch prominente Tumoren mittels Protonentherapie bulbuserhaltend therapiert werden. Um die Nebenwirkungen durch massiven Tumorzerfall nach Bestrahlung zu begrenzen, wird die bereits bestrahlte Tumormasse chirurgisch entfernt. Die transsklerale Tumorresektion wird nur in wenigen Zentren durchgeführt, da spezielle chirurgische Fertigkeiten und die Anästhesie in Hypotension notwendig sind [3, 5–7].

Den steigenden Erfolgsraten der bulbuserhaltenden Therapie steht gegenüber, dass trotz erfolgreicher Entfernung des okulären Tumors bis zu 50% der Patienten Metastasen entwickeln. Diese können auch noch Jahre nach erfolgreicher Therapie des Primärtumors auftreten und involvieren typischerweise die Leber [8]. In der letzten Zeit sind neben histopathologischen und chromosomalen auch zytogenetische Merkmale identifiziert worden, die eine Prognose bezüglich der Metastasierungswahrscheinlichkeit zulassen. Zum Beispiel können aufgrund des Chromosom-3-Status Patienten in 2 Risikogruppen unterteilt werden. Tumoren mit Monosomie 3 zeigen eine sehr hohe und Tumoren mit Disomie 3 eine sehr geringe Metastasierungsrate [9]. Bei Patienten mit Metastasen liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei 15%, die mediane Überlebenszeit schwankt zwischen 4 und 15 Monaten [10]. Bis dato ist keine Heilung des metastasierenden uveal Melanoms möglich. Verschiedene, teils noch laufende, klinische Studien zeigen jedoch, dass mit systemischen Chemotherapeutika und mit zielgerichteter Therapie der Lebermetastasen durch Leberresektion oder regionale Chemotherapie die Überlebenszeit verlängert werden kann [10]. Verschiedene immuntherapeutische Therapieansätze haben bis jetzt noch keinen ausreichenden Erfolg gezeigt [11].

Seit Januar 2008 werden an der Innsbrucker Augenklinik vorstellige Patienten mit uveal Melanomen unterschiedlicher Größe einer Protonentherapie, Endotumorresektion oder transskleraler Tumorresektion zugeführt. Diese retrospektive Analyse zeigt die Erfahrung der multimodalen Tumorthherapie bei uveal Melanomen an der Universitätsaugenklinik Innsbruck.

Patienten und Methoden

In einer retrospektiven Datenanalyse wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2017 an der Universitätsklinik Innsbruck eine Behandlung aufgrund von einem uveal Melanom erfuhren. Anhand der Patientenakten wurden folgende Parameter dokumentiert: Geschlecht und Alter, Wohnort, Symptomart und -dauer, Tumorausdehnung und -lokalisierung, Visusverlauf, Therapie,

Komplikationen inklusive Strahlenoptikopathie, -makulopathie und -retinopathie, Folgeeingriffe, lokale Rezidive und Metastasierung. Es wurde der Visusverlauf von Beginn der Behandlung, nach 6 Monaten und bei jährlichen Kontrollen (bis zu 5 Jahren) dokumentiert.

Die Protonentherapie wurde bis 2016 am Helmholtz-Institut (Berlin, Deutschland) durchgeführt. Aus logistischen Gründen wurden die Patienten infolge an das Paul-Scherrer-Institut (Villigen, Schweiz) zugewiesen. Die Bestrahlungsmodalität war an beiden Instituten gleich (fraktioniert 4 × 15 Cobalt Gray Equivalent).

Postinterventionell wurden die ersten 2 Jahre vierteljährliche Kontrollen durchgeführt. Anschließend wurden die Kontrollintervalle auf 6 bis 12 Monate verlängert. Des Weiteren wurden die Patienten angewiesen, halbjährliche leberultrasonographische Untersuchungen und Messungen der Leberfunktionsparameter zum Ausschluss von Leberfiliae lebenslang durchzuführen.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik durch Microsoft Excel 2011 und IBM SPSS V23.

Resultate

Insgesamt wurden 245 Patienten und 246 Augen in unsere Studie eingeschlossen. Ein Patient hatte an beiden Augen ein Aderhautmelanom. Das Verhältnis von Frauen zu Männern war 128 (51,6%) zu 120 (48,4%) und das durchschnittliche Alter 60 Jahre.

Zweihundertzwei Patienten stammten aus Österreich (59 aus Tirol), 23 aus Italien, 4 aus Griechenland und jeweils 1 Patient aus Deutschland, Kroatien, Rumänien, Bosnien und Herzegowina, der Slowakei und der Schweiz.

Das Durchschnittsalter unserer Patienten war 60 Jahre (± 15 Jahre), verteilt zwischen 21 und 87 Jahren; 80% davon lagen in der Altersgruppe zwischen 40 und 80 Jahren.

Es wurden 70,2% aller behandelten Patienten bei uns kontrolliert; 73 Patienten wurden heimatnah weiterbetreut, 50 davon nach primärer Enukleation.

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum lag bei den Patienten mit initialer bulbuserhaltender Therapie (nicht primär enukleiert) bei 24 Monaten (± 25 Monate).

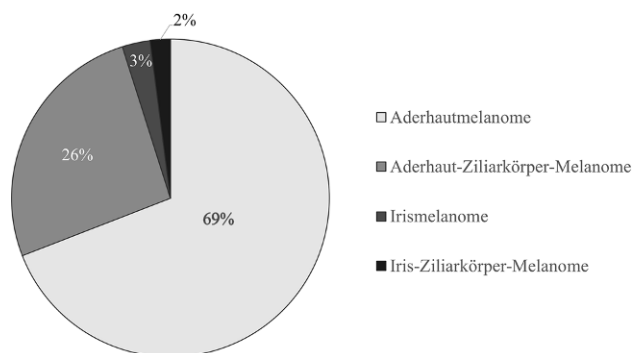


Abb. 1 Verteilung uvealer Melanomsotypen

Verteilung der uvealen Melanomformen

Der größte Anteil war das Aderhautmelanom mit 69% ($n=170$), den zweitgrößten Anteil stellten mit 26% ($n=64$) die Aderhaut-Ziliarkörper-Melanome, den zweitkleinsten Anteil die Irismelanome 2,8% ($n=7$) und den kleinsten Anteil mit 2% ($n=5$) die Iris-Ziliarkörper-Melanome (Abb. 1).

Bei Erstdiagnose befanden sich 26% im klinischen Tumorstadium (cT) 1, 34% im cT2, 26% im cT3 und 14% im cT4 nach der American Joint Cancer Committee (AJCC)-Klassifikation [12].

Verteilung der Therapieformen

Patienten mit prominenten und breitbasigen Tumoren (\emptyset Tumorprominenz: 9 mm; \emptyset Tumorbasis: 14 mm) wurden entweder primär enukleiert oder erhielten nach einer neoadjuvanten Protonenbestrahlung eine Endoresektion oder transsklerale Tumoresektion. Kleinere Tumoren (\emptyset Tumorprominenz: 4 mm; \emptyset Tumorbasis: 10 mm) wurden einer Protonenbestrahlung unterzogen (Tab. 1).

Mit insgesamt 174 Fällen stellten Patienten, die eine Protonenbestrahlung erhielten, den größten Anteil. Bei 21 dieser Patienten wurde bei großer TumorgroÙe im Anschluss eine operative Tumorentfernung durchgeführt. Vierzehn Patienten erhielten eine adjuvante Endoresektion des Tumors, und bei 7 erfolgte nach Protonenbestrahlung eine transsklerale Tumoresektion. Bei einer Patientin wurde vor Endoresektion eine LINAC-Bestrahlung durchgeführt.

Eine primäre Enukleation musste wegen fortgeschrittenen Tumorstadiums und bei starkem Visusverlust bei 68 Patienten durchgeführt werden (27,6%). Sechs Augen wurden nach erfolgter Protonenbestrahlung enukleiert, da es bei je 3 Patienten zu einem TTS

Tab. 1 Tumorbehandlung uvealer Melanome nach Tumorprominenz und -basis

Behandlung	\emptyset Tumorprominenz (mm)	\emptyset Tumorbasis (mm)
Protonenbestrahlung	4	10
Enukleation	9	14
Endotumoresektion	9	13
Transsklerale Tumoresektion	10	14

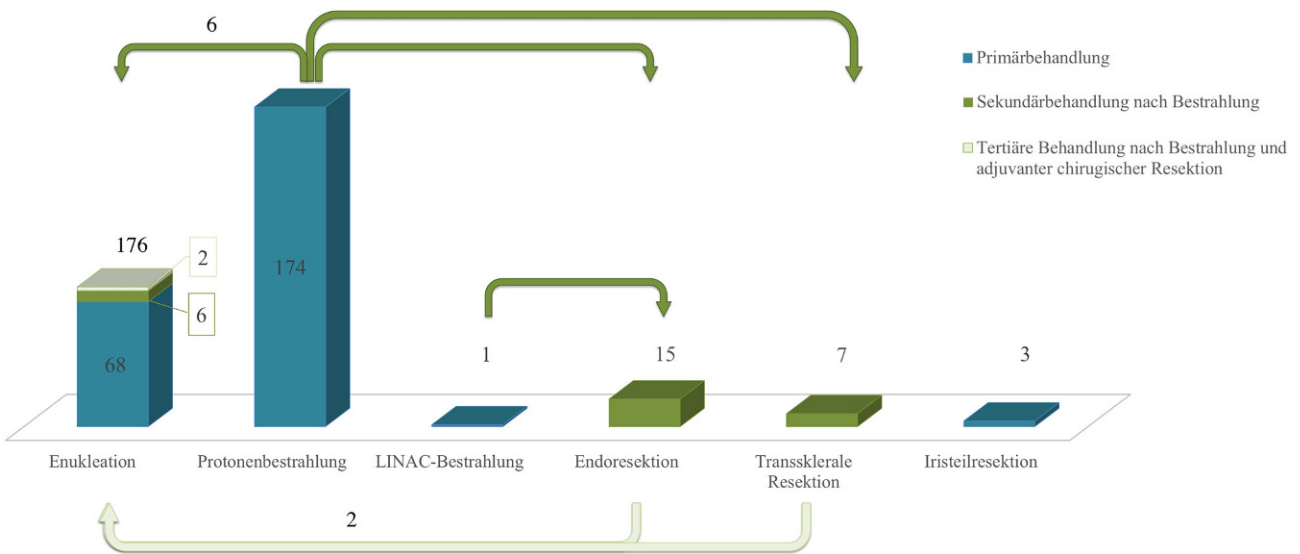


Abb. 2 Anzahl der Fälle unterschiedlicher Therapieformen des uvealen Melanoms

kam und 3 Patienten ein Lokalrezidiv entwickelten. Eine Patientin wurde nach erfolgreicher transskleraler Tumorsektion aufgrund einer zunehmenden Lipidkeratopathie mit Visusverlust enukleiert. Ein Patient musste aufgrund eines rezidivierenden Hornhautulkus nach Endoresektion enukleiert werden.

Bei 3 Patienten wurde eine primäre Iristeilresektion durchgeführt (Abb. 2).

Tumorkontrolle

Bei den Patienten nach Protonenbestrahlung lag die lokale Tumorkontrolle bei 98,3% bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 30±23 Monaten (6 bis 60 Monate). Drei Patienten mussten aufgrund eines Lokalrezidivs sekundär enukleiert werden.

Bei keinem Patienten mit adjuvanter, chirurgischer Tumorsektion nach Protonenbestrahlung

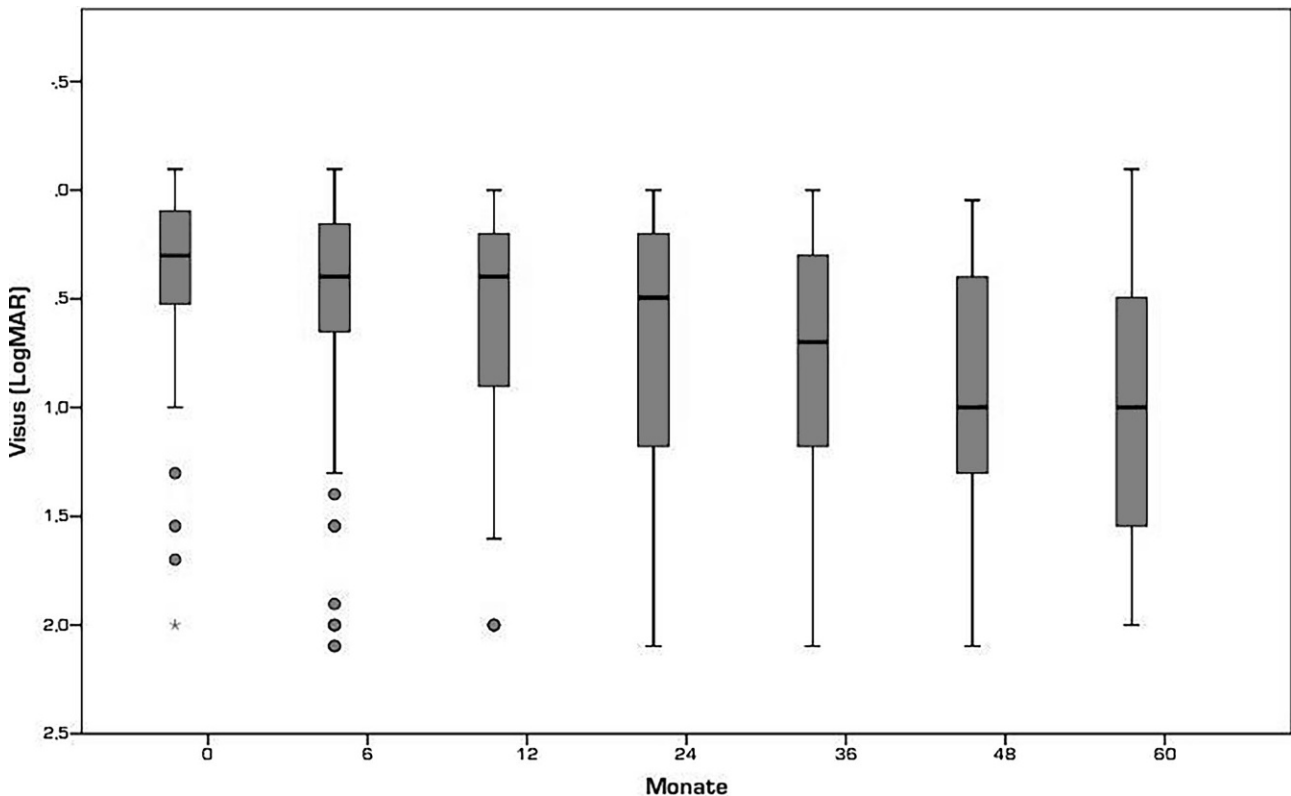


Abb. 3 Boxplot des Visusverlauf nach Protonenbestrahlung uvealer Melanome über 5 Jahre

Tab. 2 Behandlungskomplikationen bei uvealen Melanomen nach Therapieform

	Optikopathie (%)	Makulopathie (%)	Retinopathie (%)
Protonenbestrahlung	37	31	37
Endotumorresektion	27	33	40
Transsklerale Tumorresektion	0	29	0

wurde bei einem mittleren beobachteten Zeitraum von 24 ± 25 Monaten ein lokales Rezidiv verzeichnet.

Bei den 3 Patienten mit primärer Iristeilresektion wurde ebenfalls kein Rezidiv festgestellt (7 ± 8 Monate).

Bei 17 von 245 Patienten wurden Lebermetastasen dokumentiert (23 ± 22 Monate), davon hatten 8 Patienten ein Aderhautmelanom und 9 ein Aderhaut-Ziliarkörper-Melanom.

Visusverlauf

Es wurden 3 Visusstufen unterschieden (gut, mittel und niedrig) nach Schönfeld [5]. Vor Protonenbestrahlung war der Visus bei 68 % der Patienten gut (Snellen 1,25–0,4 oder $-0,1$ – $-0,4$ logMAR), bei 27 % mittel (Snellen 0,32–0,125 oder $0,5$ – $0,9$ logMAR) und bei 5 % niedrig (Snellen $\leq 0,1$ oder ≥ 1 logMAR) ($n = 139$).

Im Laufe von 5 Jahren kam es in vielen Fällen zur Visusabnahme, jedoch konnte in einigen Fällen ein guter Visus erhalten werden (Abb. 3). Nach 3 Jahren konnten bei 59 Patienten Visusdaten erhoben werden und nach 5 Jahren bei insgesamt 34 Patienten. Drei Jahre nach Bestrahlung verschob sich der Visus zu 32 % gutem, zu 22 % zu mittlerem Visus und zu 46 % niedrigem Visus ($n = 59$). Der letzte gemessene Visus nach 5 Jahren war bei 21 % der Patienten weiterhin gut, bei 24 % mittel und bei 56 % niedrig ($n = 34$).

Von den 15 Patienten mit Protonenbestrahlung und Endoresektion hatten 6 initial einen guten Visus, 1 Patient einen mittleren und 8 Patienten einen niedrigen Visus. Nach dem mittleren Beobachtungszeitraum von 24 Monaten konnte in dieser Subgruppe bei 7 Patienten ein Visus erhoben werden. Zwei Patienten hatten weiterhin einen guten Visus, 2 einen mittleren und 3 Patienten einen niedrigen Visus ($n = 7$).

Bei Protonenbestrahlung und transsklärer Tumorresektion war bei 5 Patienten der Visus vor Behandlung gut, bei 2 Patienten mittel. Bei 5 dieser Patienten hatten wir einen Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten. Zwei Patienten hatten weiterhin einen guten Visus, bei 3 Patienten konnte ein niedriger Visus gemessen werden ($n = 5$).

Komplikationen

Nach Protonenbestrahlung ohne adjuvante chirurgische Behandlung fanden sich bei 37 % eine Strahlenoptikopathie und -retinopathie und bei 31 % eine Strahlenmakulopathie. Nach adjuvanter Endoresektion zeigte sich bei 27 % der Patienten eine Strahlenoptikopathie, bei 33 % eine Strahlenmakulopathie und

bei 40 % eine Strahlenretinopathie. Nach transsklärer Tumorresektion zeigte sich in 29 % der Fälle eine Strahlenmakulopathie, jedoch in keinem Fall eine Strahlenoptikopathie oder -retinopathie (Tab. 2).

Drei Patienten mussten aufgrund eines TTS mit Visusverlust nach Protonenbestrahlung enukleiert werden. Eine Patientin wurde nach adjuvanter transsklärer Tumorresektion wegen ausgeprägter Lipidkeratopathie, Schmerzen und Visusverlust sekundär enukleiert. Ein Patient musste aufgrund eines rezidivierenden Hornhautulkus 10 Monate nach adjuvanter Endoresektion enukleiert werden.

Diskussion

Patienten mit uvealen Melanomen können unterschiedlichen Therapien zugeführt werden. Bulbuserhaltende, strahlentherapeutische Therapieoptionen lösten dabei zunehmend die Enukleation ab [6].

Die wesentlichen Risikofaktoren für die okuläre Morbidität stellen bei der Bestrahlung von Aderhautmelanomen die Lage und Größe des Tumors dar [13, 14]. Bereits 1986 wurde gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, visusbedrohende Komplikationen zu entwickeln, mit der Größe des Tumors und der Proximität zur Makula und Papille zunimmt [15]. Dies ist nicht nur auf die Bestrahlung vulnerabler Strukturen zurückzuführen, welche Spätfolgen wie Strahlenmakulopathie oder -optikopathie verursachen, sondern auch durch den Zerfall des bestrahlten Tumorgewebes, insbesondere bei großen Tumoren. Damato umschrieb mit dem Begriff „toxisches Tumorsyndrom“ Sekundärkomplikationen wie die exsudative Netzhautablösung, Rubeosis iridis und Neovaskularisationsglaukom, die durch die Persistenz von ischämischer und exsudativer Tumormasse nach Bestrahlung entstehen [16, 17].

Daher gibt es spezialisierte, ophthalmologische Zentren, die eine Kombination aus Bestrahlung und chirurgischen Resektionsmethoden zur Reduktion der Tumorlast zum Erhalt des Auges anbieten. In Innsbruck ist dieser multimodale Therapieansatz seit 2008 möglich.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Verlauf der Therapie uvealer Melanome an der Innsbrucker Augenklinik zu analysieren.

In 10 Jahren wurden insgesamt 245 Patientinnen und Patienten mit einem uvealen Melanom an unserer Augenklinik behandelt. Daraus zeigt sich das große Einzugsgebiet der Augenklinik Innsbruck für die Therapie maligner Augenerkrankungen. Aus der Zahl von 59 Patienten aus Tirol ergibt sich, bezogen auf die

Tiroler Bevölkerungszahl von 746.000, eine Inzidenz von 7,9 Patienten pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr [18]. Dies liegt an der oberen Grenze der in der Literatur verzeichneten Inzidenz von 5 bis 7 Fällen pro 1 Mio. Einwohner für das uveale Melanom [19–21].

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose lag bei unseren Patienten bei 60 Jahren, was sich mit dem in der Literatur angegebenen medianen Erkrankungsalter deckt [2]. Vierundzwanzig Patienten waren bei Behandlung des uvealen Melanoms noch sehr jung, sie erkrankten vor ihrem 40. Lebensjahr. Dies könnte daran liegen, dass v. a. auch junge Patienten und solche mit großen Tumoren zu uns überwiesen wurden. Das uveale Melanom tritt selten auch im Kindesalter auf. Bei einer Fallserie von 8000 Patienten mit uvealem Melanom wurde bei 0,8% der Patienten die Diagnose vor dem 21. Lebensjahr gestellt [22]. Der jüngste bei uns behandelte Patient war beim Zeitpunkt der Diagnose 21 Jahre alt.

Vor allem jungen, im Berufsleben stehenden Patienten ist ein Augenerhalt mit möglichst gutem Visus wichtig. Dies kann in einigen Fällen durch adjuvante chirurgische Therapieoptionen möglich gemacht werden.

Interessanterweise weicht die Verteilung der Melanomformen bei unseren Patienten von der in der Literatur angegebenen Verteilung ab. Wie bereits beschrieben, entstehen 90% der uvealen Melanome in der Aderhaut, 5–10% liegen im Ziliarkörper und ca. 3% primär in der Iris [1]. Bei unseren Daten zeigen sich allerdings vermehrt Patienten mit Ziliarkörper-Aderhaut-Melanom. Das Aderhautmelanom lag bei 69%, die Aderhaut-Ziliarkörper-Melanome lagen bei 26% und die Iris melanome bei 2,8%. Eine mögliche Erklärung, warum in der Literatur Diskrepanzen in der Definition und auch Detektion einer Ziliarkörperbeteiligung bestehen, könnte sein, dass Aderhaut-Ziliarkörper-Melanome häufiger primär in der Aderhaut entstehen und evtl. einen flachen Ausläufer bis zum Ziliarkörper aufweisen, welcher sowohl sonographisch als auch intraoperativ diaphanoskopisch schwer mit Sicherheit darzustellen ist.

Bei der Analyse der lokalen Tumorkontrolle zeigten sich folgende Ergebnisse. Die 5-Jahres-Rezidivrate liegt in der Literatur nach Protonenbestrahlung eines uvealen Melanoms bei <5% [6, 23]. Bei den in Innsbruck behandelten Patienten lag die lokale Tumorkontrolle nach Protonenbestrahlung bei 98,3%, bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 2,5 Jahren.

Bei 3 der 174 Patienten (1,7%) wurde zwischen 12 und 34 Monaten nach Protonenbestrahlung ein Rezidiv festgestellt. Eine Patientin wurde vor der Protonenbestrahlung auswärts einer intraokulären Biopsie des Aderhautmelanoms unterzogen. Zwei Jahre nach Bestrahlung zeigten sich verdächtige Pigmentzellen an der Netzhautoberfläche und im Glaskörperraum. Durch eine Biopsie bestätigte sich der Verdacht auf eine Zellaussaat von malignen Melanomzellen. Bei einem weiteren Patienten zeigten sich nach kom-

plizierter Clip-Operation 1 Jahr nach Bestrahlung Aderhautmelanomzellen im Glaskörper. Beide Augen wurden nach Diagnosestellung des Rezidivs enukleiert. Bei der dritten Patientin wurde nach Protonenbestrahlung ein sehr flacher Tumorausläufer am zentralen Tumorrand bis zur Papille reichend festgestellt. Grund des Rezidivs war, dass dieser Bereich nicht ausreichend von der Protonentherapie erfasst wurde. Daher wurde zweimal eine transpupilläre Thermotherapie (TTT) durchgeführt. Nach 45 Monaten wurde aufgrund eines weiteren Rezidivs das Auge der Patientin enukleiert.

Exzellente Ergebnisse ließen sich nach adjuvanter Endo- oder transskleraler Tumorsektion nachweisen. Keiner der 22 operierten Patienten entwickelte im mittleren beobachteten Zeitraum von 2 Jahren ein Lokalrezidiv. Im Vergleich zeigt eine Studie mit einer größeren Fallzahl von 106 Fällen nach Protonenbestrahlung und transskleraler Tumorsektion eine lokale Rezidivrate von 4,7% bei einer medianen Verlaufsbeobachtung von 3,2 Jahren [24]. Eine weitere Studie konnte anhand von 142 Patienten bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren nach Endoresektion eine Tumorkontrollrate von 98% berechnen [25].

Nach Protonenbestrahlung konnte in 166 von 174 Fällen (95,4%) das Auge erhalten werden. Eine sekundäre Enukleation war bei 6 Patienten aufgrund eines Tumorzidivs oder bei Visusverlust notwendig.

Nach adjuvanter chirurgischer Tumorsektion konnte bei 20 von 22 Patienten das Auge trotz großer Tumorgöße erhalten werden. Bei den 2 Patienten, die nach adjuvanter chirurgischer Therapie enukleiert wurden, lag die Ursache der Enukleation an Problemen des vorderen Augenabschnitts, insbesondere an Hornhautpathologien. Komplikationen der Augenoberfläche wie das trockene Auge und Hornhautulzera sind nach Protonenbestrahlung beschrieben [26, 27]. Bei vorangegangenen Arbeiten unserer Studiengruppe lag die Wahrscheinlichkeit, das Auge 5 Jahre nach Endoresektion zu erhalten, bei 97% [25]. Nach transskleraler Tumorsektion konnte bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 34,4 Monaten das Auge zu 91,5% erhalten werden [28].

Zusammenfassend konnte bei insgesamt 170 von 246 Augen (69,1%) eine bulbuserhaltende Therapie angewandt werden.

Neben lokaler Tumorkontrolle und Augenerhalt sind die Sekundärkomplikationen bei der Behandlung uvealer Melanome besonders zu beachten. Nach adjuvanter Endoresektion fand sich im Vergleich zur isolierten Protonenbestrahlung häufiger eine Strahlenretinopathie. Dies lässt sich darauf zurückzuführen, dass es sich um größere Tumoren handelte, bei denen das bestrahlte Tumolvolumen entsprechend größer war. Hingegen zeigte sich bei Patienten nach adjuvanter transskleraler Tumorsektion in keinem Fall eine Strahlenmakulopathie oder -optikopathie. Das erklärt sich dadurch, dass nur anterior gelegene

Tumoren mit einem Abstand von Fovea und Papille für transsklerale Tumorresektion geeignet sind [4].

Das funktionelle Visusergebnis ist für die Patienten ein wichtiges Ziel. Bei unseren Patienten konnte in mindestens einem Fünftel der Fälle ein guter Visus nach 5 Jahren (Snellen $\geq 0,4/\leq 0,4$ logMAR) erhalten werden.

Bei Patienten mit Endo- oder transskleraler Tumorresektion war der Ausgangsvisus durchschnittlich schlechter, was auf die größere Tumorgöße zurückzuführen ist, jedoch konnte bei einzelnen Patienten ein guter und mittlerer Visus (Snellen $\geq 0,125/\leq 0,9$ logMAR) erhalten werden. Die Möglichkeit des Augenerhalts mit Visuserhalt rechtfertigt den Aufwand der Protonenbestrahlung mit adjuvanter chirurgischer Therapie.

Von den 245 behandelten Patienten sind uns in 17 Fällen Lebermetastasen bekannt (6,9%). Dies weicht stark von der in der Literatur beschriebenen Metastasierungsrate von 50% ab [8], da 73 Patienten, davon 50 Fälle nach primärer Enukleation, in ihrem Herkunftsort kontrolliert wurden und aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht alle Metastasen erhoben werden konnten.

Die Limitierungen dieser Studie gehen darauf zurück, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt. In dem von uns untersuchten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren weisen die Patienten teilweise große Unterschiede im Nachbeobachtungszeitraum auf. Des Weiteren wurden Patienten mit unterschiedlichen Behandlungsformen eingeschlossen. Da die größte Zahl der Patienten jedoch initial mittels Protonenbestrahlung behandelt wurde, verringert dies die Signifikanz unserer Studie nicht. In Österreich handelt es sich um die bisher größte publizierte Anzahl von Patienten mit uvealem Melanom, die mittels Protonenbestrahlung therapiert wurden.

Schlussfolgerung

Die Hauptziele der Therapie von uvealen Melanomen sind die lokale Tumorkontrolle, der Erhalt des Auges und schließlich ein möglichst guter Visuserhalt. Durch die Protonenbestrahlung und Kombination mit adjuvanten chirurgischen Tumorresektionsmethoden bei größeren Tumoren kann für viele Patienten ein Augenerhalt mit respektablem Restvisus erreicht werden. Eine Enukleation kann somit in vielen Fällen vermieden werden.

Funding Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt T. Rauegger, G. Blatsios, G. Haas, C. Zehetner und N.E. Bechrakis geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Ethische Standards Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen wurden im Einklang mit nationalem Recht sowie der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Es erfolgte eine retrospektive Analyse von anonymisierten, klinischen Daten. Eine Genehmigung des Studienprotokolls durch die lokalen Ethikkommissionen war nicht erforderlich.

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.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Literatur

1. Lipski AC, Lakotka N, Riechardt AI, et al. Diagnosis of and therapy for choroidal melanoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013;230:1005–19.
2. Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal melanoma treatment and prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol (phila).* 2017;6:186–96.
3. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: Relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond).* 2017;31:241–57.
4. Blatsios G, Haas G, Zehetner C, Bechrakis NE. Surgical methods in the treatment of uveal melanoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017;234:874–85.
5. Schönfeld S, Cordini D, Riechardt AI, et al. Proton beam therapy leads to excellent local control rates in choroidal melanoma in the intermediate fundus zone. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:1184–91.
6. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: The Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1405–11.
7. Bechrakis NE, Blatsios G, Haas G. Short review of the history of radiotherapy for Intraocular tumours. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015;232:834–7.
8. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:4651–9.
9. Metz CH, Lohmann D, Zeschnigk M, Bornfeld N. Uveal melanoma: Current insights into clinical relevance of genetic testing. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013;230:686–91.
10. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, et al. Metastatic disease from uveal melanoma: Treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:38–44.
11. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: Where are we now? *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10 <https://doi.org/10.1177/1758834018757175>.
12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Malignant melanoma of the uvea. In: *AJCC cancer staging manual.* 7. Aufl. New York: Springer; 2010. S. 547–59.
13. Char DH, Kroll S, Quivey JM, Castro J. Long term visual outcome of radiated uveal melanomas in eyes eligible for randomisation to enucleation versus brachytherapy. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:117–24.
14. Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, et al. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal

- melanoma. *Ophthalmology*. 1989;96:1377–82. discussion 1382–1383.
15. Seddon JM, Gragoudas ES, Polivogianis L, et al. Visual outcome after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1986;93:666–74.
 16. Damato B, Kacperek A, Errington D, Heimann H. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27:151–7.
 17. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye (Lond)*. 2013;27:163–71.
 18. Statistik Austria. Bevölkerung zu Jahresbeginn 2002–2017 nach Gemeinden. 2017. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/bevoelkerungsstand_und_veraenderung/bevoelkerung_zu_jahres-_quartalsanfang/index.html, Gebietsstand 1.1.2017.
 19. Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal melanoma: 5-year update on incidence, treatment, and survival (SEER 1973–2013). *Ocul Oncol Pathol*. 2018;4:145:51.
 20. Isager P, Osterlind A, Engholm G, et al. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943–97: Incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2005;12:223–32.
 21. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114:2309–15.
 22. Singh AD, Shields CL, Shields JA, Sato T. Uveal melanoma in young patients. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:918–23.
 23. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:780–7.
 24. Willerding GD, Cordini D, Moser L, et al. Neoadjuvant proton beam irradiation followed by transscleral resection of uveal melanoma in 106 cases. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:463–7.
 25. Bechrakis NE, Petousis V, Krause L, et al. Surgical treatment modalities in uveal melanomas. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009;226:921–6.
 26. Thariat J, Maschi C, Lanteri S, et al. Dry eye syndrome after proton therapy of ocular melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:142–51.
 27. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, et al. Radiogenic side effects after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:121–8.
 28. Boker A, Pilger D, Cordini D, et al. Neoadjuvant proton beam irradiation vs. adjuvant ruthenium brachytherapy in transscleral resection of uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(9):1767–75. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4032-7>.