

N. E. Bechrakis¹ · N. Bornfeld² · I. Zöller¹ · M. H. Foerster¹

¹ Augenklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

² Augenklinik, Universitätsklinikum Essen

Jod-125-Brachytherapie und transsklerale Tumorresektion bei großen uvealen Melanomen

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Behandlung großer uveal Melanome stellt in Anbetracht der häufig auftretenden Spät komplikationen eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Zweck dieser Studie war der Vergleich der funktionellen Ergebnisse und der Komplikationsraten bei Patienten mit großen uveal Melanomen, die entweder mittels einer Jod-125-Brachytherapie oder mittels einer transskleralen Tumorresektion behandelt wurden.

Patienten und Methoden. Von einem Gesamtkollektiv von 211 Patienten mit uveal Melanomen, deren Prominenz größer als 7,5 mm war, wurden 135 Patienten mit ähnlichen Tumorcharakteristika selektiert. Mittels einer Jod-125-Brachytherapie wurden 87 Patienten behandelt, und 48 Patienten erhielten eine transsklerale Resektion. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 26 Monate.

Ergebnisse. 58% der Patienten, bei denen eine transsklerale Tumorresektion durchgeführt wurde, und 15%, bei denen eine Jod-125-Brachytherapie durchgeführt wurde, behielten in einer Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten einen Visus $\geq 0,1$. Nach Jod-125-Brachytherapie besteht eine 6fach höhere Rate an Sekundärglaukomen im Vergleich zur transskleralen Resektion. Die sekundäre Enukleations- und Mortalitätsrate war in beiden Gruppen gleich.

Schlussfolgerung. Die transsklerale Tumorresektion ermöglicht Patienten mit großen uveal Melanomen im Vergleich zur Jod-Brachytherapie einen besseren langfristigen Visuserhalt.

Schlüsselwörter

Uveales Melanom · Jod-125-Brachytherapie · Transsklerale Tumorresektion · Vergleichende Studie

Die bulbuserhaltende Therapie beim uveal Melanom hat bereits eine lange Geschichte. Seit den ersten Versuchen durch Moore in den 30er-Jahren, choroidale Melanome durch eine intratumorale Implantation von Radon-Seeds zu bestrahlen, haben sich die sog. „konservativen“ bulbuserhaltenden Behandlungsmethoden gewandelt und weiterentwickelt. Etwa 30 Jahre später konstruierte Stallard episklerale Cobalt-60- (Co-60-)Applikatoren, mit denen effektive lokale Kontrollraten und gleichzeitig Bulbuserhalt erzielt werden konnten. Parallel zur γ -Bestrahlung durch die Co60-Applikatoren wurden von Lommatzsch und Vollmar vorwiegend β -emittierende Ruthenium-106- (Ru-106-) Applikatoren entwickelt, die für kleine bis mittelgroße Melanome gleichzeitig eine effektive Kontrollrate und eine relativ geringe Komplikationsrate aufwiesen [11]. In der Folge sind weitere Strahlenquellen mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften in der Brachytherapie des uveal Melanoms benutzt worden. Nachdem erkannt wurde, dass trotz guter Tumorregression die Strahlenbelastung und Nebenwirkungen für Patient und Therapeuten durch die

hochenergetischen Co-60-Applikatoren erheblich waren, wurden diese insbesondere in den USA weitgehend durch Jod-125- (J-125-)Applikatoren ersetzt [13]. Diese niederenergetische γ -Strahlenquelle kombinierte eine ausreichende Dosisverteilung mit der Möglichkeit einer effektiven seitlichen Abschirmung der Radioaktivität. Die perkutane Bestrahlung durch geladene Partikel wie Protonen oder Heliumionen hat sich in den letzten 20 Jahren ebenfalls etabliert, insbesondere für die Behandlung von kleinen bis mittelgroßen Tumoren [3, 10, 14]. Parallel zur Behandlung des choroidalen Melanoms durch ionisierende Strahlen, entweder in Form einer Brachy- oder Teletherapie, wurde die bulbuserhaltende chirurgische Exzision dieser Tumore entwickelt. Es handelt sich dabei um eine aufwendige Operation bei der zusätzlich eine Anästhesie in arterieller Hypotension zur Vermeidung massiver intraokularer Blutungen notwendig ist [5, 8].

Jede der aufgelisteten Behandlungsoptionen hat Vor- und Nachteile. Aus diesem Grund wird die optimale Therapie kontrovers diskutiert. Eine besonde-

Teile des Vortrags wurden auf der 97. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft gehalten.

Dr. Nikolaos E. Bechrakis
Augenklinik, Universitätsklinikum
Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin,
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin,
E-Mail: bechrakis@medizin.fu-berlin.de

¹²⁵Iodine plaque brachytherapy and transscleral local resection in the treatment of large uveal melanomas

Abstract

Background. The treatment of large uveal melanomas is always a challenge to the ophthalmic oncologist due to the expected long-term complications. The purpose of this study was to compare ¹²⁵Iodine plaque brachytherapy with transscleral resection of large uveal melanomas in terms of preserving visual function and avoiding secondary enucleation.

Patients and methods. A total of 135 patients with similar tumor features were selected from a group of 211 patients with uveal melanomas where the tumor height was greater than 7.5 mm. Of these patients 87 were treated by ¹²⁵Iodine brachytherapy and 48 patients by transscleral tumor resection. The mean follow-up time was 26 months.

Results. After transscleral resection 58% of the patients and after ¹²⁵Iodine -brachytherapy 15% of the patients retained a visual acuity of ≥ 0.1 after a follow-up of 28 months. Following iodine-brachytherapy there was a sixfold higher rate of secondary glaucoma. No difference was found with respect to the eye retention and mortality rate.

Conclusion. Patients with large melanomas eligible for transscleral local resection have a better visual function than those treated by ¹²⁵Iodine brachytherapy.

Keywords

Uveal melanoma · ¹²⁵Iodine brachytherapy · Transscleral resection · Comparative study

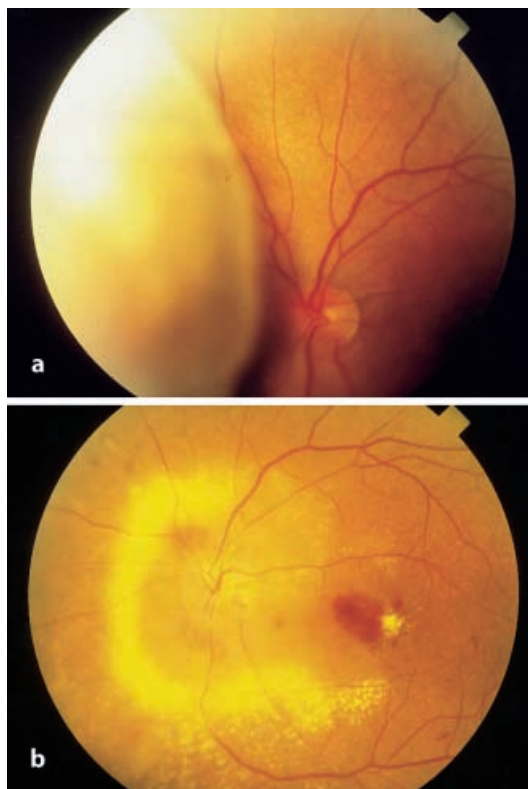


Abb. 1 ◀ a Nasal gelegenes 8,4 mm prominentes Aderhautmelanom in einem linken Auge. Der Visus vor der J-125-Brachytherapie war 0,5. b Deutliche Tumorregression 25 Monate nach Jod-Brachytherapie. Es bestehen ein Makulaödem aufgrund einer Strahlenretinopathie sowie massive peripapilläre Lipidablagerungen. Der Visus beträgt 0,05

re therapeutische Herausforderung bieten große uveale Melanome wegen der gehäuft auftretenden radiogenen Nebenwirkungen sowohl nach Brachy- als auch nach Teletherapie.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Brachytherapie mit J-125-Applikatoren zur transskleralen Tumorresektion bei der Behandlung großer uvealer Melanome insbesondere hinsichtlich des Visus- und Bulbuserhaltes zu vergleichen.

Patienten und Methode

Im Zeitraum von Oktober 1992 bis August 1999 wurden in der Universitäts-Augenklinik des Klinikum Benjamin Franklin insgesamt 211 Patienten mit uvealen Melanomen, deren Prominenz größer als 7,5 mm war, behandelt. Mit einer transskleralen Resektion wurden 70 Patienten und 141 mit einer J-125-Brachytherapie behandelt.

Transsklerale Resektion

Die operative Technik entspricht im Wesentlichen der von Foulds entwickelten lamellierenden Sklerapräparation und anschließender Chorioidektomie in systemischer arterieller Hypotonie [9]. Einschlusskriterien zur transskleralen

Resektion waren eine limbusparallele Tumorausdehnung ≤ 3 Uhrzeiten (oder ≤ 18 mm) und Abstand des zentralen Tumorrandes zur Papille $\geq 20^\circ$. Des Weiteren musste der Patient wegen der intraoperativ notwendigen arteriellen Hypotonie strenge Kriterien der kardiovaskulären und zerebralen Belastbarkeit erfüllen. Ab September 1993 wurde bei den transskleralen Resektionen aufgrund eigener Erfahrungen und der Ergebnisse anderer Autoren gleichzeitig am Ende der Operation eine adjuvante Brachytherapie mit einem Ru-106-Applikator durchgeführt. Von den insgesamt 70 durchgeführten transskleralen Resektionen fallen 53 in diese Phase.

Jod-125-Brachytherapie

Bei allen 141 Patienten wurde der kollimierte Applikator der Firma ROPES benutzt. Der Applikator beinhaltet 14 in Kunststoff eingeklebte J-125-Seeds, die in eine 20 mm Stahlhülle eingeschweißt sind. Durch die Dicke der Stahlhülle erfolgt eine Kollimierung der γ -Strahlen, sodass der seitliche Dosisabfall deutlich steiler im Vergleich zu nicht kollimierten Applikatoren verläuft. Die Dosimetrie erfolgte durch das Programm Plaque Simulator (Bebig, Berlin).

Vor Therapiebeginn erfolgte bei allen Patienten eine Fotodokumentation, sowie eine standardisierte A- und B-Echographie. Bei der Mehrheit der Patienten erfolgte zusätzlich eine Diaphanoskopie, eine Fluoreszein- und Indocyanin-Grün-Angiographie, eine kernspintomographische Untersuchung, sowie eine Dopplersonographie. Bei jeder Kontrolluntersuchung wurden bei allen Patienten eine erneute Fotodokumentation und Echographie durchgeführt sowie die Befunde nach einem standardisierten Schema erhoben und mit Vorbefunden verglichen. Die erste Kontrollun-

tersuchung erfolgte in der Regel nach 6 Wochen und die weiteren in Abständen von jeweils 3, 6, 9 und 12 Monaten (Abb. 1, 2).

Zur Behandlung von Tumorrezidiven standen die Brachytherapie mit Rutheniumapplikatoren, die Argon-Grün-Laserkoagulation oder die transpupilläre Thermotherapie mit einem 810 nm Diodenlaser (TTT) zur Verfügung. Bei der Entwicklung einer Strahlenretinopathie wurde eine panretinale Laserkoagulation durchgeführt. Medikamentös nicht zu behandelnde Sekundärglaukome wurden mittels eines oder mehrerer

zyklodestruktiver Eingriffe (Diodenlaser-Zyklophotokoagulation oder Zyklokryokoagulation) behandelt. Patienten mit einem therapierefraktären und schmerzhaftem Sekundärglaukom wurde zur Enukleation geraten.

Ausschlusskriterien bei der Gruppeneinteilung

Um die zu vergleichenden Behandlungsgruppen möglichst homogen zu gestalten, wurden in der retrospektiven Analyse der insgesamt 211 Patienten einige Ausschlusskriterien definiert. Bei der Resektionsgruppe wurden alle Patienten, die primär keine adjuvante Ru-106-Brachytherapie erhielten ausgeschlossen (n: 17). Des Weiteren wurden von dem gesamten Kollektiv alle Patienten ausgeschlossen, deren zentraler Tumorrand näher als 30° von Papille oder Makula entfernt war (n: 59). Es wurden 87 Patienten in der J-125-Brachytherapie-Gruppe und 48 Patienten in der transskleralen Resektionsgruppe ausgewertet (insgesamt: 135 Patienten).

Statistik

Die Patienten und Follow-up-Daten wurden in einer Filemaker-Datei eingetragen und anschließend in SPSS exportiert. Die Behandlungsgruppen wurden mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test verglichen. Anschließend wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven berechnet und mittels log-rank-Analysen statistisch verglichen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 135 Patienten mit großen uvealen Melanomen ausgewertet. Tabelle 1 fasst die Patientendaten der Jod- und Resektionsgruppen zusammen. Die mittlere Tumorphöhe aller Patienten betrug 9,2 mm. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,2$). Bezüglich der maximalen Tumorausdehnung und des Abstandes des zentralen Tumorrandes zu Papille und Makula fand sich nach der Patientenselektion mit den definierten Ausschlusskriterien kein signifikanter Unterschied ($p=0,2$). In der Jodgruppe befanden sich 34,9% der Tumoren nasal und 65,1% temporal. Entsprechend waren in der Resektionsgruppe 32,7% der Tumoren nasal und 67,3% temporal.

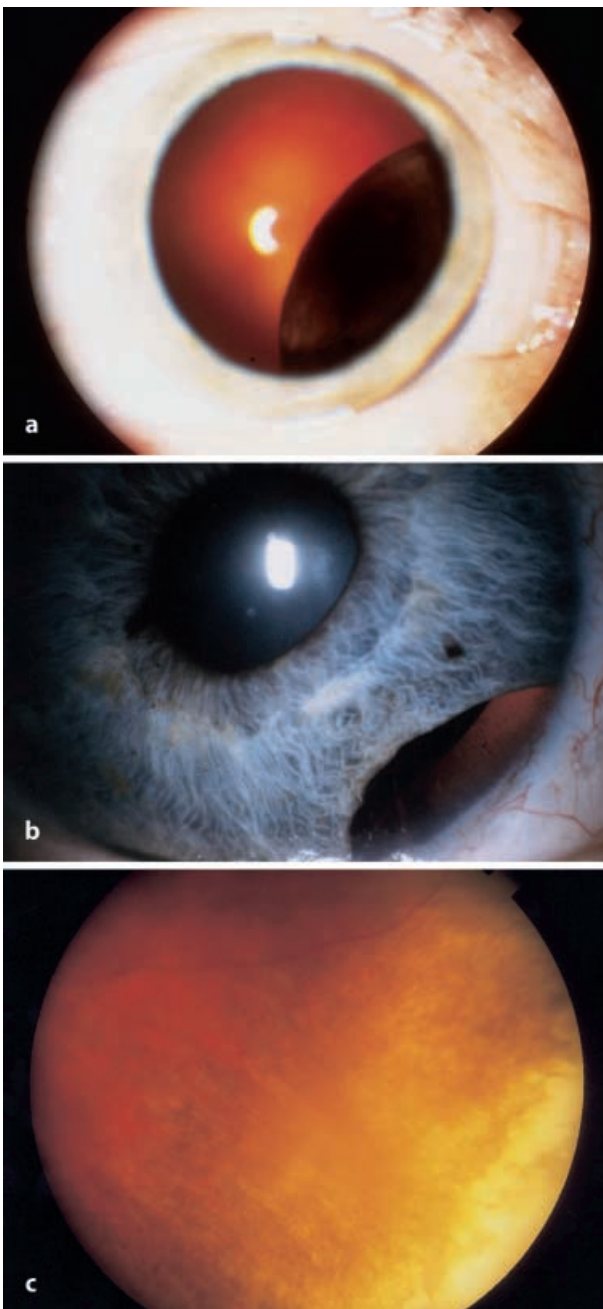


Abb. 2 ◀ a Temporal unten gelegenes, 9,2 mm prominentes Aderhaut-Ziliarkörper-Melanom mit Einbruch in den Kammerwinkel in einem linken Auge. Der Visus vor der transskleralen Tumorresektion beträgt 0,6. b Spaltlampenmikroskopisch findet sich 20 Monate nach transskleraler Tumorresektion das chirurgische Kolobom in der Iriswurzel temporal unten. c Ophthalmoskopisch werden der Randbereich des chirurgischen Aderhautkoloboms ohne Tumorreste sichtbar sowie eine etwas zentral vom Kolobom verlaufende chorioretinale Narbe nach der adjuvanten Ruthenium-106-Brachytherapie. Der Visus beträgt 0,4

Tabelle 1
Patientendaten

Therapieform	(n)	Alter (Jahre)	Tumorprominenz [mm]	Maximale Tumorbasis [mm]	Papillenabstand (Grad)	Follow-up (Monate)
J-125-Applikator	87	60,0 (±13,3)	9,1 (±1,2)	14,4 (±3,3)	47,5 (±18,3)	27,4 (±17,0)
Transsklerale Resektion	48	46,8 (±13,6)	9,4 (±1,8)	14,2 (±2,8)	54,3 (±25,6)	22,8 (±16,6)
M (Σ bei n)	135	55,2 (±14,8)	9,2 (±1,5)	14,3 (±3,1)	50,0 (±21,4)	25,8 (±16,9)

M gerundeter Mittelwert, ± Standardabweichung in Klammern, Σ Summe

Auch diesbezüglich fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,8$). Der einzige signifikant unterschiedliche Parameter zwischen den Gruppen war das Alter der Patienten bei der Behandlung. Die J-125-Brachytherapie-Gruppe beinhaltete Patienten die im Mittel 13,2 Jahre älter waren ($p<0,001$). Die mittlere Nachbeobachtungszeit im Gesamtkollektiv betrug 25,8 Monate.

Nachbehandlungen

Bei der Analyse der Nachbehandlungen nach der primären Therapie (transsklerale Resektion bzw. J-125-Brachytherapie) wurden zwei Formen unterschieden: die tumorbezogene Nachbehandlung und die Operationen, die infolge von Komplikationen der Primärbehandlung durchgeführt wurden.

Im Gesamtkollektiv wurden insgesamt 21 erneute Tumorbehandlungen entweder wegen unzureichender Tumorregression, nicht kompletter Tumorsektion oder fraglichen Tumorrezidivs durchgeführt (Tabelle 2). Bei der Resektionsgruppe erfolgten bei 5 Patienten Laserbehandlungen (ab Juni 1999 nur noch transpupilläre Thermotherapie) wegen Tumorresiduen in der Exzisionskante oder Tumorrezidivs, wogegen in der J-125-Brachytherapie-Gruppe mehr Nachbestrahlungen notwendig wurden. Bei 2 Patienten nach Resektion und bei einem nach Brachytherapie wurde in Rahmen einer Vitrektomie Resttumor-gewebe „ab interno“ abgetragen.

Des Weiteren wurden in beiden Gruppen insgesamt 168 kleinere (panretinale Laserkoagulationen) bis größere (Vitrektomien) Operationen als Folge von Komplikationen der Primärbehandlung durchgeführt (Tabelle 3). In beiden Gruppen wurde bei einer großen Anzahl von Patienten eine Kataraktoperation

durchgeführt (Resektion: 48% und Brachytherapie: 43%). Bei 44% der Augen nach transskleraler Resektion wurde eine Vitrektomie entweder wegen persistierender Glaskörperblutung und/oder wegen einer Netzhautablösung notwendig. Im Gegensatz dazu erfolgte bei der Hälfte aller bestrahlten Patienten eine

panretinale Laserkoagulation zur Behandlung von Strahlenretinopathien.

Visus

Die kumulative Anteil der Patienten, die einen Visusabfall unter 0,1 hatten, war in der transskleral resezierten Gruppe

Tabelle 2
Anzahl erneuter Tumorbehandlungen nach transskleraler Resektion und J-125-Brachytherapie

	Transsklerale Resektion	J-125-Brachytherapie
Laserkoagulation	3	1
TTT ^a	2	1
Kryokoagulation	2	3
Rutheniumapplikator	1	1
Jodapplikator	0	2
Protonenbestrahlung	1	0
Photonenbestrahlung	0	1
Endoresektion	2	1
Insgesamt	23% (n=11)	12% (n=10)

^aTranspupilläre Thermotherapie

Tabelle 3
Häufigkeit von Folgeoperationen nach transskleraler Resektion und J-125-Brachytherapie

	Transsklerale Resektion	J-125-Brachytherapie
Kataraktoperation	48% (n=23)	43% (n=37)
Vitrektomie	44% (n=21)	9% (n=8)
Bulbuseindellende Operation	19% (n=9)	0
Panretinale Laserkoagulation	4% (n=2)	49% (n=43)
Netzhautkryokoagulation	6% (n=3)	14% (n=12)
Zyklokryokoagulation	0	7% (n=6)
Zyklophotokoagulation	0	5% (n=4)

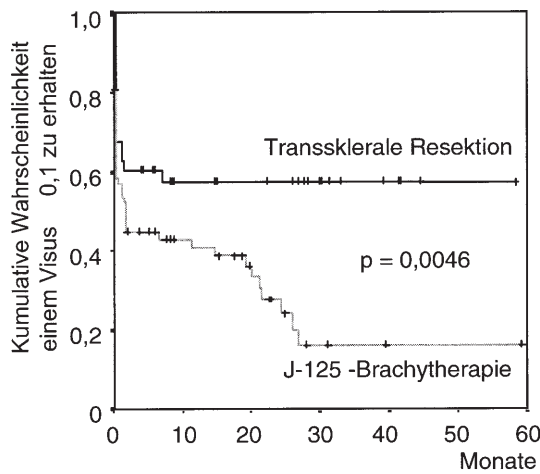


Abb. 3 ◀ **Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeitsberechnung eines Visusabfalls unter 0,1 bei Patienten mit großen uvealen Melanomen, die transskleral reseziert oder mit einer Jod-125-Brachytherapie behandelt wurden. Der Unterschied der beiden Kurven ist statistisch signifikant ($p=0,0046$, „log rank“-Test)**

42%, im Gegensatz zu 70% bei den brachytherapierten Patienten. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ($p=0,0046$). In beiden Gruppen findet sich ein steiler Visusabfall in den ersten 3 Monaten nach der Therapie. Bei der Resektionsgruppe stabilisiert sich der Visus nach etwa 9 Monaten, wogegen in der J-125-Brachytherapie-Gruppe dies erst nach 2 Jahren der Fall ist (Abb. 3).

Sekundärglaukom

In der J-125-Brachytherapie-Gruppe fand sich ein 6fach erhöhtes Risiko, ein Sekundärglaukom zu entwickeln. Während nach transskleraler Resektion 8,3% der Patienten ein Sekundärglaukom entwickeln, sind es in der J-125-Brachytherapie-Gruppe 50,6% (Abb. 4, $p<0,0001$).

Enukleationen und Metastasen

Bezüglich der Häufigkeit von sekundären Enukleationen als auch des Auftretens von Metastasen fanden sich zwischen beiden Behandlungsgruppen keine signifikante Unterschiede (Tabelle 4).

Diskussion

Seit der Entwicklung diverser augenerhaltender Modalitäten zur Behandlung des uvealen Melanoms bestehen Kontroversen bezüglich der optimalen Therapieform. Es besteht jedoch Konsens darüber, dass die Tumorgöße und die Tumorage sowohl bezüglich des Augenerhaltens als auch bezüglich des Visuserhalts entscheidend sind [2, 6, 7].

Vergleiche zwischen den unterschiedlichen therapeutischen Modalitäten sind spärlich und meist wegen der

stark heterogenen Patientenkollektive mit unterschiedlichen Tumorcharakteristika nur schwer möglich. Bei retrospektiven Studien, die Therapieerfolge vergleichen, besteht grundsätzlich die Problematik, dass die Patienten innerhalb der Behandlungsgruppen unter bestimmten Gesichtspunkten vorselektiert werden, sodass das Endresultat nicht a priori die Effizienz der jeweiligen therapeutischen Modalität widerspiegelt, sondern ganz erheblich von dieser Selektion abhängig ist. Weiterhin ist bekannt, dass insbesondere die bereits erwähnten Parameter Tumorgöße und Tumorage eine entscheidende Rolle sowohl bei der Mortalität als auch bei der Morbidität spielen [2]. Dabei ist die Mortalität mit dem Ausmaß des größten Tumordurchmessers (LTD: „Largest Tumor Dimension“) als auch mit der anterioren (den Ziliarkörper infiltrierenden) Tumorage positiv korreliert. Im Gegensatz dazu besteht bei der Morbidität eine positive Korrelation zur Tumorprominenz, ebenso zur postero-

ren (papillen- und makulanahen) Tumorage. Aus diesen Tatsachen wird ersichtlich, dass die nach bestimmten therapeutischen Konzepten und Indikationen ausgewählten therapeutischen Modalitäten nur dann untereinander valide verglichen werden können, wenn die Patienten in Gruppen eingeteilt werden, bei denen die bezüglich dem Therapieergebnis entscheidenden Merkmale wie Tumorgöße und Tumorage angepasst wurden. Der ideale Vergleich würde eine prospektive randomisierte Studie erfordern. Dies ist jedoch bei der Seltenheit der Erkrankung und den vielfältigen Limitierungen bei den unterschiedlichen therapeutischen Modalitäten nur sehr schwer möglich. In der Literatur finden sich bisher nur sehr wenige solche Studien, sodass weiterhin erhebliche Kontroversen und Unklarheiten bezüglich der optimalen Therapieform beim uvealen Melanom bestehen. Anliegen dieser Arbeit ist es, die chirurgische transsklerale Tumorsektion mit der J-125-Brachytherapie bei der Behandlung großer uvealer Melanome gegenüberzustellen und herauszufinden, ob bei einem möglichst homogenen Patientenkollektiv mit ähnlichen Tumorcharakteristika Unterschiede zwischen diesen Behandlungsmodalitäten bestehen. Die beiden Behandlungsgruppen wurden dabei jeweils bezüglich der Tumorage und Tumorgöße angepasst. Obwohl die mittlere Nachbeobachtungszeit 26 Monate beträgt und die beiden verglichenen Gruppen von der Patientenanzahl unterschiedlich groß sind, lassen sich trotzdem durch die Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeitsanalysen bezüglich der Visuentwicklung und der Wahrscheinlichkeit, ein Sekundärglaukom zu

Abb. 4 ▶ **Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeitsberechnung des Auftretens eines Sekundärglaukoms bei Patienten mit großen uvealen Melanomen, die transskleral reseziert oder mit einer Jod-125-Brachytherapie behandelt wurden. Der Unterschied der beiden Kurven ist statistisch signifikant ($p<0,0001$, „log rank“-Test)**

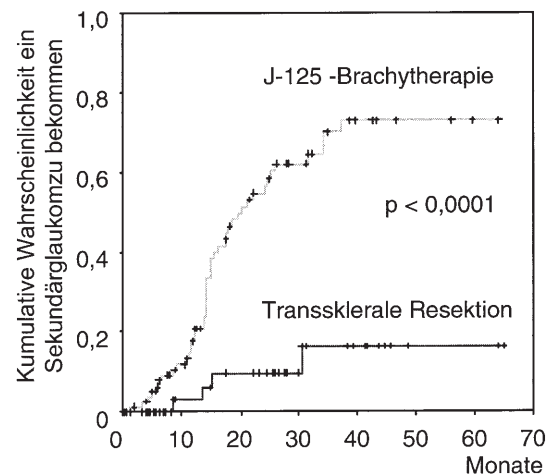


Tabelle 4

Häufigkeit der Durchführung einer Enukleation und des Auftretens von Metastasen. Die Unterschiede sind nicht signifikant

	Transsklerale Resektion	J-125-Brachytherapie
Enukleationen	12,5% (n=6)	20,7% (n=18)
Metastasen	12,5% (n=6)	10,3% (n=9)

Enukleationen: $p=0,43$; Metastasen: $p=0,4$

bekommen, eindeutige Aussagen treffen. Die Analyse unseres Patientenkollektivs ergab bei Patienten, die mit einer transskleralen Resektion behandelt wurden, einen langfristig besseren Visuserhalt. Im Gegensatz dazu fand sich bei der J-125-Brachytherapie-Gruppe eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit ein Sekundärglaukom zu entwickeln. Bezüglich der sekundären Enukleationsrate fand sich kein signifikanter Unterschied in den zwei Behandlungsgruppen nach Anpassung der Tumorcharakteristika in den zwei Gruppen. Augsburger et al. haben die transsklerale Resektion mit der Co-60-Brachytherapie an einem vergleichbaren Kollektiv gegenübergestellt [1]. Sie fanden eine erhöhte Rate an früher Visusminderung innerhalb des ersten vier postoperativen Monate in der Resektionsgruppe, die sich nach dem ersten Nachbeobachtungsjahr nicht wesentlich erhöhte, im Gegensatz zur stetigen Visusminderung nach Brachytherapie. Diese letztere Beobachtung fand sich auch in unserem Patientenkollektiv und ist begründet durch die hohe Rate an sekundären Strahlenfolgen wie der Strahlenretinopathie und Optikopathie und auch der 6fach erhöhten Rate an Sekundärglaukomen, die mit einer längeren Latenz von bis zu 3 Jahren auftreten können. Bezüglich der Mortalität fanden wir zwischen den beschriebenen Kollektiven keinen signifikanten Unterschied. Auch Augsburger et al. fanden in ihrer Studie keinen Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit. Diese Ergebnisse müssen unter dem Vorbehalt der geringen Fallzahl und relativ geringen Nachbeobachtungszeit betrachtet werden, da nur Langzeitstudien mit einer ausreichenden Patientenrekrutierung eine hohe Aussagekraft bezüglich der Mortalität haben.

Anfang der 70er-Jahre hat Foulds die Technik der transskleralen Tumorsektion entwickelt, die sich in den letzten Jahrzehnten durch Modernisierung der operativen Techniken, Einführung der Vitrektomie und Optimierung der Anästhesie in Hypotension weiter verbessert hat [8]. Es hat sich gezeigt, dass der wesentliche limitierende Faktor bei dem Erfolg dieser Operation die zentrale Tumorlage ist [5]. Weitere beeinflussende Faktoren bei dieser aufwendigen Operation, sind sowohl die Lernkurve des Operateurs als auch die zusätzliche primäre niedrig dosierte adjuvante Brachytherapie mit Ru-106-Applikatoren. Sie wurde als Konsequenz der hohen Rate an Tumorrezidiven bzw. primär inkompletter Tumorsektion, die weitere Tumorbehandlungen erforderten, eingeführt. Bei den Patienten, bei denen primär eine adjuvante Ru-106-Brachytherapie durchgeführt wurde, konnte sowohl in unserem Patientenkollektiv als auch bei der Arbeitsgruppe von Damato die Notwendigkeit von weiteren Tumorbehandlungen reduziert werden [4]. Im Vergleich zur J-125-Brachytherapie-Gruppe fand sich in der Resektionsgruppe eine deutlich erhöhte Anzahl an erforderlichen netzhautchirurgischen Eingriffen. Dies erklärt sich aus der erhöhten Rate an frühpostoperativen Komplikationen wie Glaskörper- und/oder subretinalen Blutungen, aber auch Netzhautablösungen. Bei frühzeitiger operativer Intervention zeigte sich jedoch, dass diese Komplikationen in den meisten Fällen keinen großen Einfluss auf das Endergebnis hatten. In beiden Gruppen sind in Einzelfällen Tumorstadien nach der primären Behandlung „ab interno“ mittels Endoresektion abgetragen worden. Es hat sich bei diesen Patienten um operative Entfernung bereits bestrahlten Gewebes gehandelt. Es ist

zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Tumorzellaussaat durch dieses Verfahren beschrieben worden, ist jedoch bei der Durchführung dieser Operation an zuvor nicht bestrahltem Tumor durchaus denkbar.

Seit kurzem besteht als weitere therapeutische Möglichkeit großer Aderhautmelanome die Ruthenium-Brachytherapie kombiniert mit der transpupillären Thermotherapie als sog. „Sandwich“-Technik [12]. Hierbei werden mittels eines 810 nm Diodenlasers die inneren 3–4 mm des Tumors durch Hyperthermie und die restlichen äußeren Tumoranteile durch die Brachytherapie zerstört, sodass der Einsatzbereich von Rutheniumapplikatoren auf Tumoren mit einer Prominenz bis ca. 10 mm erweitert werden kann. Da jedoch bei dieser Bestrahlungstechnik die Langzeitergebnisse fehlen, kann eine endgültige Aussage bezüglich der Effektivität und der Komplikationsraten zum jetzigen Zeitpunkt nicht getroffen werden.

Fazit für die Praxis

Obwohl die transsklerale Tumorsektion einen erheblichen personellen und materiellen Aufwand in Anspruch nimmt und nicht bei allen Patienten mit großen uvealen Melanomen möglich ist, zeigte sich in dieser retrospektiven angepassten Studie, dass die Langzeitergebnisse bezüglich des Visuserhaltes im Vergleich zu Patienten, die primär nur bestrahlt wurden, deutlich besser sind. Ein positiver Einfluss bezüglich der Vermeidung sekundärer Enukleationen oder auch der Mortalitätsrate konnte jedoch bisher nicht festgestellt werden.

Literatur

1. Augsburger JJ, Lauritzen K, Gamel JW, DeBrakeleer DJ, Lowry JC, Eisenman R (1990) Matched group study of surgical resection versus cobalt-60 plaque radiotherapy for primary choroidal or ciliary body melanoma. *Ophthalmic Surg* 21:682–688
2. Bornfeld N, Chauvel P, Sauerwein W, Friedrichs W, Tiburtius T, Wessing, A Foerster MH (1997) Metastatic disease, eye retention and visual function in conservative treatment of uveal melanoma. *Front Radiat Ther Oncol* 30:97–110
3. Char DH, Castro JR, Kroll SM, Irvine AR, Quivey JM, Stone RD (1990) Five-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 108:209–214
4. Damato B (1997) Adjuvant plaque radiotherapy after local resection of uveal melanoma. *Front Radiat Ther Oncol* 30:123–132
5. Damato BE, Paul J, Foulds WS (1993) Predictive factors of visual outcome after local resection of choroidal melanoma [see comments]. *Br J Ophthalmol* 77:616–623
6. Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM et al. (1989) The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 96:1377–1382; discussion 1382–1383
7. Foss AJ, Whelehan I, Hungerford JL et al. (1997) Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 81:748–754
8. Foulds WS (1973) The local excision of choroidal melanomata. *Trans Ophthalmol Soc UK* 93:343–346
9. Foulds WS, Damato BE (1989) Surgical resection of choroidal melanomas. In: Ryan SJ (eds) *Retina*, Bd. 1. C.V. Mosby, St. Louis, pp 713–727
10. Gragoudas ES, Seddon JM, Egan K et al. (1987) Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology* 94:349–353
11. Lommatzsch P (1974) Treatment of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh beta-ray applicators. *Surv Ophthalmol* 19:85–100
12. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Keunen JE (1998) Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 116:157–162
13. Packer S, Rotman M, Salanito P (1984) Iodine-125 irradiation of choroidal melanoma. Clinical experience. *Ophthalmology* 91:1700–1708
14. Zografos L, Bercher L, Egger E et al. (1992) Treatment of eye tumors by accelerated proton beams. 7 years experience. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 200:431–435

**H.H. Waldvogel
Analgetika, Antinozizeptiva, Adjuvanzien
Handbuch für die Schmerzpraxis**

2., völlig überarb. u. erw. Aufl.; Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001. 878 S., 75 Abb., 30 Tab., (ISBN 3-540-65796-7), geb., DM 269,—

Die Verbesserung der Schmerztherapie im klinischen Alltag hat in den letzten Jahren in Deutschland sehr an Bedeutung gewonnen. So ist es Ziel vieler Kollegen geworden, sich auf diesem Spezialgebiet profundes Wissen anzueignen. Obgleich in bestimmten Fällen, wie beispielsweise bei großen Eingriffen, spezielle schmerztherapeutische Verfahren wie Regionalverfahren von Vorteil sein können, beruht die breite Basis der Schmerztherapie in erster Linie auf der Gabe von Analgetika, Antinozizeptiva und Adjuvanzien.

Die 2. Auflage des vorliegenden Buches gliedert sich in 10 Untereinheiten (Buch A-K). Buch A vermittelt in anschaulicher Weise grundlegende Kenntnisse der Schmerzphysiologie wie Schmerzentsstehung, -weiterleitung und -verarbeitung sowie Mechanismen endogener Schmerzkontrolle. Ebenso werden die Einteilung des Schmerzes nach unterschiedlichen Gesichtspunkten (Pathogenese, Entstehungsort, Zeitverlauf etc.), genetische Komponenten von Nozizeption und nicht zuletzt die gängigen experimentellen Modelle zur Erfassung von Nozizeption in Mensch und Tier erörtert. Die Bücher B bis G befassen sich mit der allgemeinen und speziellen Pharmakologie von Analgetika, Antinozizeptiva und Adjuvanzien. Die Betonung liegt hierbei auf den Opioidanalgetika und den antipyretischen Analgetika, die unter Einbeziehung von grundlagenwissenschaftlichen, klinischen und pharmakologischen Aspekten sehr ausführlich und gut strukturiert beschrieben werden.

Insgesamt ist es beeindruckend, dass sämtliche Substanzen, die im Rahmen der Schmerztherapie Einsatz finden (können), in diesen Kapiteln erwähnt werden. Sehr fesselnd ist die Abhandlung des Symptomes Schmerz vor dem Hintergrund von Kultur, Religion und zeitgeschichtlicher Entwicklung in Teil 1 des Buches H.

Thema des zweiten Teils ist die klinische Bedeutung des Phänomens Schmerz. Neben der eigentlichen, physiologischen Funktion von Schmerz werden die damit verbundenen physiologischen und pathophysiologischen Begleitreaktionen sowie die Wirkungen von Therapeutika hierauf beschrieben. Buch J erörtert die Probleme und Verbesserungsmöglichkeiten der schmerztherapeutischen Versorgung von Patienten unter Berücksichtigung der Besonderheiten von akutem und chronischem Schmerz. Verständlich und gut strukturiert ohne zu viele mathematische Details vermittelt das Buch K allgemeine pharmakokinetische Grundlagen (Teil 1) sowie – auch sehr wichtig für den Kliniker – die Kinetik der Medikamente in Abhängigkeit von der Verabreichungs-

form (Teil 2). Dem Buch ist eine CD-ROM beigelegt, die jenen Teil der ausführlichen und aktuellen Literaturangaben enthält, der aus Platzgründen nicht im Buch selbst erscheint.

Das vorliegende Buch ist ein sehr umfassendes Werk, das grundlagenwissenschaftliche und klinische Aspekte in ausführlicher und gekonnter Weise zusammenführt. Aufgrund dessen wäre die Anlage eines Stichwortregisters ein zusätzlicher Gewinn. Trotz des

vorhandenen Lexikons mit Glossar sowie des ausführlichen Inhaltsverzeichnisses würde es dem Leser erleichtern, aus der Fülle von Informationen sämtliche Abhandlungen eines bestimmten Stichwortes rascher zu finden. Zu überlegen wäre hier aus Platzgründen auch eine Suchfunktion auf der beigelegten CD-ROM.

Insgesamt handelt es sich bei vorliegendem Buch um ein bedeutendes Werk, das ein großes Engagement des Autors und der beteiligten Mitarbeiter widerspiegelt. Sehr ansprechend sind auch das geschichtliche Hintergrundwissen sowie die Zitate, die an vielen Stellen des Textes einfließen. Für jeden, der sich intensiver mit dem Thema Schmerz auseinandersetzen möchte, insbesondere mit den Analgetika, Antinozizeptiva und Adjuvanzien sowie den physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen, wird dieses Buch eine große Bereicherung sein.

S.C. Azad, K. Peter (München)

