

## Endoresektion von vorbestrahlten Aderhautmelanomen als Therapie einer persistierenden Amotio mit (beginnendem) Neovaskularisationsglaukom

G. Langmann, M. Schmutzer, D. Mattes und A. Wedrich

Universitäts-Augenklinik Graz, Medizinische Universität Graz, Österreich (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Andreas Wedrich)

### Endoresection of previously irradiated uveal melanomas to treat a long standing retinal detachment with rubeosis iridis and a neovascular glaucoma

**Summary.** *Background:* 1. To report about late endoresection to treat a long standing retinal detachment with a regressed uveal melanoma and a beginning neovascular glaucoma;

2. to investigate the reasons for a long standing retinal detachment and neovascular glaucoma after single fraction radiosurgery.

*Patients and method:* 5 patients with a large uveal melanoma and a median tumor prominence of 9,3 mm (7,6–10,4 mm), a median basal diameter of 13 mm (12–17 mm) were treated with a single fraction Gamma Knife radiosurgery with a marginal dose of 30 Gy. Prior to therapy all tumors had a retinal detachment of one to two quadrants. After radiosurgery besides sufficient tumor control all patients experienced a (nearly) total retinal detachment lasting between 3–18 months. In all patients neovascularisations of the iris, in 2 patients secondary glaucoma developed. Phacoemulsification, pars plana vitrectomy with retinotomy, endoresection and silicon oil tamponade were performed in all patients as an alternative therapy to enucleation.

*Results:* After surgery intraocular pressure normalised in all but one eye (1/5 had recurrent bleeding and developed rapid neovascularisation of the iris after resorption of the blood), in 3/5 silicon oil was removed. Intraocular pressure was normal in 4/5 after a follow up of 27 months, retina was reattached in 4/5 (in one patient a residual peripheral PVR reaction occurred, which did not progress so far).

*Conclusion:* Late endoresection with silicon oil assisted reattachment could preserve all eyes with long standing retinal detachment in a regressed large melanoma even in case of a beginning neovascular glaucoma. Risk factors for a long standing retinal detachment with neovascularisations of the anterior and posterior segment were 1. a retinal detachment of 1–2 quadrants prior to therapy; 2. a high dose rate of the new cobalt sources of the Gamma Knife; 3. a large tumor volume. Despite sufficient tumor regression and preservation of the globe visual acuity remains poor.

**Key words:** Uveal melanoma, late endoresection, Gamma Knife radiosurgery, long standing retinal detachment, neovascular glaucoma.

**Zusammenfassung.** *Hintergrund:* Die Therapie einer persistierenden Amotio und/oder eines Neovaskularisationsglaukoms nach Bestrahlung eines Aderhautmelanoms bestand bisher in der Enukleation des Tumorauges. Nachdem in den letzten Jahren mehrere Autoren über die Endoresektion (Entfernung des Tumors über Vitrektomietechniken) von Aderhautmelanomen berichtet hatten, haben wir bei 5 PatientInnen mit lang bestehender Amotio alternativ zur Enukleation die Endoresektion und operative Wiederanlage der Netzhaut mittels Vitrektomie durchgeführt und die Gründe für eine lang bestehende postoperative Amotio mit beginnendem Neovaskularisationsglaukom untersucht.

*Patienten und Methode:* Die großvolumigen Aderhautmelanome hatten eine mediane Prominenz von 9,3 mm (7,6–10,4 mm), einen medianen Durchmesser von 13 mm (12–17 mm) und wurden alle einzeitig mit dem Leksell-Gamma-Knife behandelt. Zwei dieser Patienten litten an einem großen Ziliarkörpermelanom. Präoperativ hatten alle PatientInnen eine Begleitamotio über 1–2 Quadranten, postoperativ war bei allen PatientInnen eine persistierende Amotio bis zu länger als einem Jahr auffallend, die in allen Fällen zu Neovaskularisationen der Iris, bei zwei Patienten zu einem Neovaskularisationsglaukom und einem maximalen Augendruck von 30 mm Hg führte. Alternativ zur früher praktizierten Enukleation wurde bei diesen Patienten der vorbestrahlte Tumor teilweise oder nahezu vollständig über eine Vitrektomie entfernt, die Netzhaut definitiv unter Silikonöl angelegt.

*Resultate:* Der Augendruck lag postoperativ in 4 von 5 Augen im Normbereich, die Netzhaut war bis auf einen Fall mit peripherer Traktion allseits anliegend. Das Silikonöl wurde bisher bei 3 Augen wieder entfernt, bei 2 weiteren wurde das Silikonöl belassen. Bei zwei Patienten sind neuerliche Neovaskularisationen der Iris aufgetreten.

*Schlussfolgerung:* Eine vorbestehende Begleitamotio über ein bis zwei Quadranten bei großen Tumorumfängen war offensichtlich in allen Fällen eine der Hauptursachen für eine lange bestehende postoperative Amotio, die letztendlich zur Rubeosis geführt hat. Die späte Endoresektion und operative Wiederanlage der Netzhaut mittels Vitrektomie unter Silikonöl mit teilweiser oder vollständiger Endoresektion des vorbestrahlten Tumors hat nach einer kurzen Verlaufsbeobachtungsdauer den Organerhalt bei ausreichender Tumorrogression aller Augen ermöglicht, eine für den Patienten

brauchbare Sehfunktion konnte jedoch nicht erzielt werden.

**Schlüsselwörter:** Aderhautmelanom, Endoresektion, Gamma Knife Radiochirurgie, Amotio.

## Einleitung

Die Therapie einer persistierenden Amotio und/oder eines Neovaskularisationsglaukoms nach Bestrahlung eines Aderhautmelanoms bestand bisher in der Enukleation des Tumorauges. In den letzten Jahren wurde ein neuer experimenteller Ansatz bei der Therapie von ungünstig gelegenen oder großen Aderhautmelanomen vorgestellt, die Entfernung des Tumors über Vitrektomietechniken [1–3, 9]. Nachdem die als Endoresektion bezeichnete Operation ohne Vorbehandlung des Tumors zu Rezidiven geführt hat [4] und von einigen Autoritäten heftig diskutiert wurde [10], wurde die Endoresektion mit einer vorangegangenen Bestrahlung entweder mit dem Gamma Knife oder der Protonen-Therapie kombiniert [1, 2]. Durch diese Arbeiten motiviert, haben wir bei jenen PatientInnen, bei denen eine lang bestehende Netzhautabhebung mit beginnendem Neovaskularisationsglaukom auftrat, die späte Endoresektion alternativ zur Enukleation angeboten. In dieser Arbeit wird der Stellenwert der späten Endoresektion und die Gründe für diese sehr schwere Nebenwirkung nach Radiochirurgie untersucht.

## Patienten und Methode

(Die ausführlichen Patientendaten sind aus Tabelle 1 ersichtlich.)

Die großvolumigen Aderhautmelanome hatten eine mediane Prominenz von 9,3 mm (7,6–10,4 mm), einen medianen Durchmesser von 13 mm (12–17 mm) und wurden alle einzeln mit dem Leksell-Gamma-Knife mit der von unserer Arbeitsgruppe 1993 und 2000 beschriebenen Technik behandelt [6, 7]. 2 PatientInnen litten an einem großen Ziliarkörpermelanom. Die marginale Dosis bei diesen PatientInnen betrug 30 Gy. Präoperativ hatten alle PatientInnen eine Begleitamotio über 1–2 Quadranten, postoperativ war bei allen PatientInnen eine persistierende Amotio (zwischen 3 und 18 Monaten) auffallend, die in allen Fällen zu Neovaskularisationen der Iris, bei zwei PatientInnen zu einem Neovaskularisationsglaukom und einem maximalen Augendruck von 30 mm Hg führte. Bei dieser sehr schweren radiogenen Nebenwirkung besteht in der Regel die Indikation zur Enukle-

ation mit Implantation einer Hydroxylapatit- oder Medpor-Plombe. Da bei allen PatientInnen der ausdrückliche Wunsch einer Organerhaltung bestand, mittlerweile Arbeiten über die erfolgreiche Endoresektion von vorbestrahlten Tumoren vorgestellt wurden, haben wir unseren PatientInnen die Endoresektion als Alternative zur Enukleation angeboten.

## Technik der Endoresektion

Die Technik bestand in der Regel in der von Bornfeld, Beckrakis oder Arumi beschriebenen Entfernung über Vitrektomietechniken [1, 2, 5]. Im Gegensatz zu den vorhin zitierten Arbeiten bestand bei unseren PatientInnen in der Regel eine hochblasige, z. T. bereits an die Linsenhinterfläche heranreichende Netzhautabhebung mit unterschiedlicher PVR-Reaktion (floride Entzündungsreaktion im Glaskörper, Ausbildung von z. T. unreifen epiretinalen Membranen), sodass wir die Entfernung des Tumors mit dem Stripper in 3 Fällen nach peripheren Retinotomien (180–360 Grad), in 2 Fällen transretinal durchgeführt haben. Auffallend bei nahezu allen Fällen war eine mehr oder weniger starke Blutung aus dem Tumor v. a. aus den basalen Tumoranteilen, sodass wir bei einigen PatientInnen einen residualen Tumorrest an der Basis bestehen ließen unter der Annahme, dass der Tumor durch die vorangegangene Gamma-Knife-Radiochirurgie zerstört worden war. (Wir haben bislang nach maximaler Nachbeobachtungsdauer von 31 Monaten noch kein Rezidiv verzeichnen müssen). Bei allen PatientInnen wurde die Linse unter der Annahme, dass bei allen PatientInnen die kritische Strahlendosis der Linse überschritten wurde, mittels Phakoemulsifikation entfernt. Bei allen PatientInnen wurde eine Silikonöltamponade durchgeführt.

## Ergebnisse

(Die genauen PatientInnendaten sind aus Tabelle 2 ersichtlich.)

Der Augendruck lag postoperativ bei 4 von 5 PatientInnen im Normbereich, die Netzhaut war bis auf einen Fall mit peripherer Traktion über 2 Stunden allseits anliegend. Das Silikonöl wurde bisher bei 3 PatientInnen wieder entfernt, bei 2 PatientInnen bislang belassen. Die vorbestrahlte Tumorrestprominenz blieb bei tendenzieller Rückbildungsneigung unverändert hoch, bislang ist nach maximal 31 Monaten noch kein Rezidiv aufgetreten.

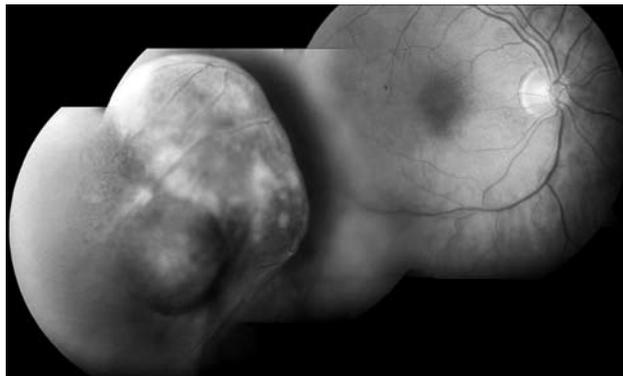
Als Beispiel sei die 2. Patientin aus der vorgestellten Serie näher im Detail beschrieben.

**Tabelle 1.** PatientInnendaten vor Radiochirurgie und Endoresektion

Patient	Alter	Distanz Optikus	Distanz Fovea	Visus	A-Echo	B-Echo	Lokalisation	Amotio
1. K. E.	52	0,5–2 PD	< 0,5 PD	0,8	9,5 mm	12 × 12 mm	Äquator	2 Quadranten
2. R. U.	55	> 2 PD	> 2 PD	0,32	7,6 mm	13 × 11 mm	juxtamakulär	2 Quadranten
3. D. F.	51	> 2 PD	> 2 PD	0,1	9,3 mm	15 × 19 mm	Ziliarkörper	2 Quadranten
4. Z. W.	46	0,5–2 PD	0,5–2 PD	0,5	10,4 mm	10 × 16 mm	Ziliarkörper	1–2 Quadranten
5. F. K.	62	< 0,5 PD	< 0,5 PD	0,05	9,3 mm	14 × 16 mm	Makula	2 Quadranten

**Tabelle 2.** PatientInnendaten nach Radiochirurgie und Endoresektion

Patient	Alter	Amotio	Visus	Netzhaut	Bulbuserhalt	Metastasen	Verlauf
1. K. E.	52	3 Mon.	LE	anliegend	ja	nein	31 Mon.
2. R. U.	55	8 Mon.	LE	PVR Amotio 2h	ja	nein	20 Mon.
3. D. F.	51	18 Mon.	LE	anliegend	Ja	ja	30 Mon.
4. Z. W.	46	16 Mon.	LE	anliegend	Ja	nein	27 Mon.
5. F. K.	62	13 Mon.	KLE	anliegend	Ja	nein	13 Mon.



**Abb. 1.** 13 × 11 × 7,6 mm großes Aderhautmelanom mit 2 Quadranten Amotio vor Gamma Knife Radiochirurgie und Endoresektion, Sehvermögen 0,32

### 55-jährige Patientin (R. U.)

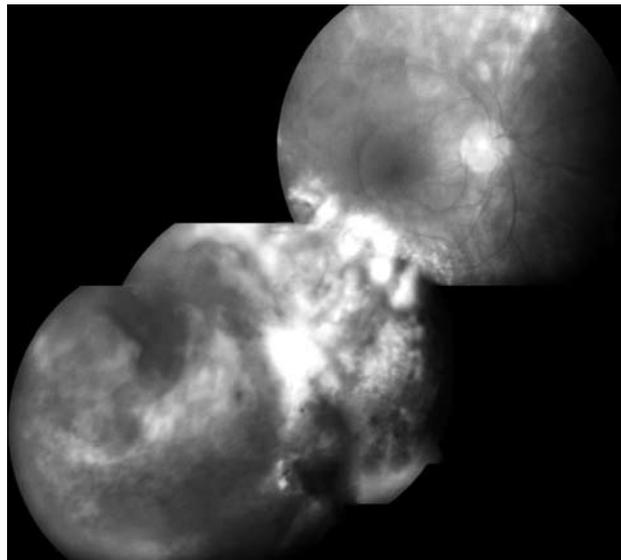
Die Patientin stellte sich im September 2004 mit einem 13 × 11 × 7,6 mm großen Aderhautmelanom an unserer Klinik vor (Abb. 1).

Das Sehvermögen vor Gamma-Knife-Radiochirurgie betrug 0,32, gleichzeitig war eine tumorferne Amotio von 2 Quadranten auffallend. Die Patientin wurde mit der von unserer Arbeitsgruppe bereits 1993 beschriebenen Technik mit einer marginalen Dosis von 30 Gy radiochirurgisch behandelt (50% Isodose). Über einen Zeitraum von 13 Monaten entwickelte sich eine nahezu totale Amotio, die sich nach konservativer Therapie (Azetazolamid und parabolbäre Kortikoidgabe) zwar vorübergehend zurückbildete, nach 14 Monaten jedoch bis an die Linsenhinterfläche reichte. Nach Phakoemulsifikation, Vitrektomie mit Retinotomie, Endoresektion des vorbestrahlten Tumors mit dem Vitrektor und Silikonöltamponade konnte eine Wiederanlage der Netzhaut erzielt werden. Im Rahmen der Silikonölenentfernung nach 8 Monaten wurden eine Retinotomie über 2 Uhrzeigerstellungen bei bestehender PVR-Restamotio und eine temporäre C3F8-Tamponade durchgeführt. Der Augendruck war nach Resorption des Gases normal, die Netzhaut mit Ausnahme einer über 2 Uhrzeigerstellungen reichenden, sehr flachen PVR-Restamotio anliegend (Abb. 2).

### Diskussion

PatientInnen mit lang bestehender Amotio und/oder Neovaskularisationsglaukom nach Strahlentherapie konnten bislang nur mittels Enukleation behandelt werden. Auf den Erkenntnissen von Peymann, Damato Bornfeld, Förster und Beckrakis aufbauend [1–3] haben wir bei unseren PatientInnen mittels Endoresektion der vorbestrahlten Tumoren bisher alle Augen erhalten können, jedoch ist der maximale Verlauf von 34 Monaten noch kurz. Allerdings hat keiner dieser PatientInnen v. a. auf Grund der lang bestehenden Netzhautabhebung und der Strahlenschädigung des Sehnerven bei juxtapapillärer Lage der Tumoren ein brauchbares Sehvermögen erhalten können, sodass nur 2 Ziele der bulbuserhaltenden Therapie, nämlich die Zerstörung des Tumors und der Organerhalt erreicht werden konnte.

Die Endoresektion wurde bereits 1986 von Peymann beschrieben und hat in den letzten Jahren auf Grund verbesserter mikrochirurgischer Techniken eine Renaissance erlebt. Initiiert wurde diese neue Bewegung von Damato 1998 [3], der die primäre Endoresektion propagierte und lediglich in



**Abb. 2.** 8 Monate nach Endoresektion und Silikonöltamponade bzw. Entfernung derselben. Inaktiver Resttumor, Netzhaut anliegend (peripher über 2 h reichende flache stabile PVR-Amotio), Visus-Lichtempfindung

vereinzelt Fällen die Kombination mit einer Ruthenium-106-Brachytherapie durchführte. Arumi hat 2001 über ausgezeichnete funktionelle und anatomische Ergebnisse (kein Rezidiv nach 12–72 Monaten) berichtet. Vor allem letztere Arbeit hat Robertson zu einem sehr kritischen Editorial veranlasst [10], indem er in 6 Punkten Kritik an der vorgestellten Methode übte und seine Argumente mit ausführlichen Literaturhinweisen, auch aus anderen Gebieten der Onkologie (wie z. B. Gynäkologie und Urologie) belegte. Dass die Endoresektion ohne Vorbestrahlung zu Rezidiven führen kann, wurde von Damato bestätigt, als er 2001 über ein Rezidiv aus seiner ohne Vorbestrahlung publizierten Serie berichtete. Damit bereitete Damato den Weg für eine die Endoresektion vorangehende Bestrahlung vor, die von Bornfeld in Essen und Förster und Bechrakis in Berlin aufgegriffen wurden. Bornfeld [2] berichtet über gute funktionelle und anatomische Ergebnisse im Kurzzeitverlauf (36 Monate), fügt jedoch selbstkritisch an, dass es sich bei seiner Studie um eine experimentelle Therapie handelt (im Sinn einer Phase-1-Studie) und eine endgültige Bewertung erst nach Langzeitbeobachtungen zulässig sei.

Bei unseren PatientInnen war die Motivation für die Endoresektion die Therapie einer lang bestehenden Netzhautabhebung mit Rubeosis iridis und/oder einem beginnenden Neovaskularisationsglaukom und somit eine andere als bei den vorhin beschriebenen Arbeiten. Der Eingriff wurde alternativ zur Enukleation des Auges durchgeführt, bei allen PatientInnen bestand der Wunsch des Versuches eines Organerhaltes. Eine Amotio oder auch Aderhautabhebung ist uns nach Therapie von Ruthenium-106-Applikatoren mit hoher Dosisrate, sogenannten „heißen“ Applikatoren geläufig. Diese seröse Netzhautabhebung bildet sich in der Regel nach wenigen Wochen oder Monaten spontan zurück, meist jedoch mit einer schweren Beeinträchtigung der Sehfunktion im Sinn einer radiogenen Makulopathie oder Optikusläsion. Die Entwicklung eines Neovaskularisationsglaukoms bei Brachytherapie mit Ruthenium-106-Schalen ist jedoch eine Rarität. Ähnlich wie bei der Ruthenium-106-Brachytherapie sahen wir auch nach Radiochirurgie mit dem Gamma-Knife

im Verlauf von Jahren PatientInnen, bei denen sich die seröse Netzhautabhebung nach Monaten spontan zurückbildete.

Deshalb haben wir auch bei den hier vorgestellten PatientInnen diese Spontanregression abgewartet. Stattdessen hat sich die Amotio jedoch nach anfänglicher geringer Resorptionsneigung mit konservativer Medikation nicht oder nur vorübergehend zurückgebildet. Entweder blieb die Amotio im Ausmaß von 2–3 Quadranten bestehen oder sie entwickelte sich wie bei 2 PatientInnen in eine totale Amotio, die knapp an die Linsenhinterfläche heranreichte. Bei allen PatientInnen sind Neovaskularisationen unterschiedlichen Ausmaßes der Iris und/oder ein Sekundärglaukom mit Druckwerten bis zu 30 mm Hg bei 3 PatientInnen aufgetreten, sodass wir die Endoresektion mit Anlegung der Netzhaut unter Silikonöl als Alternative zur bisher praktizierten E nukleation ansahen.

Der Augendruck hat sich bei 4 der 5 PatientInnen normalisiert, die Neovaskularisationen haben sich bei 3 von den 5 PatientInnen zurückgebildet. Allerdings sahen wir bei 2 PatientInnen, (einer davon mit kompliziertem intraoperativen Verlauf mit starker Blutungsneigung und ein über Wochen bestehendes Hyphäma und eine Glaskörperblutung), neuerliche Neovaskularisationen der Iris.

Auch bei den übrigen PatientInnen war während der Endoresektion trotz Erhöhung des intraokularen Druckes eine mehr oder weniger starke Blutungsneigung auffallend, die die Operationszeit deutlich verlängerte (3–4 h).

Alle vorgestellten PatientInnen wurden vor der Endoresektion mit einer einzeitigen Gamma-Knife-Radiochirurgie behandelt, auffallend war, dass unmittelbar vor Therapie aller PatientInnen neue Kobaltquellen eingetauscht wurden und somit radioaktive Quellen mit einer hohen Dosisrate zur Verwendung kamen. Auch wenn wir eine lang bestehende Amotio nach Behandlung mit neuen radioaktiven Gamma-Quellen erst bei wenigen PatientInnen dokumentieren konnten, sollte ein möglicher Einfluss der hohen Dosisrate von neuen radioaktiven Kobalt-60-Quellen diskutiert werden.

### Zusammenfassung

Mittels Endoresektion und Silikonöl assistierter Wiederanlage der Netzhaut konnten bislang alle Augen erhalten werden, bei zwei PatientInnen allerdings mit permanenter Silikonöltamponade. Ein für den PatientInnen nutzvolles Sehvermögen konnte jedoch vor allem auf Grund einer (radiogenen und/oder absteigenden) Optikusläsion nicht erzielt werden. Auch scheint ein längeres Verlaufsintervall notwendig, um

eine definitive Aussage über mögliche Rezidive, eine mögliche Wiederabhebung der Netzhaut oder die neue Entwicklung von Neovaskularisationen treffen zu können. Als Konsequenz dieser Arbeit führen wir nun die Endoresektionen bei PatientInnen zu einem Zeitpunkt durch, wenn die Amotio die Makula bedroht oder nach 3 Monaten keine Resorptionsneigung besteht und unterstützen damit den Ansatz von Bornfeld [2], der die Endoresektion unmittelbar nach einzeitiger Gamma-Knife-Radiochirurgie plant.

### Literatur

1. Bechrakis NE, Hocht S, Martus P, Kreusel KM, Heese J, Foerster MH (2004) Endoresection following proton beam irradiation of large uveal melanomas. *Ophthalmologie* 101 (4): 370–6
2. Bornfeld N, Talies S, Anastassiou G, Schilling H, Schuler A, Horstmann GA (2002) Endoscopic resection of malignant melanomas of the uvea after preoperative stereotactic single dose convergence irradiation with the Leksell gamma knife. *Ophthalmologie* 99 (5): 338–44
3. Damato B, Groenewald C, McGalliard J, Wong D (1998) Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 82 (3): 213–8. Comment *Br J Ophthalmol* 1998 82 (3): 209
4. Damato B, Wong D, Green FD, Mackenzie JM (2001) Intrasclear recurrence of uveal melanoma after transretinal „endoresection“. *Br J Ophthalmol* 85 (1): 114–5
5. Garcia Arumi J, Sararolis L, Martinez V, Corcostegui B (2001) Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior choroidal melanomas. *Retina* 21: 445–451
6. Langmann G, Pendl O, Schröttner G (1995) Die radiochirurgische Therapie mit der Leksell-Gamma-Einheit in der Behandlung von Aderhautmelanomen. *Spektrum Augenheilkd* 9: 16–21
7. Langmann G, Pendl G, Müllner K (2002) High-compare with low-dose radiosurgery for uveal melanomas. *J Neurosurg [Suppl]* 97: 630–643
8. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC (2000) Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the Gamma Knife. *Ophthalmology* 107: 1381–1388
9. Peyman GA, Cheema RA, Lagouros PA (2001) Endoresection of a ciliochoroidal melanoma. *Can J Ophthalmol* 36 (7): 411–4; discussion 414–5
10. Robertson D (2001) Melanoma endoresection: a perspective. *Retina* 21: 403–407
11. Schmidt JC, Brieden-Azvedo S, Nietgen GW (2001) Therapy of radiation resistant malignant uveal melanoma with endoresection by pars plana vitrectomy in two patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218 (12): 800–4
12. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R (2000) Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation of melanoma. *Radiother Oncol* 55 (2): 135–44

**Korrespondenz:** a. o. Univ.-Prof. Dr. Gerald Langmann, Univ.-Augenklinik, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz, Österreich, E-Mail: gerald.langmann@meduni-graz.at.