
Klinische Monatsblätter für
Augenheilkunde

Redaktion:

H.-J. Merté, München
F. Hollwich, München
G. O. H. Naumann, Erlangen
B. Gloor, Zürich

unter regelmäßiger Mitwirkung von
H. Fanta, Wien (Tagungsheft ÖOG);
A. Huber, Zürich (Tagungsheft SOG/SSO);
J. Reiner, Köln (Abteilung ophthalmologische Optik)

Wissenschaftlicher Beirat: Alberth, Debreczin; Auricchio, Neapel; Bellows, Chicago; Blodi, Iowa City; Bleeker, Amsterdam; Bronner, Straßburg; Cvetković, Belgrad; De Laey, Gent; Doden, Frankfurt; Draeger, Hamburg; Fanta, Wien; Fronimopoulos, Athen; Lommatzsch, Leipzig; I. Maumenee, Baltimore; Nakajima, Tokio; Otto, St. Gallen; Pau, Düsseldorf; Reim, Aachen; Scuderi, Rom; Slezak, Wien; Tengroth, Stockholm; Theodossiadis, Athen; Urrets-Zavalía, Córdoba; Velhagen, Berlin; Wessing, Essen; Witmer, Zürich.

- (47) Morgan, K. S., R. M. Franklin: Oral fluorescein angiography in aphakic children. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strab.* 21 (1984) 33-36
- (48) Morgan, K. S., R. C. Arffa, T. L. Marvelli, S. M. Verity: Five year follow-up of epikeratophakia in children. *Ophthalmology* 93 (1986) 423-432
- (49) Nelson, L. B.: Diagnosis and management of cataracts in infancy and childhood. *Ophthalm. Surg.* 15 (1984) 688-697
- (50) Parks, M. M.: Visual results in aphakic children. *Am. J. Ophthalmol.* 94 (1982) 441-449
- (51) Parks, M. M.: Posterior lens capsulectomy during primary cataract surgery in children. *Ophthalmology* 90 (1983) 344-345
- (52) Parks, M. M.: Management of the posterior capsule in congenital cataracts. *J. Pediatr. Ophthalmol.* 21 (1984) 114-115
- (53) Pederson, O.: Management of complications after cataract surgery by the pars plana approach. *Acta Ophthalmol.* 61 (1983) 567-575
- (54) Peyman, G. A., D. R. Sanders, M. Rose, M. Korey: Vitreophage in management of congenital cataracts. *Albrecht v. Graefes Arch. klin. exper. Ophthalm.* 202 (1977) 305-308
- (55) Peyman, G. A., M. Raichand, M. F. Goldberg: Surgery of congenital and juvenile cataracts: a pars plana approach with the vitreophage. *Br. J. Ophthalmol.* 62 (1978) 780-783
- (56) Peyman, G. A., M. Raichand, M. F. Goldberg, D. Ritacca: Management of subluxated and dislocated lenses with the vitreophage. *Br. J. Ophthalmol.* 63 (1979) 771-778
- (57) Peyman, G. A., M. Raichand, C. Oesterle, M. F. Goldberg: Pars plana lensectomy and vitrectomy in the management of congenital cataracts. *Ophthalmology* 88 (1981) 437-439
- (58) Poer, D. V., E. M. Helveston, F. D. Ellis: Aphakic cystoid macular edema in children. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago) 99 (1981) 249-252
- (59) Sautter, H., U. Demeler: Die Anwendung des Vitreousstrippers am vorderen Augenabschnitt. *Ref. Zbl. ges. Ophthalmol.* 121 (1981) 32
- (60) Schulman, J., G. A. Peyman, M. Raichand, N. Jednock: Aphakic cystoid macular edema in children after vitrectomy for anterior segment injuries. *Ophthalm. Surg.* 14 (1983) 848-851
- (61) Schulz, E., M. Pabst-Hofacker, D. von Domarus: Postoperative Nachsorge und visuelle Entwicklung congenitaler Cataracte. *Fortschr. Ophthalmol.* 82 (1985) 370-373
- (62) Stark, N.: Indikation und Technik der Operation kongenitaler Katarakte. *Fortschr. Ophthalmol.* 82 (1985) 152-157
- (63) Taylor, H. R., R. G. Michels, W. J. Stark: Vitrectomy methods in anterior segment surgery. *Ophthalm. Surg.* 10 (1979) 25-58
- (64) Taylor, D.: Choice of surgical technique in the management of congenital cataracts. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* 101 (1981) 114-117
- (65) Toyofuku, H., T. Hirose, C. L. Schepens: Retinal detachment following congenital cataract surgery. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago) 98 (1980) 669-675
- (66) Treumer, H.: Funktionelle Resultate nach Frühoperation der angeborenen Cataract. Ein Beitrag zur Entwicklung des visuellen Systems. *Fortschr. Ophthalmol.* 80 (1983) 261-264
- (67) Völcker, H. E., G. K. Lang, G. O. H. Naumann: Zur Chirurgie des hinteren Polstars bei persistierendem hyperplastischem primären Glaskörper (PHPV). *Klin. Mbl. Augenheilk.* 183 (1983) 79-85
- (68) Weidle, E. G., H.-J. Thiel, K. Soldner: Indikation und Ergebnisse der Linsenentfernung über den Pars-plana-Zugang. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 186 (1985) 7-12
- (69) Wilkinson, C. P., J. J. Rowsey: Closed vitrectomy for the vitreous touch syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 90 (1980) 304-308
- (70) Witschel, H.: Lentektomie durch die Pars plana. *Fortschr. Ophthalmol.* 79 (1982) 325-326

Manuskript erstmals eingereicht 13. 10. 1986,
zur Publikation in der vorliegenden Form angenommen 6. 11. 1986.

Prof. Dr. H. Witschel
Augenklinik und Poliklinik
des Univ.-Klinikums Steglitz
Hindenburgdamm 30
D-1000 Berlin 45

Die Behandlung des Aderhaut-Melanoms mit radioaktiver Jod-125-Plaque: Erste Ergebnisse einer Pilotstudie*

I. Kreissig¹, A. Stanowsky¹, U. Feine²

¹Univ.-Augenklinik Tübingen, Abteilung Erkrankungen der hinteren Augenabschnitte (Direktor: Prof. Dr. I. Kreissig)

²Med. Strahleninstitut der Universität Tübingen, Abteilung Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. U. Feine)

Einleitung

In den letzten Jahren hat die bulbuserhaltende Therapie des Aderhautmelanoms zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dies wurde nicht zuletzt durch die Feststellung von Zimmerman und Mitarb. (1978) ausgelöst, daß nach Enukleation bei einem Melanom die Metastasierungsrate zunimmt. Die Diskussion hierüber ist noch nicht abgeschlossen (Shammas und Blodi, 1977; Manschot und Peperzeel, 1980), aber das Spektrum der Möglichkeiten, ein Melanom in situ zu behandeln, hat sich laufend verbreitert.

Auf der einen Seite steht uns als bulbuserhaltende Therapie die Bestrahlung ab externo mittels verschieden geladener Partikel zu Verfügung. Es handelt sich hierbei um beschleunigte Protonen (Gragoudas und Mitarb., 1977, 1985; Brovkina und Zaburei, 1986) oder Helium-Ionen (Char und Mitarb., 1980, 1982). Die Dosisverteilung im Tumor ist bei dieser Bestrahlungsform optimal, wobei außerdem das angrenzende Gewebe weitgehend geschont wird. Es lassen sich hiermit Tumoren mit einem Durchmesser bis zu 20 mm und einer Prominenz bis 13 mm zerstören. Die Komplikationen sind vergleichsweise gering. Diese Behandlungsform setzt aber einen enormen technischen und apparativen Aufwand voraus, was zur Folge hat, daß sie bisher nur in 3 Zentren durchgeführt und so als Therapie für größere bzw. sehr große Tumoren (hier zum Beispiel als Alternative zur Enukleation eines letzten Auges) reserviert wird.

Für kleine (falls Therapie überhaupt erforderlich) und mittelgroße Tumoren steht uns eine weitere, aber technisch einfacher zu realisierende Tumor-Therapie mit Bulbuserhaltung zur Verfügung. Es handelt sich hierbei um radioaktive Plomben, die auf der Sklera im Tumorbereich aufgenäht werden. Im folgenden einige Ausführungen zu dieser Behandlungsform.

Zusammenfassung

Bericht über Jod-125-Plaque zur Behandlung von 9 Aderhautmelanomen mit Prominenz von 5–8,7 mm. Tumorlokalisation 2 × in Makulanähe, 2 × in Makula reichend, 1 × vom Papillenrand 1 mm entfernt. Bestrahlungsdosis pro Stunde 0,3–0,6 Gy, Tumorapex 70 Gy, Tumorbasis 370 Gy, Plaque-Liegezeit 1 – knapp 2 Wochen. Nachbeobachtungszeit 1–1¼ Jahre. Postoperativ Regression aller 9 Melanome; Abnahme der Prominenz um 51% nach 1 Jahr. Nachfolgend keine Bulbusverkleinerung, Katarakt, Rubeosis iridis oder Opticusatrophie, jedoch 2 × Visusabfall: 1 × vorübergehend (Visusanstieg nach Laserkoagulation von Neovaskularisation), 1 × bleibend (diskrete subretinale Gliose in restlicher nicht von Bestrahlungsnarbe erfaßter Makulahälfte). Visus 6 Monate postoperativ entspricht dem nach 1 bzw. 1¼ Jahren und beträgt bei 5 der 9 Patienten 0,2–0,6. Es wird versucht, anatomische und funktionelle Ergebnisse mit „Tumor-Chirurgie in kleinen Schritten“, realisiert durch Jod-125-Plaque-Behandlung, in Zusammenhang zu bringen.

Treatment of Choroidal Melanoma with Iodine-125 Plaque: First Results of a Pilot Study

The present paper reports on the treatment of 9 choroidal melanomas with a prominence of 5 to 8.7 mm, using iodine-125 plaque. Follow-up: 1–1¼ years. Radiation dose per hour: 0.3–0.6 Gy, tumor apex 70 Gy, tumor basis 370 Gy; plaque in situ 1 to 2 weeks. Localization of tumor: 2 × close to macula, 2 × extending into macula, 1 × 1 mm from disc. Postoperative regression of all 9 melanomas, by 51% after 1 year. Postoperatively no reduction in bulbus size, rubeosis iridis, cataract, or optic atrophy; however, 2 × reduced visual acuity: 1 × temporary (increase after laser coagulation of neovascularization), 1 × permanent (discrete subretinal gliosis in residual macular half not extending into radiation scar). Visual acuity 6 months postoperatively equal to that after 1–1¼ years and in 5 out of the 9 patients 20/100 to 20/30. An attempt is made to correlate the anatomical and functional results with the "tumor surgery in small steps" achieved with iodine-125 plaquing.

Nach Pionierarbeiten von Moore (1930) und Stallard (1959) stehen uns heute drei Radio-Isotope als Strahler in Form von radioaktiven Plomben (Plaques) zur Verfügung: 1. Kobalt-60 (MacFaul, 1977; Shields und Mitarb., 1982; u. a.), 2. Ruthenium-106 (Lommatzsch und Vollmar, 1966; Hallermann und Mitarb., 1977; Guthoff und Mitarb., 1980; Foerster und Mitarb., 1984; Bornfeld und Mitarb., 1986; u. a.) und 3. Jod-125 (Packer und Rotman, 1980; Sealy und Mitarb., 1980; Packer und Mitarb., 1984).

* Vorgetragen auf der 84. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Aachen am 23. 9. 1986

Der Unterschied zwischen diesen drei Isotopen besteht darin, daß es sich einmal um Gamma-Strahler und zum anderen um Beta-Strahler handelt.

Kobalt-60 ist ein hochenergetischer Gamma-Strahler (1,2 MeV) mit sehr guter Wirksamkeit bezüglich Tumorzerstörung, aber mit einer nicht unerheblichen Komplikationsrate, nicht zuletzt deswegen, weil das Radio-Isotop zum angrenzenden Gewebe hin nicht ausreichend abzuschirmen ist. Das erst 1980 von Packer und Rotman eingeführte Jod-125 ist zwar auch ein Gamma-Strahler, aber im Vergleich zu Kobalt-60 wesentlich niederenergetischer (0,03 MeV) mit steilem Dosisabfall im Gewebe; seine Strahlung ist technisch einfach und sicher gegenüber dem benachbarten Gewebe abzuschirmen.

Ruthenium-106 ist ein Beta-Strahler. Es ist demzufolge zwar auch gut abzuschirmen, besitzt jedoch eine begrenzte Gewebeeindringtiefe (max. etwa 5 mm).

Aufgrund der vergleichsweise günstigen Strahlendosisverteilung des Jod-125 im Tumor bei relativ niedriger Dosis im übrigen Auge, haben wir uns 1984 dazu entschlossen, dieses Radio-Isotop in die Lokalbehandlung von mittelgroßen Melanomen mit einer größeren Prominenz zu übernehmen. Es schien uns hiermit die Möglichkeit gegeben zu sein, auch Melanome mit einer Prominenz von über 5–10 mm in kleinen Schritten unter Erhaltung des Bulbus zerstören zu können. Es sollte hierbei außerdem überprüft werden: einmal, ob vom Auge die begleitenden und nachfolgenden Komplikationen toleriert werden oder ob diese möglicherweise geringer als bei Bestrahlung mit den beiden anderen Isotopen sind und zum anderen, ob postoperativ für den Patienten ein brauchbares Sehvermögen erhalten werden kann.

Im folgenden wird über eine Pilotstudie berichtet, bei der Jod-125 zur Bestrahlung von mittelgroßen Melanomen mit einer größeren Prominenz angewendet wurde. Die Nachbeobachtungszeit beträgt minimal 1 Jahr und maximal 1¼ Jahre.

Material und Methode

Patientengut

Vom 4. Dezember 1984 bis 8. Oktober 1985 wurden 9 Patienten wegen eines Aderhautmelanoms mit einer radioaktiven Jod-125 Plaque behandelt. Das Alter der Patienten lag zwischen 26 und 72 Jahren; im Durchschnitt betrug es 57 Jahre. Bei allen Patienten war präoperativ eine allgemeine Durchuntersuchung durchgeführt worden. Bei keinem wurden Metastasen oder pathologische Leberwerte (Transaminasen, Szintigramm) festgestellt.

Bei 3 Patienten bestand eine geringgradige Myopie zwischen –1 und –4 dpt.

Die Tumor-Diagnostik erfolgte mittels indirekter Ophthalmoskopie, Biomikroskopie, Fluoreszenzangiographie (Sequenz-, Video-), Infrarot-Photographie, Diaphanoskopie (soweit präoperativ bei zentral gelegenen Tumoren möglich) und Echographie. Das standardisierte A-Bild-Verfahren (Kretz 7200 MA; hierbei wurde 1 µsec mit 0,8 mm bewertet) diente der Prominenz-Bestimmung des Tumors und das B-Bild-Verfahren (Ocuscan 400) der Berechnung seines Basisdurchmessers.

Der Tumor war bei 6 Patienten in der temporalen, bei 2 in der nasalen Bulbushälfte und bei 1 Patienten am oberen Papillenrand lokalisiert (Abb. 1 und 2). Von den temporal gelegenen Melanomen reichte dieses bei 2 Patienten bis auf 1,5–2 mm an die Makula heran, bei 2 Patienten hatte es die Makula miterfaßt (Abb. 3). Bei keinem Patienten erstreckte sich der Tumor in die Pars plana oder in den Ziliarkörper.

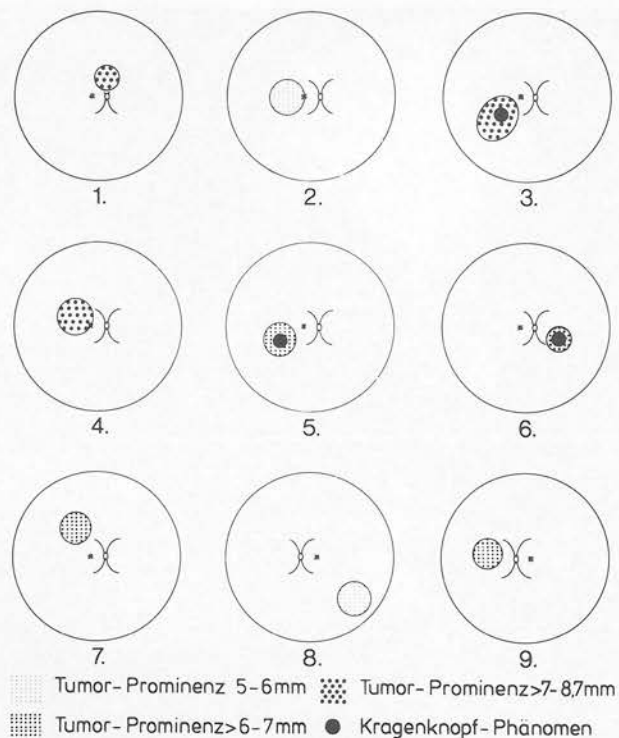


Abb. 1 Schematische Darstellung der Lokalisation, Prominenz und des Basisdurchmessers der 9 Melanome (Tabelle 1), die mit Jod-125-Plaque bestrahlt wurden.

Außer bei einer Patientin war das Melanom von runder Form; ein Durchbruch durch die Bruchsche Membran mit Ausbildung eines sog. Kragenknopf-Phänomens bestand bei 3 Patienten (Abb. 4).

Die Prominenz der Tumoren lag zwischen 5,0–8,7 mm und betrug im Durchschnitt 6,8 mm; der Basisdurchmesser reichte von 7,5–15 mm und war im Durchschnitt 11 mm. Der echographisch ermittelte Basisdurchmesser wurde jeweils intraoperativ nochmals mit der Kryode vor Aufnähen der Plaque überprüft. Die Abweichung zwischen dieser und der präoperativen echographischen Bestimmungsmethode lag bei 0,8 mm. Außer bei einem Patienten waren alle Melanome zentral des Äquators gelegen; ihr peripherer Rand war bei 6 Melanomen 17–20 mm vom Limbus entfernt (Tab. 1).

Eine nur auf den Tumorbereich beschränkte Begleitablatio bestand bei 2 Patienten; bei den übrigen hatte die exsudative Ablatio – Bestimmung ihrer oberen Begrenzung am sitzenden Patienten – eine Ausdehnung von 2–10 Stunden. Die Farbe der Tumoren war graubraun; bei 2 Patienten war der Tumor von einer 2–3 PD großen Blutung begleitet. Bei 1 Patienten bestand eine dichtere Glaskörper-Blutung.

Tab. 1 Größe und Lokalisation der Melanome vor Bestrahlung

MM-Nr.	Pat.	Prominenz (mm)	Durchmesser (mm)	Peripherer Tumorrund vom Limbus (mm)
1.	M. P.	8,7	7,5	20
2.	W. U.	5,4	12,0	16
3.	S. K.	8,5*	15,0/10,0	17
4.	H. H.	7,2	12,4	17
5.	B. K.	6,7*+	11,0	18
6.	A. G.	7,0*+	8,5	18
7.	F. R.	6,4	10,5	17
8.	R. A.	5,0	11,5	8
9.	D. W.	6,4	10,0	15

* Kragenknopf-Phänomen + Begleitende Blutung

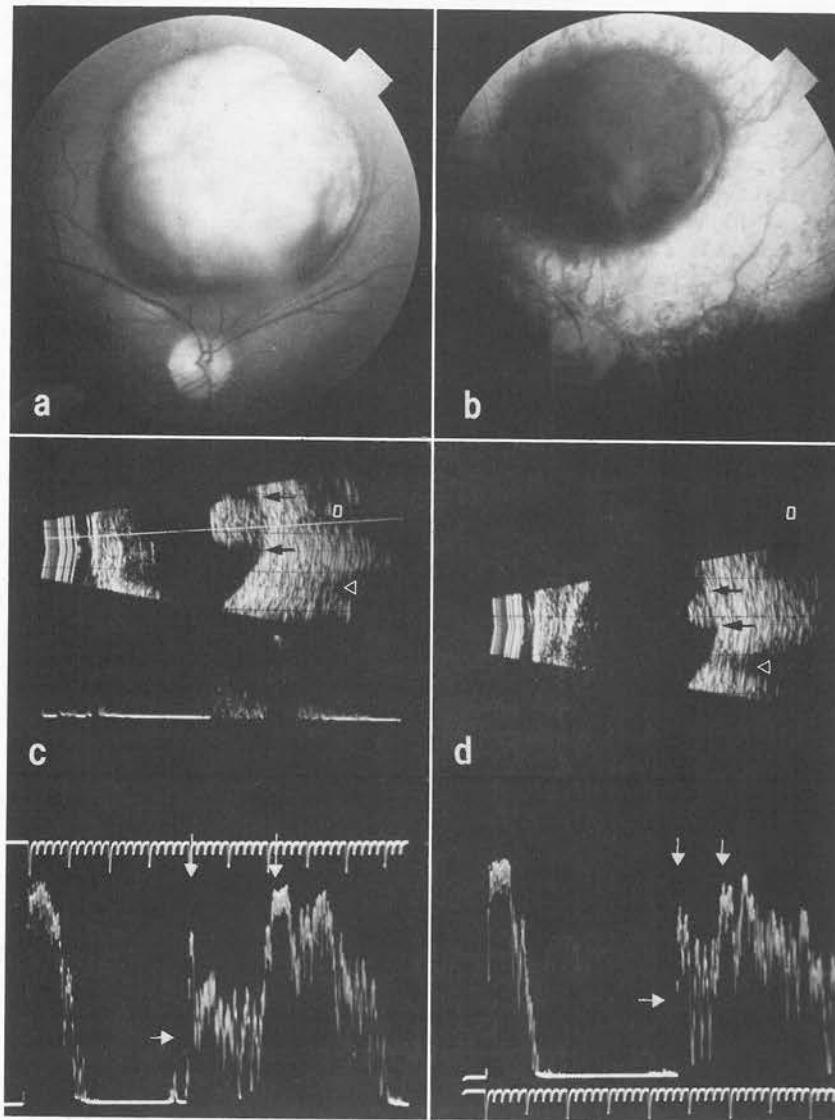


Abb. 2 Melanom in Papillennähe (MM-Nr. 1). Fundusbefund: **a** Vor Bestrahlung: Tumor ist 1 mm vom oberen Papillenrand entfernt; Visus 0,2.

b 1 3/4 Jahre nach Bestrahlung mit Jod-125-Plaque: Regression von Tumorprominenz und Durchmesser auf etwa die Hälfte. Tumorrest von dunklerer Farbe und von breitem Narbenhof umgeben, Papille rosafarben, keine Katarakt, keine Rubeosis iridis, Visus 0,2.

Ultraschallbefund: **c** Vor Bestrahlung. B-Bild: der Tumor ist als fingerförmige Vorwölbung zu erkennen. Sein Basisdurchmesser (7,5 mm) ist durch 2 horizontale Pfeile definiert. Dreieck: Nervus opticus. A-Bild: die Tumorprominenz ist durch 2 senkrechte Pfeile markiert; sie beläuft sich auf 10,9 µsec, berechnet als 8,7 mm. Die Höhe der Reflektivität (horizontaler Pfeil) beträgt etwa 30%.

d 1 3/4 Jahre nach Bestrahlung. B-Bild: Basisdurchmesser auf 4,5 mm verkleinert. Die Prominenz hat um etwa die Hälfte abgenommen, im A-Bild: 5,5 µsec, berechnet als 4,4 mm. Die Reflektivität hat sich auf etwa 40% erhöht.

Radioaktive Jod-125-Plaque

Als Träger der radioaktiven Seeds wurden dünnwandige (0,45 mm) runde Schälchen aus Gold (24 Karat) in der Univ.-Zahnklinik in Tübingen (Prof. Körber) angefertigt. Der periphere Rand des flachgewölbten Goldbehälters hatte 5–7 Perforationen, durch welche die Plaque auf der Sklera mit Nähten fixiert wurde (Abb. 5). Entsprechend dem Tumor-Durchmesser wurden jeweils 2 Goldschälchen hergestellt, um so intraoperativ mit dem unbeladenen Duplikat zunächst die exakte Lokalisation über dem Tumor zu überprüfen. Die Größe des Goldschälchens wurde so gewählt, daß es den Tumor zirkulär um 1–2 mm überragte. Die Seeds-Behälter hatten einen Durchmesser zwischen 12 und 18 mm.

In der Abteilung für Nuklearmedizin (Prof. Feine) wurden entsprechend der Tumorprominenz die „heißen“ Jod-125-Seeds mit Sekundenkleber (Cyanomethylmetacrylat) im jeweiligen Goldschälchen fixiert und danach mit Kunstharz (Polymethylmetacrylat) überzogen (Abb. 6). Jedes radioaktiv beladene Plaque wurde daraufhin individuell mittels einer Weichstrahlkammer (PTW Freiburg/Br.) ausdosiert, so daß die Dosisleistung in der Tiefe genau bekannt war.

Bei den 9 Patienten wurden pro Plaque 10–13 Seeds zu 4–5 mCi verwendet; die Dosisleistung im Tumorapex betrug hierbei 0,3–0,6 Gy/h. Der Tumorapex erhielt 57–81,4 Gy (im Durchschnitt 70 Gy) und die

Tumorbasis, bezogen auf die Skleraoberfläche, 280–427 Gy (im Durchschnitt 370 Gy). Die Bestrahlungsdosis und die Liegezeit der jeweiligen Plaque pro Melanom sind in Tabelle 2 aufgeschlüsselt.

Tab. 2 Bestrahlung der Melanome mit radioaktiver Jod-125-Plaque

MM-Pat. Nr.	MM-Prominenz mm	MM-Bestrahlungsdosis in Gy:		Plaque-Liegezeit: Tage
		Apex	Basis/Skleraoberfläche	
1.	8,7	61	400	9
2.	5,4	80	280	6
3.	8,5	81,4	427	11,3
4.	7,2	74,5	382	11
5.	6,7	70	370	8
6.	7,0	65	410	9
7.	6,4	65	402	8
8.	5,0	73,6	292	7
9.	6,4	57	400	7,3

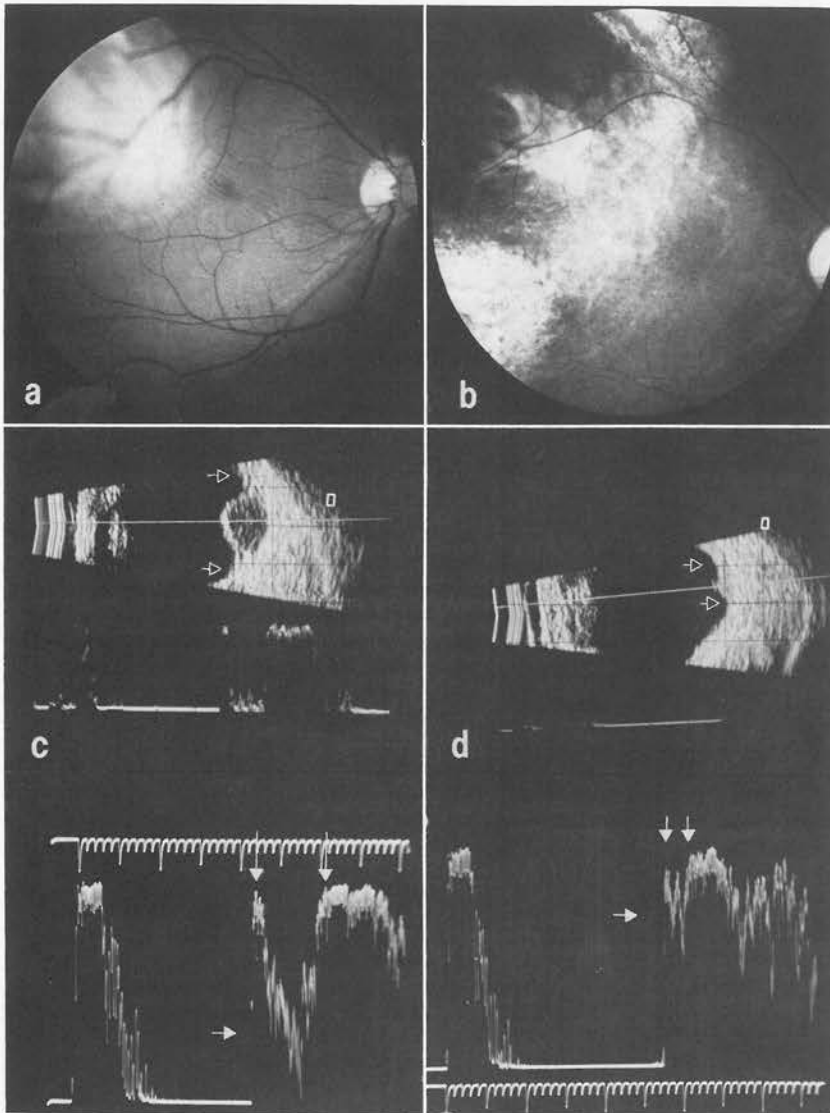


Abb. 3 Melanom in die Makula reichend (MM-Nr. 4). *Fundusbefund:* **a** Vor Bestrahlung: Tumorprominenz hat innerhalb 4 Wochen vor Behandlung von 6 auf 7,2 mm zugenommen; Visus 0,2.

b 1 Jahr nach Bestrahlung mit Jod-125-Plaque: Massive Regression der Tumorprominenz. Tumorstrest von dunklerer Farbe und von Narbenhof umgeben. Visus 2 Monate postoperativ 0,2; danach langsames Absinken auf 0,06 durch diskrete subretinale Gliose in an Bestrahlungsnarbe angrenzender restlicher nasaler Makulahälfte. Keine Katarakt, keine Optikusatrophie, keine Rubeosis iridis.

Ultraschallbefund: **c** Vor Bestrahlung. B-Bild: Basisdurchmesser des Tumors (12,4 mm) durch 2 horizontale Pfeile definiert. A-Bild: Tumorprominenz durch 2 senkrechte Pfeile dargestellt; sie beläuft sich auf 9 μ sec, berechnet als 7,2 mm. Die Höhe der Reflektivität (horizontaler Pfeil) beträgt etwa 40%.

d 1 Jahr nach Bestrahlung. B-Bild: Basisdurchmesser hat sich auf 5 mm verkleinert. Die Prominenz hat um 66% abgenommen. Im A-Bild: 3 μ sec, berechnet als 2,4 mm. Die Reflektivität hat auf etwa 70% zugenommen.

Plaque-Operation

Die radioaktive Plombe wurde bei allen Patienten in Lokalanästhesie aufgenäht. Nach Eröffnen der Bindehaut am Limbus mit 2 radiären Einschnitten Lokalisation des Mittelpunktes des peripheren und der beiden seitlichen Ränder des Tumors mit der Kryode und Markieren derselben mit Gentianaviolett auf der Sklera. Bei 1 Patienten wurde wegen Glaskörperblutung die Tumor-Lokalisation allein mit Kaltlicht durchgeführt. Bei keinem Patienten kam es zur Punktion der subretinalen Flüssigkeit. Soweit technisch möglich, wurde unter ophthalmoskopischer Kontrolle der gesamte Tumorrund mit Kryopexieherden zum angrenzenden und nicht infiltriert erscheinenden Gewebe umstellt. Bei 3 Patienten wurde dieser Kryopexiering wegen der Makula- bzw. Papillennähe nicht vollständig geschlossen. Bei 1 Patientin ist es während der Kryopexie zu einer umschriebenen Blutung gekommen (MM-Pat. Nr. 7, Tab. 4).

Danach Vorlegen von 3–4 Intraskleralfäden 1–2 mm außerhalb der markierten Tumorbegrenzung und probeweises Aufknoten des nicht radioaktiven Plaque-Duplikats. Jetzt von der Sklera her Durchleuchten des Plaque-Randes mit Kaltlicht und ophthalmoskopische Überprüfung, ob der Tumor zirkulär ausreichend von der Probe-Plaque überdeckt wird. Daran anschließend Aufknoten der „heißen“ Plaque (Abb. 7) und Zuziehen der 2 vorgelegten Bindehautnähte am Limbus.

Lokal Gabe von Refobacin- und Atropin-Augensalbe mit Monoculus und zusätzlicher Bleiplatte.

Die Nachbehandlung bestand in Refobacin- und Atropin-Augensalbe. Bei 5 Patienten wurde zusätzlich über 5 Tage Ultralan (10–20 mg) verabreicht. Je nach Tumorprominenz und Radioaktivität der Seeds betrug die Liegedauer der Plaque 6–11,3 Tage (im Durchschnitt 8,5 Tage).

Die Patienten wurden täglich untersucht. Am Fundus wurde keine zusätzliche Blutung und kein auffallendes Netzhaut-Ödem beobachtet. Die exsudative Ablatio hatte bei 2 Patienten gering zugenommen, bildete sich aber bei allen Patienten in den nachfolgenden Tagen zurück. Im Bereich der Vorderabschnitte bestand konjunktivale Injektion, in einigen Fällen mit mäßiger Chemose. Die Patienten gaben keine Schmerzen an.

Die Plaque-Entfernung erfolgte in Lokalanästhesie; die darunterliegende Sklera war bei allen Patienten unauffällig. Die anschließende Bindehautvernarbung verlief regelrecht. Die postoperativen Nachkontrollen wurden im 1. Monat wöchentlich, danach in 2- und dann in 3-monatigen Abständen durchgeführt. Bei jeder Nachuntersuchung wurden: Visus, Augeninnendruck, Gesichtsfeld und Tumorausmaße (echographisch mit A- und B-Bild-Verfahren) überprüft und durch eine Photo-Dokumentation mit Fluoreszenzangiographie ergänzt.

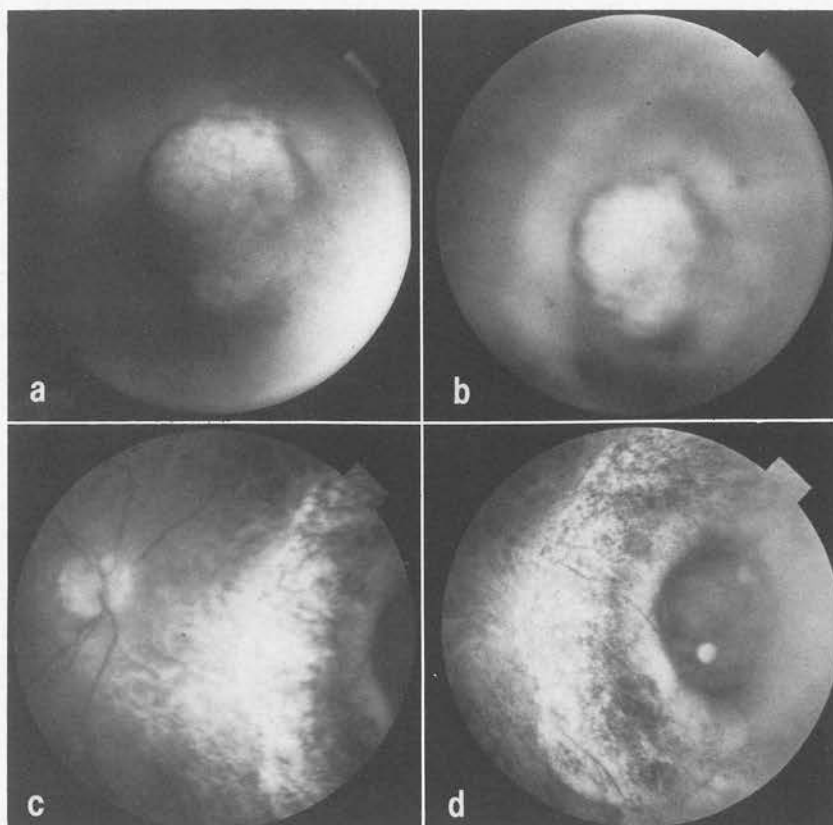


Abb. 4 Melanom mit Kragenknopf-Phänomen (MM-Nr. 6): **a** Vor Bestrahlung: Prominenz 7,0 mm, Basisdurchmesser 8,5 mm, Visus 0,8. **b** 1 Monat nach Bestrahlung mit Jod-125-Plaque: Regression der Tumorprominenz auf 4,0 mm und Abfall des Visus auf 0,2. **c, d** 1 Jahr nach Bestrahlung: Regression der Tumorprominenz auf 2,4 mm. Der Tumorrest ist von dunklerer Farbe und von feinpigmentiertem Narbenhof umgeben. Keine Katarakt, keine Rubiosis iridis, Papille rosafarben. Visusanstieg auf 0,6.



Abb. 5 Außenseite der Gold-Plaque. Am einen Ende befindet sich ein 2 mm breiter Rand mit 4-7 Perforationen, um mit Nähten die Plaque fest auf der Sklera zu fixieren.

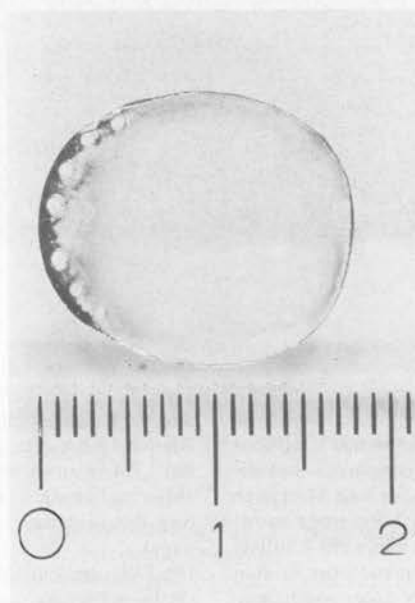


Abb. 6 Innenseite der Gold-Plaque („heiße“ Plaque). Diese ist mit radioaktiven Jod-125-Seeds beladen, die mit Kunstharz abgedeckt sind.



Abb. 7 Plaque in situ (MM-Nr. 8): Die mit Jod-125-Seeds beladene Plaque ist auf der Sklera fixiert. Die Plaque überragt die Tumorgrenzen zirkulär um etwa 1,5 mm.

Ergebnis

Anatomisch

Bei allen Patienten ist es in der Nachbeobachtungszeit von 1-1 $\frac{3}{4}$ Jahren zur deutlichen Tumor-Regression gekom-

men. Diese Aussage war im 1. Monat postoperativ nicht bei allen Patienten mit Sicherheit zu treffen, da bei 2 Patienten die Tumorprominenz zunächst um 0,4 oder 0,5 mm zuzunehmen schien. Nach 3 Monaten hingegen lag bei allen Melanom-Patienten eine eindeutige Tumorrückbildung

vor. Die größte Abnahme erfolgte innerhalb dieses Zeitraumes. In der folgenden Nachbeobachtungszeit war in vergleichbaren Zeitabständen die Zurückbildung der Tumorprominenz geringer, aber bis 1 Jahr postoperativ praktisch noch bei allen Patienten festzustellen. Danach war sie noch schwächer ausgeprägt. Hierzu ist anzumerken, daß der Nachbeobachtungszeitraum von 1½ Jahren nur bei 4 Patienten zugrundegelegt werden konnte (Tab. 3).

Bei keinem der 9 Patienten ist es in der Nachbeobachtungszeit zu erneutem Tumorwachstum gekommen. Es waren daher weder eine erneute Plaque-Aufnähtung, noch eine zusätzliche Chemotherapie erforderlich. In den Abbildungen 2-4 sind auch die Ergebnisse nach Bestrahlung der 3 bereits vorgestellten Melanom-Patienten dargestellt: Es handelt sich dabei einmal um das Melanom in Papillennähe (MM-Nr. 1), desweiteren um ein Melanom in Makulanähe (MM-Nr. 4) und um das Melanom mit ausgeprägtem Kragenknopf-Phänomen (MM-Nr. 6).

Der Augenninnendruck ist bei allen bestrahlten Tumor-Augen während der Nachbeobachtungszeit konstant geblieben. Er lag im Durchschnitt bei 13 mm Hg. Ein Enophthalmus war bei 1 der 9 Patienten zu erkennen. Bei exakter Überprüfung mit dem Exophthalmometer waren die Her-

tel-Werte bei allen außer 2 Patienten seitengleich; die Abweichung betrug hierbei 1,5 oder 3 mm. Bei der echographischen Bulbuslängenbestimmung war aber bei allen Patienten kein Unterschied zwischen dem bestrahlten und nicht behandelten Auge festzustellen. Ein Verlust der Wimpern oder Augenbrauen wurde bei keinem Patienten beobachtet. Die Beschwerden eines „trockenen“ Auges wurden nicht angegeben. Bei keinem der Patienten war es in der bisherigen Nachbeobachtungszeit zur Entwicklung einer radiogenen Katarakt, Rubeosis iridis oder Optikusatrophie gekommen.

Die fluoreszenzangiographische Kontrolle Anfang September 1986 ergab: bei 8 Patienten keine leckenden Gefäße im Tumorest; am Rande der Bestrahlungsnahe bestand lediglich eine scharf begrenzte Hyperfluoreszenz. Bei einer Patientin (MM-Nr. 7) war trotz teilweiser Aufhellung der Glaskörperblutung das Fluoreszenzangiogramm nicht exakt zu beurteilen; echographisch war aber eine eindeutige Tumorrückbildung zu verifizieren.

Bei der letzten internistischen Durchuntersuchung, das heißt 1 Jahr-1¼ Jahre nach Plaque-Behandlung, war bei keinem Patienten der Befund einer Metastasierung oder pathologischer Leberwerte zu erheben.

Tab. 3 Tumorprominenz vor und nach Bestrahlung mit radioaktiver Jod-125-Plaque

MM-Pat.-Nr.	Präoperativ (mm)					Postoperativ (mm)						
	J.	3 Mon.	2 Mon.	1 Mon.	1 Tag	1 Mon.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	1 J.	1½ J.	1¾ J.
1.		8,0	8,0	8,5	8,7	9,2	5,6	4,8	4,8	4,8	4,4	4,4
2.		3,5	4,0	4,5	5,4	4,2	3,5	3,5	3,5	3,2	2,6	
3.	2,4	Ø Ko.	4,8	6,0	8,5*	5,6	1,6	1,2	1,0	1,0	1,0	
4.		5,4	5,0	6,0	7,2	4,8	4,8	4,0	3,2	2,4	1,5	
5.		6,4	6,4	6,4	6,7*+	5,8	5,0	4,5	4,2	4,0		
6.		6,4	7,0	7,0	7,0*+	4,0	3,2	3,2	3,2	2,4		
7.	5,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,0	Ø Ko.	5,4	Ø Ko.	4,8		
8.		4,8	Ø Ko.	4,8	5,0	4,3	4,0	2,4	2,4	2,4		
9.		6,4	6,4	6,4	6,4	6,8	4,8	4,8	4,5	4,0		

* Kragenknopf-Phänomen + Begleitende Blutung

Tab. 4 Visus vor und nach Bestrahlung mit radioaktiver Jod-125-Plaque

MM-Pat.-Nr.	Präoperativ	Postoperativ						
		1 Mon.	3 Mon.	6 Mon.	9 Mon.	1 J.	1½ J.	1¾ J.
1.	0,2	0,15	0,2	0,2	0,1 ⁽¹⁾	0,05 ⁽¹⁾	0,07	0,2
2.	0,1	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	
3.	0,2	0,05	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	
4.	0,2	0,2	0,2	0,08 ⁽²⁾	0,06	0,06	0,06	
5.	0,2	0,04 ⁽³⁾	0,04	0,2	0,2	0,2		
6.	0,8	0,2	0,6	0,6	0,6	0,6		
7.	0,25	LS ⁽⁴⁾	HB	HB	HB	HB		
8.	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5		
9.	HB	0,1 ⁽⁵⁾	0,2	0,25	0,3	0,5		

(1) Makula-Ödem durch Neovaskularisation: nach Laser Visusanstieg. (2) Subretinale Gliose in restlicher nasaler Makula-Hälfte. (3) Hämolyse, präoperative Blutung mit Eintrübung und Aufhellung des Glaskörpers. (4) Intraoperative Blutung bei Tumor in Makulanähe. (5) Aufhellung der präoperativen Glaskörperblutung.

Funktionell

Das präoperative Sehvermögen der 9 behandelten Melanom-Patienten lag zwischen Handbewegung und 0,8 (Tab. 4). In den ersten 4 Wochen nach Plaque-Aufnahme war generell ein Absinken des Visus zu beobachten. Ab 3. oder ab 6. Monat hat sich dieser wieder auf ein höheres Niveau stabilisiert, das bei 5 Patienten zwischen 0,2–0,6 und bei 4 Patienten zwischen Handbewegung und 0,08 lag.

Während der Nachbeobachtungszeit ist es bei 2 Patienten durch eine radiogene Retinopathie zur Visusherabsetzung gekommen. Im einen Fall war die Abnahme nur temporärer Natur, denn nach Laserkoagulation der das Makula-Ödem verursachenden Neovaskularisationen war das Sehvermögen wieder auf den Ausgangswert angestiegen (Abb. 2); im anderen Fall war die Visusherabsetzung irreversibel, denn es hatte sich ab 3. Monat in der nasalen Makulahälfte – die temporale Hälfte war von der Bestrahlungsnarbe miterfaßt – eine diskrete subretinale Gliose entwickelt (Abb. 3).

Auch bei der letzten Nachkontrolle (minimal 1 Jahr, maximal 1 3/4 Jahre) war das Sehvermögen immer noch dem nach 6 Monaten vergleichbar. Es lag in über der Hälfte der bestrahlten Augen zwischen 0,2–0,6 (Abb. 8). Alle Patienten verfügten also zu diesem Zeitpunkt über ein geringes oder sogar gutes Sehvermögen. Bei keinem bestand eine Amaurose, noch war eine Enukleation erforderlich gewesen. Alle Augen waren reizlos, schmerzfrei und kosmetisch nicht entstellt.

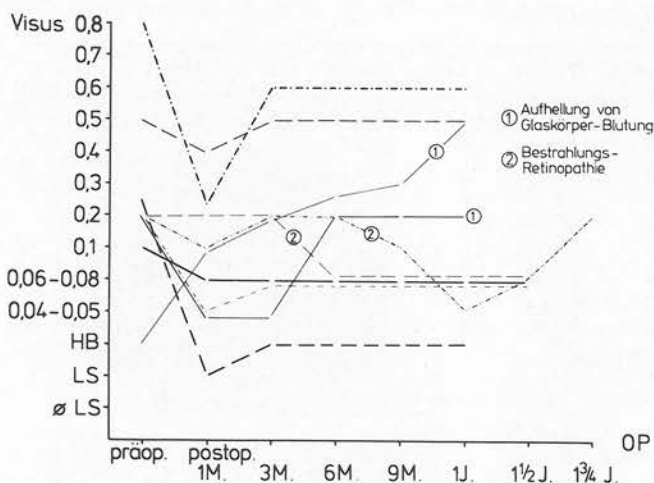


Abb. 8 Visus bei 9 Melanom-Patienten (Abb. 1) vor und nach Bestrahlung mit Jod-125-Plaque: 4 Wochen postoperativ generell Absinken des Sehvermögens, danach erneutes Ansteigen und ab 3. oder 6. Monat Stabilisieren auf ein höheres Niveau.

Diskussion

In der vorgestellten Pilotstudie wurden mittelgroße Aderhaut-Melanome mit radioaktivem Jod-125, einem niederenergetischen Gamma-Strahler, behandelt. Bei 7 Patienten lag die Tumor-Prominenz zwischen 6,4 und 8,7 mm; nur bei 2 betrug sie 5 oder 5,4 mm. Bei der nachfolgenden Bestrahlung erhielt der Tumorextrax im Durchschnitt 70 Gy und die Basis 370 Gy. Entscheidend erscheint hierbei, daß die Bestrahlungsdosis auf durchschnittlich 8 1/2 oder bei größeren Tumoren auf 11 1/3 Tage verteilt wurde. Die auf

diese Weise über einen längeren Zeitraum anhaltende und damit zugleich geringere Abstrahlungsdosis pro Stunde (0,3–0,6 Gy) sowie die gute Abschirmbarkeit der Strahlungsquelle zum angrenzenden Gewebe hin, haben möglicherweise dazu beigetragen, daß es während der Behandlung selbst kaum zu Entzündungsreaktionen am Auge und in der bisherigen Nachbeobachtungszeit von – zugegeben erst 1–1 3/4 Jahren – zu auffallend wenig radiogenen Komplikationen gekommen ist. Es gilt daher den weiteren Verlauf noch abzuwarten, bis hierzu eine definitive Aussage zu machen ist.

Trotz oder gerade aufgrund der Brachytherapie hat die Prominenz der Melanome nach 1 Jahr im Durchschnitt um die Hälfte abgenommen (Tab. 3). Einen nicht unwesentlichen Faktor stellt hierbei möglicherweise auch die Kryopexie dar, die vor Plaque-Aufnahme zirkulär um den Tumor im Bereich nicht infiltriert erscheinender Netzhaut/Aderhaut durchgeführt wurde. Aufgrund früherer Tierexperimente wissen wir (Lincoff und Mitarb., 1970; Kreissig und Lincoff, 1971, 1974), daß durch transsklerale Kryopexie nicht nur eine Vernarbung und Atrophie der Netzhaut, sondern auch eine Abnahme und eventuell ein völliger Schwund der Aderhautgefäße ausgelöst wird. Bei keinem der behandelten Melanom-Patienten war eine 2. Plaque-Operation, zusätzliche Photokoagulation oder Chemotherapie erforderlich geworden.

Während der Nachbeobachtungszeit hatte sich bei keinem mit Jod-125 bestrahlten Auge eine Bulbusverkleinerung, Katarakt, Rubeosis iridis oder Optikusatrophie entwickelt; letztere auch nicht bei dem in Abbildung 2 dargestellten Patienten mit papillennahem Tumor. Es muß hierbei aber zugleich daran erinnert werden, daß die Nachbeobachtungszeit erst 1–1 3/4 Jahre umfaßt.

Wichtig erscheint außerdem, daß durch die Bestrahlung mit Jod-125 nicht nur der Bulbus erhalten werden konnte, sondern daß das Ergebnis auch ein kosmetisch gut aussehendes Auge mit zufriedenstellender Sehfunktion war.

Bei der Beurteilung der postoperativen Sehfunktion ist natürlich auch die Lage des Tumors, z.B. am Papillenrand oder in der Makulagegend sowie ein längeres Abgehoben-sein der Makula durch eine exsudative Ablatio zu berücksichtigen. Eine Abhebung der Makula haben wir bei der Melanom-Behandlung in Makulanähe für die Dauer der Bestrahlung vielmehr ausgenutzt und durch Flachlagerung des Patienten noch unterstützt. Das Ziel sollte sein, auf diese Weise die Makula weiter vom Bestrahlungsfeld wegzulagern. Nach Entfernung der Plaque hingegen wurde der Patient angehalten, falls noch eine restliche exsudative Ablatio vorhanden war, bis zum völligen Verschwinden derselben erhöht zu schlafen, um so eine Makulaabhebung über Nacht zu vermeiden.

Bei der kleinen Patientenzahl mit noch relativ kurzer Nachbeobachtungszeit können noch keine Vergleiche mit anderen lokalen Bestrahlungsmethoden angestellt werden. Es sei aber trotzdem darauf hingewiesen, daß bei dem beschriebenen Behandlungsverfahren relativ prominente Tumoren – bis zu 8,7 mm – zur Regression gebracht werden konnten. Dies war möglich, ohne daß es zu einer nachfolgenden Bulbusverkleinerung gekommen ist.

Die beschriebene niederenergetische Radiotherapie mittels Jod-125 mit Emission der notwendigen Bestrahlungsdosis über einen sehr langen Zeitraum beinhaltet zugleich für das Auge eine „Tumor-Chirurgie in kleinen Schritten“, ein Behandlungsprinzip, das – wie wir bereits von der Ablatio-

Chirurgie her wissen (Kreissig, 1986) – vom Auge problematischer toleriert wird. Der Tumor wird hierbei trotzdem oder möglicherweise noch effizienter zerstört. Diese Therapieform trägt möglicherweise auch zur Schonung und besseren Erhaltung des postoperativen Sehvermögens bei.

Literatur

- Bornfeld, N., M. H. Foerster, A. Wessing: Local radiation of malignant melanomas of the uvea anterior. *Int. Ophthalmol.* (1986) (im Druck)
- Brovkina, A. F., G. D. Zarubei: Ciliochoroidal melanomas treated with a narrow medical proton beam. *Arch. Ophthalmol.* (Chicago) 104 (1986) 402–404
- Char, D. H., J. R. Castro, J. M. Qui-vey, G. T. Y. Chen, J. T. Lyman, R. D. Stone, A. R. Irvine, M. Barricks, M. B. Crawford, G. F. Hilton, L. I. Lonn, A. Schwartz: Helium ion charged particle therapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 87 (1980) 565–570
- Char, D. H., J. R. Castro, R. D. Stone, A. R. Irvine, M. Barricks, J. B. Crawford, H. A. Schatz, L. I. Lonn, G. F. Hilton, A. Schwartz, J. M. Qui-vey, W. Saunders, G. T. Y. Chen, J. T. Lyman: Helium ion therapy for choroidal melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 100 (1982) 935–938
- Foerster, M. H., N. Bornfeld, A. Wessing, U. Schulz, G. Schmitt, G. Meyer-Schwickerath: Die Behandlung von malignen Melanomen der Uvea mit 106-Ruthenium-Applikatoren. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 185 (1984) 490–494
- Gragoudas, E. S., M. Goitein, A. M. Koehler, L. Verhey, J. Tepper, H. D. Suit, R. Brockhurst, I. J. Constable: Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas. *Am. J. Ophthalmol.* 83 (1977) 665–673
- Gragoudas, E. S., J. Seddon, M. Goitein, L. Verhey, J. Munzenrider, M. Urie, H. D. Suit, P. Blitzler, A. Koehler: Current results of proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology* 92 (1985) 284–291
- Guthoff, R., D. Hallermann, W. Schroeder: Echographische Befunde nach Rutheniumbestrahlung intraokularer Tumoren. *Ber. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* 77 (1980) 723–727
- Hallermann, D., W. Lüllwitz, W. Schroeder: Zur Strahlentherapie des malignen Melanoms der Aderhaut mit dem Ruthenium-106-Applikator. *Ber. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* 75 (1977) 644–645
- Kreissig, I., H. Lincoff: Ultrastruktur der Krypexieadhäsion. *DOG-Symp. „Die Prophylaxe der idiopathischen Netzhauterhebung“*. S. 191–205. Bergmann, München 1971
- Kreissig, I., H. Lincoff: Tierexperimentelle Untersuchungen über Vernarbungsvorgänge in der Netzhaut. *Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthalmol.* 190 (1974) 165–182
- Kreissig, I.: Die Ballon-Gas-Methode: Ein Vorgehen zur Behandlung ausgewählter Problem-Ablationen. *Fortschr. Ophthalmol.* 83 (1986) 219–223
- Lincoff, H., P. O'Connor, D. Bloch, A. Nadel, I. Kreissig, M. Grinberg: The cryosurgical adhesion. Part II. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 74 (1970) 98–107
- Lommatzsch, P. K., R. Vollmar: Ein neuer Weg zur konservativen Therapie intraocularer Tumoren mit Betastrahlen ($^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$) unter Erhaltung der Sehfähigkeit. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 148 (1966) 682–699
- MacFaul, P. A.: Local radio-therapy in the treatment of malignant melanoma of the choroid. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 97 (1977) 421–427
- Manschot, W. A., H. A. Peperzeel: Choroidal melanoma – enucleation or observation? A new approach. *Arch. Ophthalmol.* 98 (1980) 71–78
- Moore, R. F.: Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. *Br. J. Ophthalmol.* 14 (1930) 145–152
- Packer, S., M. Rotman: Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine-125. *Ophthalmology* 87 (1980) 582–590
- Packer, S., M. Rotman, P. Salanito: Iodine-125 irradiation of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 91 (1984) 1700–1708
- Sealy, R., E. Buret, H. Cleminshaw, et al.: Progress in the use of iodine-125 for tumors of the eye. *Brit. J. Radiol.* 53 (1980) 1052–1060
- Shammas, H. F., F. C. Blodi: Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch. Ophthalmol.* 95 (1977) 63–91
- Shields, J. A., J. J. Augsburger, L. W. Brady, J. L. Day: Cobalt plaque therapy of posterior uveal melanomas. *Ophthalmology* 82 (1982) 1201–1207
- Stallard, H. B.: Malignant melanoma of the choroid treated with radioactive applicators. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 79 (1959) 373–392
- Zimmerman, L. E., I. W. McLean, W. D. Foster: Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells? *Br. J. Ophthalmol.* 62 (1978) 420–425

Manuskript erstmals eingereicht 1. 10. 1986,
zur Publikation in der vorliegenden Form angenommen 11. 12. 1986.

Prof. Dr. Ingrid Kreissig
Dr. A. Stanowski
Univ.-Augenklinik
Abteilung Erkrankungen der hinteren
Augenabschnitte
Schleichstraße 12
7400 Tübingen

Prof. Dr. U. Feine
Medizin. Strahleninstitut
Abteilung Nuklearmedizin
Röntgenweg 11
7400 Tübingen