

AUS DER AUGENKLINIK UND POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

KLINIKUM DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. MED. SIEGFRIED G. PRIGLINGER



Roboterassistierte Radiochirurgie (CyberKnife) zur Behandlung
diverser Tumorentitäten in der Augenheilkunde

Habilitationsschrift

zum Erwerb der Venia Legendi

für das Fach

Experimentelle Augenheilkunde

vorgelegt von Dr. med. Valerie Schneider (geb. Schmelter)

aus München

2024

INHALTSVERZEICHNIS

1. VORWORT.....	1
2. EINLEITUNG.....	3
3. ORIGINALARBEITEN ZUM THEMA.....	10
3.1. RADIOCHIRURGIE ZUR THERAPIE VON ADERHAUTMETASTASEN.....	10
3.2. DER EINSATZ VON CYBERKNIFE RADIOCHIRURGIE ZUR THERAPIE VASOPROLIFERATIVER TUMORE.....	13
3.3. DER STELLENWERT DER RADIOCHIRURGIE IN DER THERAPIE VON IRISMELANOMEN.....	16
3.4. EINSATZ VON CYBERKNIFE RADIOCHIRURGIE FÜR DIE THERAPIE VON KLEINEN ADERHAUTMELANOMEN UND ZILIARKÖRPERMELANOMEN	19
3.5. EINSATZ DES STANDARDISIERTEN ULTRASCHALLS IN DER BEHANDLUNG UND DIAGNOSE DER ENDOPHTHALMITIS.....	23
4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	25
LITERATURVERZEICHNIS	27
SCHRIFTENVERZEICHNIS	I
ORIGINALARBEITEN ALS ERST- ODER LETZTAUTOR	I
ORIGINALARBEITEN ALS KOAUTOR	III
SONSTIGE VERÖFFENTLICHUNGEN	V

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit darauf verzichtet, bei Personenbezeichnungen in jedem Fall sowohl die weibliche als auch die männliche Form zu nennen. Alle in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht explizit anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1. VORWORT

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift bildet einen Teil der wissenschaftlichen Arbeiten ab, die in den letzten Jahren von mir angefertigt wurden. Alle angeführten Arbeiten sind Originalarbeiten, die einen peer-review Prozess durchlaufen haben und im Onlineverzeichnis von MEDLINE geführt werden.

Die klinischen Studien habe ich während meiner Zeit an der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt und ausgewertet.

Die besondere Unterstützung und Förderung meines Klinikleiters Univ.-Prof. Dr. Siegfried Priglinger ermöglichte meinen wissenschaftlichen und klinischen Werdegang. Er unterstützte mich in der Durchführung meiner Studien und mit seiner Hilfe konnte ich meine wissenschaftlichen Ziele erreichen. Meinen Oberärzten Dr. Paul Foerster und Professor Dr. Christoph Hintschich verdanke ich meinen Forschungsschwerpunkt. Ihnen danke ich für Ihre großartige Unterstützung.

Der wissenschaftliche Schwerpunkt meiner Arbeiten liegt auf der Analyse von Möglichkeit und Risiken nach CyberKnife Radiotherapie intraokularer Tumore. Die Untersuchungen befassen sich insbesondere mit der Behandlung kleiner okulärer Melanome, den Risikofaktoren für die Entstehung von Tumorrezidiven bei kleinen Melanomen und den Besonderheiten bei der Behandlung diverser Tumorentitäten (Vasoproliferative Tumore, Iris melanome, Aderhautmetastasen).

Alle Studien wurden von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München begutachtet und, sofern dies für notwendig erachtet wurde, von dieser bewilligt.

2. EINLEITUNG

Aderhauttumoren können sich aus dem uvealen Trakt des menschlichen Auges entwickeln, zu dem Regenbogenhaut, Ziliarkörper und Aderhaut zählen. Während die meisten bösartigen Läsionen aus der Aderhaut (Uvea) entstehen (80%), sind der Ziliarkörper und die Regenbogenhaut nur in 12% bzw. 8% der Fälle betroffen (Shields, Kaliki et al. 2012). Nävi der Regenbogenhaut sind relativ häufige Veränderungen, die insgesamt 25% aller Irisraumforderungen bei Kindern und 47% aller Irisläsionen im mittleren Erwachsenenalter ausmachen (Shields, Kancherla et al. 2012). Die Wahrscheinlichkeit der Transformation eines Irisnävus in ein Irismelanom liegt Schätzungen in der Literatur zufolge bei etwa 5% in 5 Jahren (Territo, Shields et al. 1988).

Insgesamt lassen sich vom Auge ausgehende maligne Raumforderungen demzufolge am häufigsten an der Aderhaut finden, diese sind meist Melanome (Singh and Topham 2003). Die Inzidenz liegt jährlich in den USA, Europa und Australien bei etwa 2-8 Fällen pro eine Million Einwohner (Egan, Seddon et al. 1988). Die generell häufigste maligne Läsion des Auges stellt die Aderhautmetastase dar, die bei ca. 4-12% der Patienten mit soliden Tumoren insbesondere der Brust und der Lunge als metastatisches Geschehen zu finden ist (Bloch and Gartner 1971, Rosset, Zografos et al. 1998).

Melanome der Aderhaut können sich sowohl *de novo* als auch aus vorbestehenden Nävi der Aderhaut entwickeln (Shields, Lim et al. 2019). Arbeitsgruppen aus den USA (Shields, Shields et al. 1995) untersuchten potentielle Risikofaktoren, die das Tumorstadium (Transformation eines Nävus in ein Melanom) und die Entwicklung von Metastasen vorhersagen könnten.

Tumore mit einer Prominenz von mehr als 2 mm zeigten ein höheres Risiko in ein Melanom zu transformieren. Tumore, die am posterioren Pol des Auges oder näher am Sehnerven lokalisiert waren, zeigten hingegen ein größeres hämatogenes Metastasierungsrisiko in Leber und Lunge (Shields, Shields et al. 1995).

Da kleine, melanozytäre Läsionen selten metastasieren, wird ein engmaschiges Überwachen und Beobachten empfohlen. Durch multimodale Bildgebung können frühe Form- und Größenveränderungen der Aderhautläsionen detektiert und eine etwaige Behandlung baldmöglichst initiiert werden (Davidorf and Lang 1974, Gass 1980, Shields, Dalvin et al. 2019).

Zur Behandlung des Aderhautmelanoms stehen unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung. Die *Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)* konnte zeigen, dass eine chirurgische Entfernung des Augapfels (Enukleation) der Bestrahlung hinsichtlich der Mortalität nicht überlegen ist (Diener-West, Earle et al. 2001). Da die Lebensqualität der betroffenen Patienten jedoch meist mit der Sehfähigkeit in Zusammenhang steht, erfahren augenerhaltende Therapieoptionen mehr Aufmerksamkeit von Seiten der Patienten (Klingenstein, Furweger et al. 2013).

Um die geeignete Therapieform zu wählen, müssen einige Faktoren berücksichtigt werden; dazu zählen Tumordicke (Prominenz), Tumorausdehnung und Tumorlokalisierung. In diese Überlegungen sollte auch der Wunsch des Patienten einbezogen werden (Schüler and Bornfeld 2000, Singh 2001).

Die Grundlegende Klassifikation der Aderhautmelanome erfolgt nach dem TNM-Schema. Das *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* entwickelte zudem ein einheitliches System für Aderhautmelanome, das zur Behandlungsplanung und Einschätzung der Prognose dient (Shields and Shields 2015). Entscheidend

für die Bestimmung des T-Stadiums sind die maximale Tumorprominenz und der größte basale Tumordurchmesser in Millimeter. Diese Parameter werden in der standardisierten Echographie (B-Bild und A-Bild Sonographie) bestimmt. Deren Vorteile zur exakten Evaluierung und Bestimmung der retinochorioidalen Schicht wurden 1987 von Ossoinig erstmals beschrieben. Eine Vielzahl akustischer Kriterien erlaubt die spezifische Untersuchung der orbitalen Region im Ultraschall (Byrne 1986, Ossoinig KC and K 1987).

Die Bestrahlung wird heutzutage in den meisten Fällen als Standardtherapie zur Behandlung von Aderhautmelanomen verwendet (Shields and Shields 2015). Dabei ist insbesondere die die korrekte Strahlendosis zur Induktion einer Tumorzellnekrose bei gleichzeitiger Schonung strahlensensiblen Gewebes (Netzhaut, Sehnerv, Aderhaut, Linse, Hornhaut) herausfordernd (Lommatzsch PK 1999, Bornfeld N 2004). Neben der Brachytherapie mit unterschiedlichen Isotopen kommen Photonen und die stereotaktische Radiochirurgie (CyberKnife, Leksell Gamma Knife Linearbeschleuniger (LINAC)) als Strahlenquellen zum Einsatz (Kakkassery V 2013).

Die Behandlung mittels Brachytherapie ist als Therapieoption seit den 1960 Jahren verfügbar. Zahlreiche Fallserien beschreiben die Verwendung von ¹⁰⁶Ruthenium- oder ¹²⁵Iridium-Plaques bei der Behandlung von Aderhautmelanomen (Finger 1997). Dabei wird die Strahlendosis so gewählt, dass die Tumorspitze mit 100Gy bestrahlt wird; die Liegedauer der Plombe ist abhängig von der Tumorgöße und dem verwendeten Applikator. Sie beträgt zwischen zwei und sieben Tagen. Abschließend wird der Applikator in einer zweiten operativen Sitzung entfernt (Schüler and Bornfeld 2000).

Es kommen jedoch nicht alle Aderhautmelanome für eine Brachytherapie in Frage. Typischerweise sollten die Melanome eine maximale Prominenz von 6mm

und einer Tumorbasis von weniger als 19mm aufweisen (Lipski, Lakotka et al. 2013). Tumore in großer Nähe zu Sehnerv und Makula sollten nicht mit einem radioaktiven Plaque behandelt werden (Finger, Chin and Tena 2012). Die korrekte Auswahl der Plaquegröße ist von entscheidender Bedeutung, um eine suffiziente Bestrahlung der gesamten Tumoroberfläche zu ermöglichen und das Risiko eines Lokalrezidivs zu vermeiden. Durch optimierte Gestaltung der Plaques und ihrer Form („round“, „notched“, „curvilinear“) können jedoch im experimentellen Setting nahezu alle Aderhautmelanome mittels Brachytherapie behandelt werden (Sagoo, Shields et al. 2007, Sagoo, Shields et al. 2011).

Mittels Brachytherapie wird eine Rezidivrate zwischen 0% und 16% in der Literatur beschrieben (Leonard, Gagne et al. 2011, McCannel, Chang and Burgess 2012). Durch intraoperative Platzierung des Plaques mit Hilfe von Sonographie konnte die Rate von Lokalrezidiven signifikant gesenkt werden (Tabandeh, Chaudhry et al. 2000).

Neben Aderhautmelanomen können auch gutartige Raumforderungen der Netzhaut, beispielsweise vasoproliferative Tumore, mittels Brachytherapie behandelt werden. Vasoproliferative Tumore wurden initial als „periphere retinale Angiome“ bezeichnet (Shields, Shields et al. 1995). Entgegen der Annahme, dass es sich hier um einen vaskulären Tumor handelt, liegen beim vasoproliferativen Tumor veränderte, proliferierende Gliazellen und Astrozyten vor. Komplikationen von vasoproliferativen Tumoren umfassen die Ansammlung subretinaler Flüssigkeit und die Entstehung eines Makulaödems oder einer Glaskörperblutung. Diese können zu einer deutlichen Visusminderung führen (Zheng, Chen et al. 2019). Bisher wurden vasoproliferative Tumoren meist entsprechend ihrer Komplikationen behandelt. Dies umfasst die intravitreale anti-

VEGF Eingabe, Laserkoagulation, Kryotherapie sowie die photodynamische Therapie (Laqua and Wessing 1983, Fernandez-Martinez, Martinez-Toldos and Hernandez-Artola 2015, Hussain, Jmor et al. 2015, Walinjar, Sharma et al. 2018). Therapieformen, die aus der Behandlung von diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makuladegeneration bekannt sind (Para Prieto, Saornil et al. 2018, Temblador-Barba, Delgado-Alonso et al. 2018, Walinjar, Sharma et al. 2018).

Wenngleich es häufig initial zu einem guten Ansprechen der Tumore auf die oben aufgeführten Behandlungen kommt, zeigen einige Patienten kein Ansprechen (Heimann, Jmor and Damato 2013). Heimann und Kollegen zeigten zudem, dass die häufig bei Hämangiomen angewandte Protonenbestrahlung keine Behandlungsoption für vasoproliferative Tumoren darstellt (Heimann, Jmor and Damato 2013). Die Behandlung vasoproliferativer Tumore mittels GammaKnive oder robotergestützten Radiochirurgie (CyberKnive) wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Die robotergestützte Radiochirurgie (CyberKnive) ist eine Weiterentwicklung des Gamma Knives: Sie beschreibt die einzeitige Applikation einer hohen Strahlendosis in einem gut umschriebenen, chirurgisch nicht zugängigem Zielvolumen. Stereotaktische Lokalisations- und Positionssysteme erlauben die dafür nötige geometrische Präzision (Lommatzsch PK 1999, Eibl-Lindner, Furweger et al. 2016). Auf die beim Gamma Knife notwendige invasive Kopffixierung mittels stereotaktischem Rahmen kann beim CyberKnife verzichtet werden, da eine Röntgen- und Infrarotkamera etwaige Patientenbewegungen detektiert (Kocher, Semrau et al. 2014). In der Radiochirurgie des Auges wird die Akinesie des Augapfels durch eine Retrobulbäranästhesie erzielt. Abhängig von

Tumorgröße und Tumoralage, wird eine Strahlendosis von 18-22 Gy auf einer 70% Isodosenlinie appliziert (Eibl-Lindner, Furweger et al. 2016).

Der Vorteil der robotergestützten Radiochirurgie ist das einzeitige Vorgehen: es ermöglicht die ambulante Bestrahlung der Patienten. Vorwiegend kommt die CyberKnife Behandlung für Patienten in Frage, bei denen der zu behandelnde Tumor aufgrund Lage und Größe nicht für eine andere Form der Strahlentherapie zugänglich ist.

Auf Wunsch der Patienten kann die Radiochirurgie auch anstelle der Brachytherapie zum Einsatz kommen, da die In- und Explantation des Strahlenträgers oft als belastender operativer Eingriff wahrgenommen wird (Sarici and Pazarli 2013, Wackernagel, Holl et al. 2014).

Bisher gibt es wenig Publikationen zur lokalen Kontrolle nach Behandlung von Aderhautmelanomen mittels CyberKnife Radiochirurgie, weshalb ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit denen der Brachytherapie schwierig ist.

Die vorliegende Habilitationsschrift beschäftigt sich mit der Auswertung und Optimierung der robotergestützten Radiochirurgie (CyberKnife) bei der Behandlung intraokularer Tumore. Dabei werden

- 1) die Ergebnisse bei der Behandlung von Aderhautmetastasen, Iristumoren und vasoproliferativen Tumoren mittels Radiochirurgie vorgestellt (drei Publikationen)
- 2) Faktoren zur optimierten Behandlung kleiner Aderhautmelanome mittels Radiochirurgie sowie Risikofaktoren für die Entstehung eines Rezidivs diskutiert (zwei Publikationen)
- 3) die Rolle der standardisierten Echographie bei der Auswertung von postoperativen Endophthalmitiden diskutiert (eine Publikation) erörtert.

3. ORIGINALARBEITEN ZUM THEMA

3.1. Radiochirurgie zur Therapie von Aderhautmetastasen

Schmelter V, Heidorn S, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R.
Robotic assisted CyberKnife radiosurgery for the treatment of choroidal metastasis. Eye
(Lond). 2021 Dec;35(12):3376-3383. doi: 10.1038/s41433-020-01299-8. Epub 2021 Feb 11.
PMID: 33574560; PMCID: PMC8602336.

Aderhautmetastasen treten bei bis zu 12% aller Patienten mit metastasiertem Mamma- oder Lungenkarzinom auf und stellen insgesamt die häufigste intraokulare Raumforderung dar. Aufgrund der limitierten Lebenserwartung der Patienten ist eine möglichst hohe Lebensqualität erstrebenswert. Die Arbeit beschäftigt sich mit dem Ansprechen auf, der Sehschärfenentwicklung und den Komplikationen nach Behandlung von Aderhautmetastasen durch eine einzeitige robotergestützte Radiochirurgie (CyberKnife).

Das Bestrahlungsvolumen und der Bestrahlungsplan wurden in einem interdisziplinären Team aus Ophthalmologen, Medizinphysikern und Radioonkologen unter Berücksichtigung der standardisierten Echographie (Tumordicke), Weitwinkelfotographie sowie einem Kontrastmittel gestützten MRT erarbeitet (siehe Abbildung 1).

Nach einer Retrobulbäranästhesie zur Akinesie des Bulbus, wurde die Bestrahlung mit 21Gy Bestrahlungsdosis auf einer 70% Isodosenlinie appliziert.

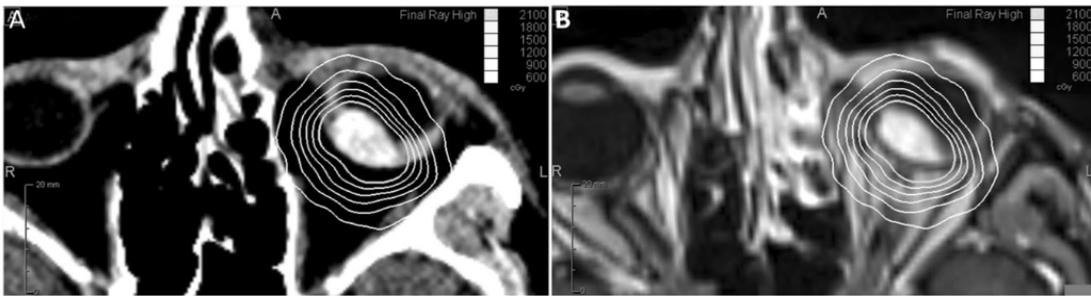


Abbildung 1.- A) Computertomographie eines linken Auges mit hyperdenser Raumforderung in Bereich der Aderhaut. B) Magnetresonanztomographie desselben Auges mit entsprechenden Isodosis-Linien (cGy) zentriert auf eine hyperintense Raumforderung der Aderhaut. Aus: Schmelter V, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic assisted Radiosurgery for the treatment of choroidal metastasis. *Eye (London)* 2021 – doi: 10.1038/s41433-020-01299-8. Epub 2021 Feb 11.

Vier Patienten wurden in diesem Setting behandelt und über 27 Monate nachbeobachtet (siehe exemplarisch Abbildung 2). Eine Patientin litt sowohl an einem Lungen- als auch Mamma-Karzinom, während alle übrigen Patienten als Primarius ein Lungenkarzinom aufwiesen. Alle vier Patienten wurden zusätzlich entsprechend ihres Primarius mit einer Chemotherapie behandelt. Die Tumore der behandelnden Patienten zeigten eine Schrumpfung des Tumors (Abnahme von Prominenz und Tumolvolumen).

Die initiale Sehschärfe der vier Patienten lag zwischen Handbewegung (0,005 Dezimal) und 0,2 (Dezimal). Eine Verschlechterung der Sehschärfe wurde nicht beobachtet - lediglich eine Patientin zeigte eine Sehschärfenverbesserung auf 0,8 (Dezimal).

Als strahlungsbedingte Komplikation konnte bei einer Patientin im Nachbeobachtungszeitraum eine Strahlenretinopathie nachgewiesen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir als erste Autorengruppe die Ergebnisse einer Behandlung von Aderhautmetastasen im ambulanten Setting mittels

CyberKnife Radiochirurgie veröffentlichen. Die Ergebnisse zeigen ein gutes Ansprechen durch Schrumpfung und Reduktion des Tumolvolumens.

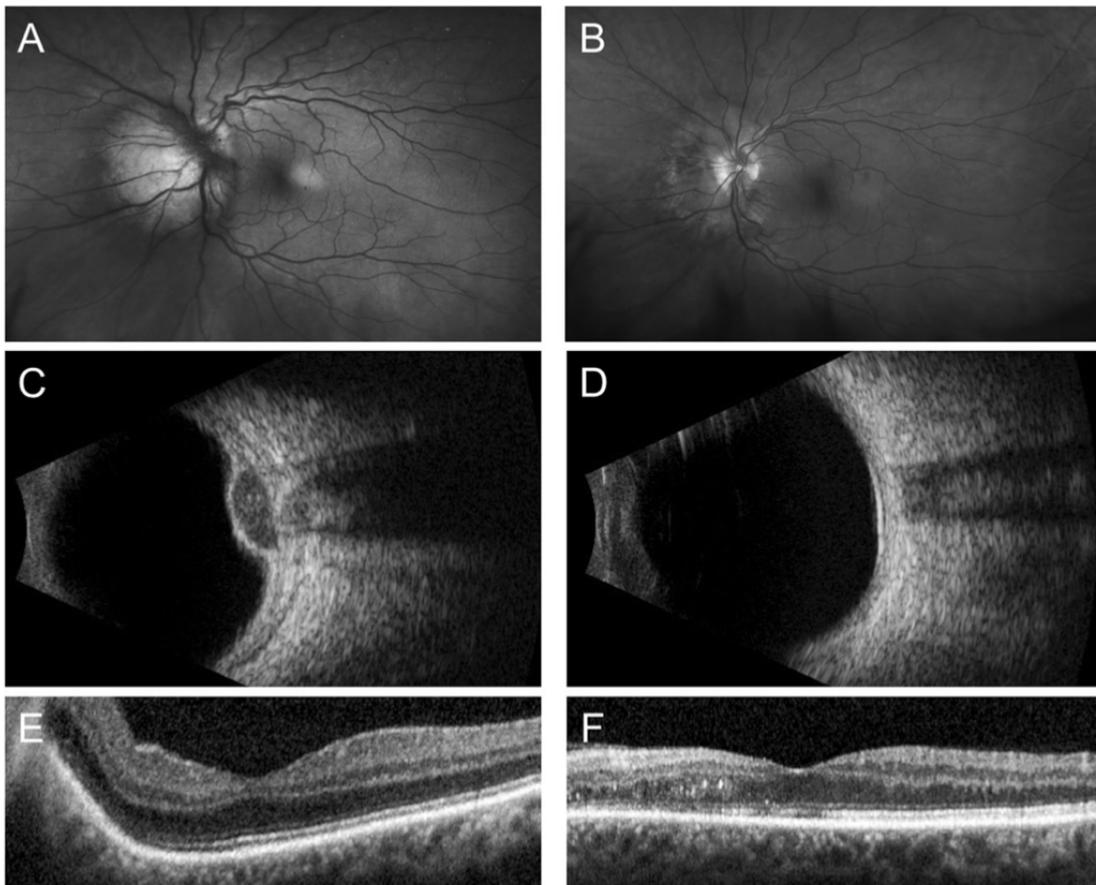


Abbildung 2. 57-jährige Patientin mit parapapillärer Raumforderung bei bekanntem Lungenkarzinom. Die Raumforderung misst 2,5 mm Tumordicke und hat eine interne Reflektivität von 52%. Aufgrund der Vorerkrankung und der klinisch-apparativen Diagnostik wurde die Diagnose Aderhautmetastase gestellt. Nach Bestrahlung zeigte der Tumor eine Reduktion von 2,5mm (A und C) auf 1,1mm Tumordicke (B und D). Die zentrale Netzhautdicke zeigte eine minimale Reduktion (E – vor Behandlung; F – nach Behandlung). Die Sehschärfe zeigte einen Anstieg von 20/25 auf 20/20 und blieb über das gesamte Follow-up von 31 Monaten stabil. Aus: Schmelter V, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic assisted Radiosurgery for the treatment of choroidal metastasis. Eye (London) 2021 – doi: 10.1038/s41433-020-01299-8. Epub 2021 Feb 11.

3.2. Der Einsatz von CyberKnife Radiochirurgie zur Therapie vasoproliferativer Tumore

Schmelter V, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic-assisted radiosurgery for the treatment of vasoproliferative tumours. *Acta Ophthalmol.* 2021 Jun;99(4):456-460. doi: 10.1111/aos.14609. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33280249.

Vasoproliferative Tumore sind eine gutartige, selten auftretende Erkrankung der Netzhaut. Die Raumforderungen wurden zunächst als periphere retinale Angiome bezeichnet (Heinkind & Morgan 1966). Neuere histopathologische Arbeiten zeigten, dass der Tumor weniger vaskulären Ursprungs, sondern viel mehr eine Raumforderung der Astrozyten und Gliazellen darstellt. Daher werden die Tumoren auch als „reaktive retinale astrozytäre Tumore“ oder „fokale noduläre Gliose“ bezeichnet (Grossniklaus et al. 2017).

Die Mehrzahl dieser Tumore treten idiopathisch und singular auf. Im Rahmen einiger Erkrankungen (Retinitis pigmentosa, Sichelzellanämie, Toxoplasmose, Uveitis) kann es jedoch zu einem gehäuften Auftreten von vasoproliferativen Tumoren kommen.

Solitäre Läsionen sind meist am temporalen, inferioren Fundus des Auges lokalisiert. Eine Behandlung ist bei Beschwerdefreiheit nicht erforderlich; sollten jedoch Komplikationen durch das Auftreten subretinaler Flüssigkeit, die Entstehung eines cystoiden Makulaödems oder eine epiretinale Gliose eine subjektive Sehverschlechterung hervorrufen, ist eine Behandlung unumgänglich. Insbesondere zur Behandlung der Komplikationen wird auf die

Behandlungsoptionen aus anderen Erkrankungsspektren zurückgegriffen: intravitreale anti-VEGF Injektion zur Behandlung des Makulaödems, Kryotherapie oder Lasertherapie des Tumors.

Vier Patienten mit vasoproliferativen Tumoren wurden mittels CyberKnife Radiochirurgie behandelt (exemplarisch siehe Abbildung 3). Das mittlere Alter der Patienten betrug 34 Jahre (24 Jahre bis 51 Jahre). Drei von vier eingeschlossenen Patienten zeigten idiopathische vasoproliferative Tumore ohne zugrundeliegende Erkrankung. Die Bestrahlungsdosis betrug zwischen 18 und 21Gy auf einer 70% Isodosenlinie. Die Tumordicke vor Bestrahlung lag zwischen 1,9 mm und 3,2 mm und zeigte bei allen Patienten eine signifikante Reduktion nach Bestrahlung. Die über die standardisierte Echographie bestimmte Reflektivität des Tumors zeigte bei allen Patienten einen Anstieg (als Zeichen der Fibrosierung, Vernarbung und Schrumpfung). Bezüglich der Sehschärfenentwicklung erlangten drei der vier Patienten einen Anstieg, während bei einem Patienten die Sehschärfe stabil blieb.

Diese Arbeit zeigt die Möglichkeiten der robotergestützten Radiochirurgie (CyberKnife) als Therapieoption bei vasoproliferativen Tumoren. Vorteilhaft gegenüber anderen Therapieoptionen ist das einzeitige Vorgehen im ambulanten Setting. Im Nachbeobachtungsintervall wurden keine Rezidive beobachtet und alle Patienten zeigten eine verbesserte bzw. stabile Sehschärfe.

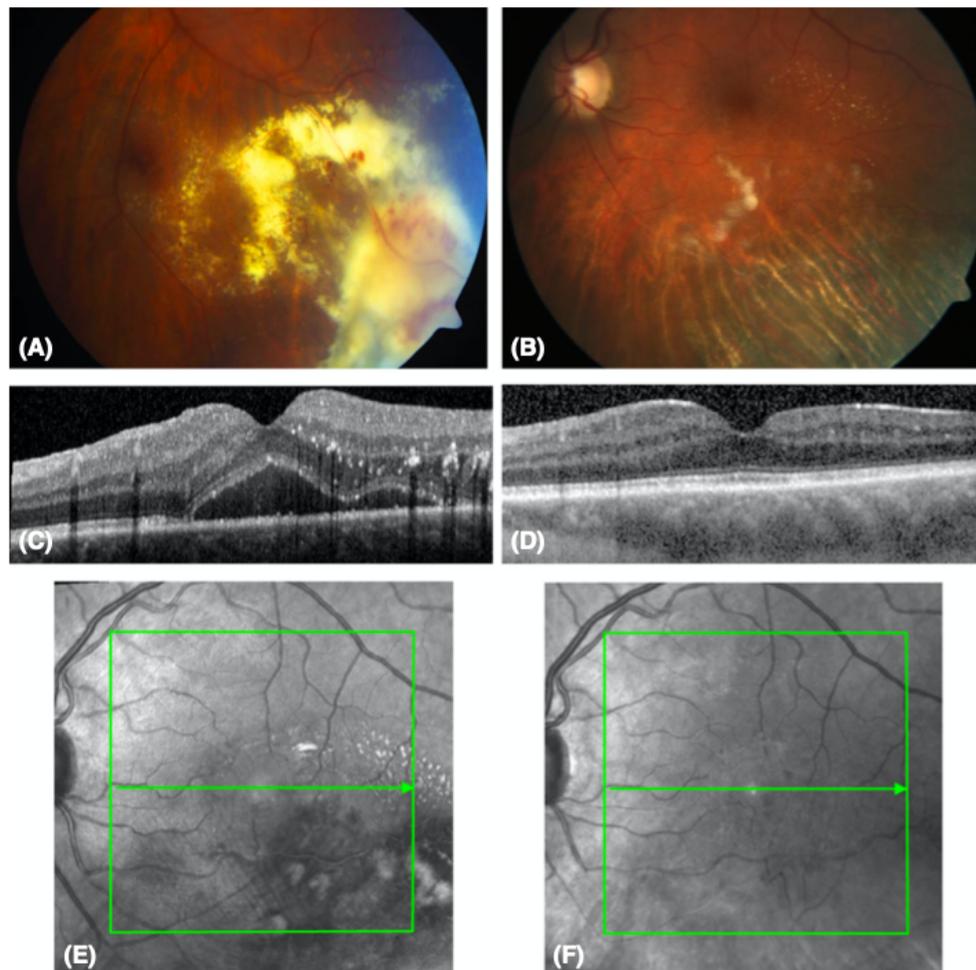


Abbildung 3. Bei einem vasoproliferativen Tumor des Auges wurde ein 32-jähriger Mann mit CyberKnife Radiochirurgie behandelt (21 Gy auf einer 70% Isodose). Im Verlauf konnte eine Fibrose mit Abnahme der harten Exsudate und oberflächlichen Netzhautblutungen beobachtet werden (A – vor Behandlung, B – nach Behandlung). Begleitend zeigte sich eine Abnahme und Auflösung der intra- und subretinalen Flüssigkeit (Abbildung C/E – vor Behandlung; Abbildung D/F – nach Behandlung). Aus: Schmelzer V, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic assisted radiosurgery (CyberKnife) for the treatment of vasoproliferative tumors. *Acta Ophthalmol.* 2021, doi: 10.1111/aos.14609.

3.3. Der Stellenwert der Radiochirurgie in der Therapie von Irismelanomen

Schmelter V, Heidorn S, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic assisted CyberKnife radiosurgery for the treatment of iris melanoma. Sci Rep. 2021 Mar 11;11(1):5685. doi: 10.1038/s41598-021-84290-x. PMID: 33707492; PMCID: PMC7952409.

Irismelanome stellen die seltenste Entität uvealer Melanome dar. Behandlungsoptionen sind die chirurgische Exzision sowie die externe Bestrahlung (Photonentherapie) und die Brachytherapie. Der Stellenwert anderer radiochirurgischer Therapien wurde in der Literatur bisher nicht erörtert.

In der oben genannten Arbeit wurden die Daten von 8 Patienten ausgewertet, die aufgrund eines Irismelanoms zwischen 2014 und 2018 mit CyberKnife Radiochirurgie behandelt wurden. Sieben der acht eingeschlossenen Patienten erhielten die Radiochirurgie als primäre Therapieform, während ein Patient nach partieller Irisresektion ein Rezidiv erfuhr und anschließend sekundär strahlentherapeutisch behandelt wurde. Ein weiterer Patient wurde vor primärer Strahlentherapie bei unklarem Erscheinungsbild des Tumors biopsiert (siehe Abbildung 4).

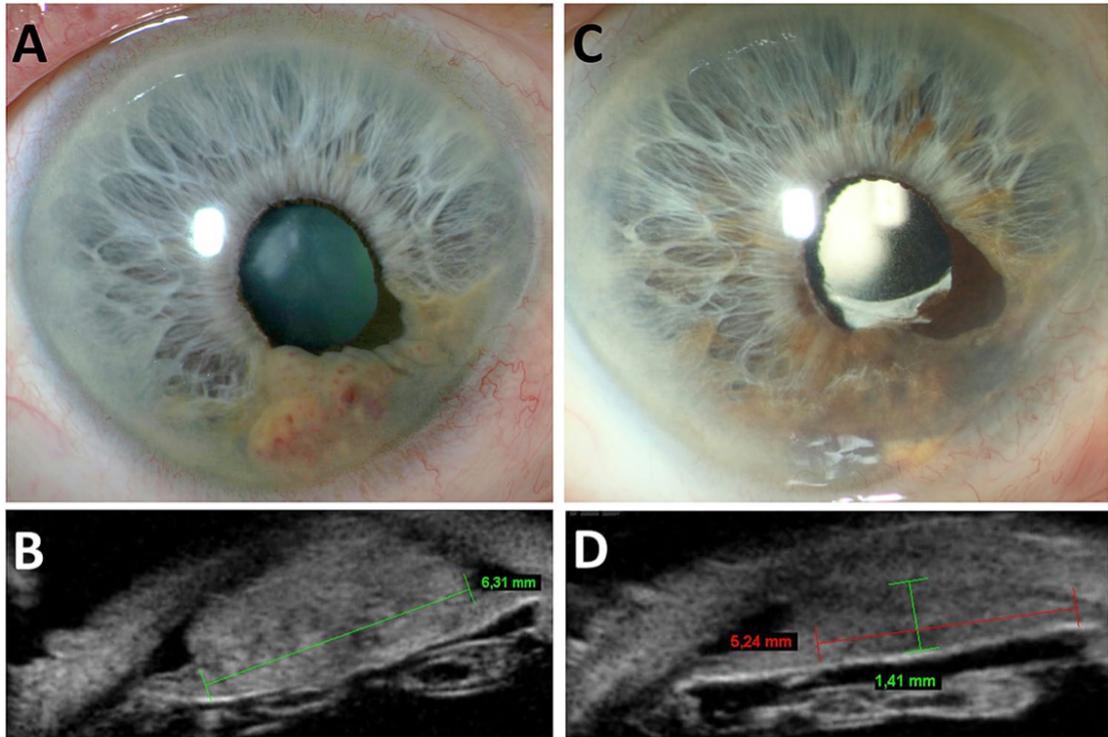


Abbildung 4. Ein 85-jähriger, männlicher Patient mit suspekter Irisläsion wurde über sieben Jahre beobachtet. Eine Biopsie wurde durchgeführt, nachdem klinisch eine Progredienz festgestellt und ein Wachstum des Tumors vermutet wurde. Die Biopsie bestätigte die Verdachtsdiagnose eines Iridmelanoms (A, B). Der Patient wurde mittels robotergestützter Radiochirurgie (CyberKnife) behandelt und zeigte ein gutes Ansprechen mit Schrumpfung des Tumors (C, D – letztes Follow-up nach zwei Jahren).

Die Patienten wurden mit 21Gy auf einer 70% Isodosenlinie behandelt. Das Follow-up zwischen Bestrahlung und letztem Besuch betrug im Mittel 27 Monate (12 – 48 Monate).

Die mittlere Tumorgöße vor Behandlung war 5,0 mm (basaler Durchmesser) bei einer Prominenz von 2,1 mm. Die mittlere Reduktion der Tumordicke und des Tumordurchmessers betrug 0,74 mm und 0,58 mm nach Behandlung.

Die Sehschärfe betrug vor Behandlung 0,5 (Dezimal). Die Sehschärfe reduzierte sich zunächst nach der Behandlung, stieg jedoch im ersten Jahr bei fünf von acht Patienten (62,5%) auf einen Mittelwert von 0,63 (Dezimal) an. Hauptgrund für

die vorübergehende Verschlechterung der Sehschärfe ist die strahlungsbedingte Keratopathie mit Erosio corneae, die sich durch intensive lokale Therapie mit Tränenersatzmitteln bessern kann.

Wir untersuchten potentielle Einflussfaktoren (totales Bestrahlungsvolumen, maximale Bestrahlungsdosis auf Fovea, Nervus Opticus, und Linse) auf das visuelle Outcome ein Jahr nach Bestrahlung: höhere Bestrahlungsvolumina auf den Nervus opticus ($p = 0.0009$) und Fovea ($p = 0.01$) waren assoziiert mit einer reduzierten Sehschärfe. Ebenso konnte herausgearbeitet werden, dass initial dickere bzw. prominentere Tumore mit einer signifikant reduzierten Sehschärfe ein Jahr nach Bestrahlung assoziiert waren ($p = 0.004$).

Eine Strahlenkeratopathie trat als Komplikation der Radiochirurgie in 62 % der Fälle auf; bei allen Patienten kam es ohne invasive Therapie zu einem spontanen Rückgang. Vier Patienten (50%) entwickelten ein Sekundärglaukom. Dieses trat im Mittel 14,5 Monaten nach Behandlung auf. Keiner der eingeschlossenen Patienten zeigte ein Rezidiv oder eine Metastasierung während des Beobachtungsintervalls.

Zusammenfassend lässt sich herausarbeiten, dass die robotergestützte Radiochirurgie vergleichbar mit anderen Bestrahlungsmodalitäten eine sichere und effiziente Therapie bei Iris melanomen darstellt.

3.4. Einsatz von CyberKnife Radiochirurgie für die Therapie von kleinen Aderhautmelanomen und Ziliarkörpermelanomen

Schmelter V, Hofmann T, Schneider F, Weber C, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic CyberKnife radiosurgery for small choroidal melanomas. *Melanoma Res.* 2022 Jun 1;32(3):192-199. doi: 10.1097/CMR.0000000000000823. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35404316.

Liegl R, **Schmelter V**, Fuerweger C, Foerster MH, Muacevic A, Priglinger SG, Schaller UC, Foerster P. Robotic CyberKnife Radiosurgery for Ciliary Body Melanoma. *Ophthalmol Retina.* 2020 Sep;4(9):954-956. doi: 10.1016/j.oret.2020.03.031. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32595095.

Kleine Aderhautmelanome scheinen verglichen mit größeren Tumoren weniger zu Metastasen zu neigen und sind deshalb mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Den Übergang eines Nävus in ein kleines Aderhautmelanom zu erkennen, stellt eine klinische Herausforderung dar.

Kleinere Aderhautmelanome unter 6 mm Prominenz wurden bisher meistens mittels Brachytherapie behandelt.

188 Patienten mit kleinen Melanomen (Definition nach Shields und Kollegen, entsprechend allen Melanomen mit einer Prominenz ≤ 4 mm) wurden ausgewertet (54,3% Frauen versus 45,7% Männer). Das mediane Alter bei Bestrahlung betrug 63 Jahre (IQR: 54 – 73 Jahre), das mediane Follow-up betrug 46 Monate (IQR: 24 – 62 Jahre). 161 Patienten (85,6%) wurden mit einer Bestrahlungsdosis von 21 Gy behandelt. Bei 165 Patienten (87,8%) trat während

des gesamten Beobachtungszeitraumes kein Rezidiv auf. Konnte keine lokale Kontrolle erzielt werden, trat das Rezidiv im Median 49 Monate (IQR: 18 – 54 Monate) nach Bestrahlung auf. Patienten, die weniger als 21 Gy Bestrahlungsdosis erhielten, zeigten statistisch signifikant häufiger ein Rezidiv als Patienten, die ein Minimum von 21 Gy Bestrahlungsdosis erhielten ($p = 0.04$). Insgesamt konnte das Auge im Behandlungskollektiv bei 166 Patienten erhalten werden (88.3%). 13 Patienten (6.9%) wurden aufgrund eines Tumorrezidivs enukleiert.

Strahlungsbedingte Komplikationen umfassten bei 33 Patienten eine Strahlenretinopathie (17,6%) und in 22 Patienten (11.7%) ein Neovaskularisationsglaukom, das im Median 31 Monate (IQR: 14 – 60 Monate) nach Bestrahlung auftrat.

Das numerische Auftreten von 23 Rezidiven im Behandlungskollektiv (12.2%) ist mit der Häufigkeit von Rezidiven nach anderen Behandlungsmodalitäten vergleichbar. Die genaue Analyse und die Untersuchung etwaiger Risikofaktoren ergab, dass ein zu schmaler Sicherheitsabstand zum Tumorrand, das Fehlen einer Magnetresonanztomographie, sowie eine Bestrahlungsdosis von weniger als 21 Gy die hauptsächlichen Risikofaktoren darstellen.

In der Analyse der ersten vier Jahre nach Behandlung zeigte sich eine lokale Kontrolle bei 89,2% der Patienten die ein Minimum von 21 Gy Bestrahlungsdosis

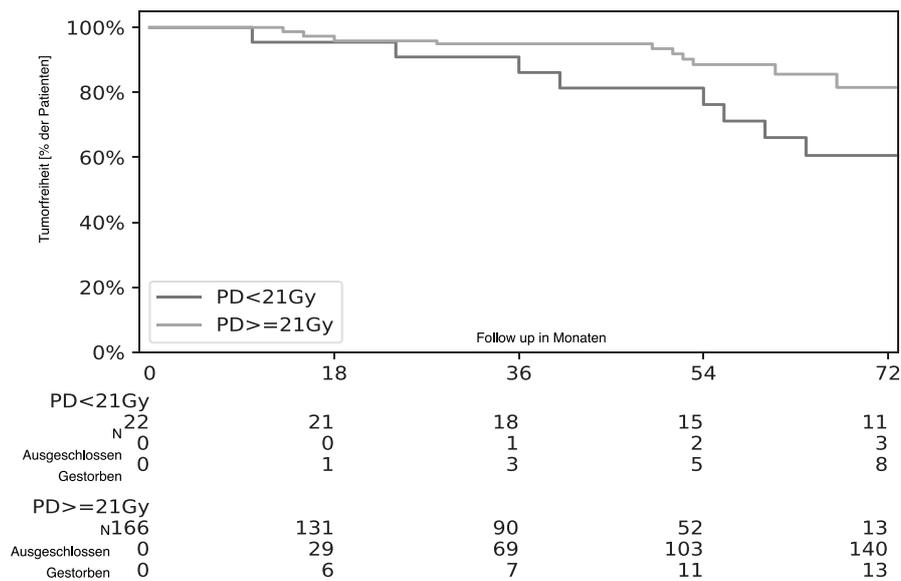


Abbildung 5. Lokale Kontrolle (in Prozent, %) unterschieden nach Patienten, die mit weniger als 21 Gy (dunkelgrau) und Patienten, die mit 21 Gy oder mehr (hellgrau) bestrahlt wurden. Patienten, die mit mindestens 21 Gy bestrahlt wurden, zeigten eine überlegene lokale Kontrolle (entsprechend einer Rezidivfreiheit).
Abbildung modifiziert nach Schmelter V, Hofmann T, Schneider F, Weber C, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic CyberKnife Radiosurgery for small choroidal melanomas, Melanoma Research, 2022

erhielten, demgegenüber stehen 76,5% lokale Kontrolle bei Patienten mit weniger als 21 Gy Bestrahlungsdosis ($p < 0.001$; Details siehe Abbildung 5).

Die aufgeführte Arbeit (*Robotic CyberKnife Radiosurgery for small choroidal melanomas*) thematisiert die Herausforderungen bei der Behandlung kleiner Aderhautmelanome und diskutiert die Lernkurve der Arbeitsgruppe über die letzten Behandlungsjahre.

Die Unzulänglichkeit von Bestrahlungsdosen kleiner 21 Gy hinsichtlich der Rezidivfreiheit spiegelt sich auch in den Ergebnisse einer Analyse von Patienten mit Ziliarkörpermelanomen wider (*Robotic CyberKnife Radiosurgery for Ciliary Body Melanoma*): Die lokale Kontrolle nach Bestrahlung in Patienten mit

minimaler Bestrahlungsdosis von 21Gy war denen mit weniger als 21 Gy Bestrahlungsdosis deutlich überlegen (90,5% versus 71%).

3.5. Einsatz des standardisierten Ultraschalls in der Behandlung und Diagnose der Endophthalmitis

Schmelter V, Schneider F, Priglinger SG, Liegl R, Kreutzer TC, Foerster P. Pars-plana-vitrektomy for endophthalmitis treatment and the role of standardized ultrasound. Int Ophthalmol. 2023 Apr;43(4):1111-1119. doi: 10.1007/s10792-022-02508-x. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36066783.

Als Endophthalmitis bezeichnet man eine schwere Inflammation des Auges. Diese entsteht häufig nach chirurgischen Eingriffen durch Verschleppung von Keimen. Typischerweise ist die Endophthalmitis eine klinische Diagnose, die sich durch starke Rötung und Schmerzen sowie eine Eiteransammlung in der Vorderkammer bemerkbar macht. Um die Diagnose zu bestätigen und den Schweregrad der Diagnose einzustufen, kann auf die standardisierte Echographie (Sonographie im A- und B-Bild) zurückgegriffen werden.

Für diese Arbeit wurden 172 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 2006 bis 2020 eine pars-plana-Vitrektomie mit intravitrealer Medikamenteneingabe bei diagnostizierter Endophthalmitis erhielten. Die Entstehung der Endophthalmitis (exogen versus endogen), die Klassifikation des primären chirurgischen Eingriffs, der zu der Endophthalmitis führte, sowie das Bestehen der definierten Ultraschall Kriterien wurden dabei untersucht.

172 Patienten (47.7% männlich), die im Median 76 Jahre alt waren (IQR: 65 – 82 Jahre), wurden in der Augenklinik der Universität München hauptsächlich nach exogener Endophthalmitis (85.5%) chirurgisch versorgt. Die meisten Fälle (43,0%) traten nach ambulanter intravitrealer Medikamenteneingabe auf. Am zweithäufigsten entstand eine Endophthalmitis nach Kataraktchirurgie (40.7%).

Nach Desinfektion und Entnehmen einer vitrealen Probe (0,2 ml) zur Keimbestimmung, erhielten die Patienten eine pars-plana-Vitrektomie (PPV, 23-Gauge, 3 Port) mit anschließender intravitrealer Eingabe von 1 mg Vancomycin, 2,25 mg Ceftazidim und 1 mg Dexamethason.

Das mediane Follow-up betrug 65 Tage (IQR 12 – 274 Tage). Die initiale Sehschärfe betrug Handbewegung (0,005 Dezimal) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und stieg auf 0,1 (Dezimal) beim letzten Follow-up.

Insgesamt erhielten 79 Patienten (45,9%) eine standardisierte Echographie vor chirurgischer Intervention. Nach Ossoinig et al. sind bei Verdickung der Netzhaut-Aderhautschicht auf $> 1,5$ mm sowie vorliegender kompletter Signalkette (A-Bild) die sonographischen Endophthalmitis Kriterien erfüllt.

Patienten, die diese Kriterien aufwiesen, zeigten eine signifikant schlechtere Sehschärfe bei Erstvorstellung ($p = 003$).

Insgesamt konnte am häufigsten *Staphylococcus epidermidis* (STEP) mikrobiologisch nachgewiesen werden. Patienten, die beide Endophthalmitis Kriterien nach Ossoinig erfüllten, hatten am häufigsten positive Kulturen mit mikrobiologischem Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* (STEP, 31.6%). Insgesamt konnte gezeigt werden, dass der mikrobiologische Nachweis von *Streptococcus species* und *Enterococcus faecalis* mit einem signifikant reduzierten Visus beim ersten ($p = 0.005$) und letzten Follow-up ($p = 0.028$) assoziiert war.

4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Etablierung einer neuen Therapieform ist oftmals ein langwieriger Prozess, der zu Beginn kritisch beäugt wird und unter strenger Bewertung und im stetigen Vergleich mit etablierten Therapieformen steht. Insbesondere durch die Erfahrung, die oft über Jahrzehnte erlangt wird, kann die Behandlung durch Re-Evaluation und Anpassen stetig verbessert werden. Bereits 2005 wurden die ersten Patienten an der Augenklinik der Universität München mittels CyberKnife Radiochirurgie behandelt. Inzwischen liegen Erfahrungen aus der Bestrahlung von mehr als 1000 Patienten mit Aderhautmelanom vor. Die Radiochirurgie kann – wie in den oben aufgeführten Arbeiten gezeigt – auch bei anderen Entitäten wie dem Irismelanom, der Aderhautmetastasen oder vasoproliferativen Tumoren vielversprechende Behandlungserfolge erzielen. Größere Patientenzahlen und ein Zugewinn an Erfahrung werden auch hier zu einem Zugewinn an Sicherheit führen. Die Analyse der behandelten Patienten mit Ziliarkörpermelanomen konnte einen wesentlichen Vorteil bezüglich der lokalen Kontrolle bei jenen Patienten die mindestens 21 Gy Bestrahlungsdosis erhielten zeigen. Weitere Risikofaktoren die die lokale Kontrolle kompromittieren wurden bei der Auswertung der kleinen Aderhautmelanome gefunden: Beispielsweise die Bedeutung der suffizienten Bestrahlung der flachen Tumorausläufer zur Vermeidung von Randrezidiven. Vor einer standardmäßigen Patientenvorbereitung mittels Kontrastmittel gestützter Magnetresonanztomographie, konnten die Bestrahlungsränder in der Computertomographie nicht suffizient erkannt und im Bestrahlungsplan gekennzeichnet werden. So kam es zu höheren Rezidivraten.

Ein gutes Maß an Bestrahlung ist eine große Herausforderung für die Ophthalmologen, da sie um strahlungsbedingte Komplikationen für die Augen des Patienten fürchten. So treten etwa bei höheren Bestrahlungsvolumina häufiger Strahlenschäden, wie beispielsweise die Strahlenretinopathie, auf. Diese kann über kleinste Veränderungen wie retinale Mikroaneurysmen und harte Exsudate zu großflächigen avaskulären Bereichen führen. Diese verursachen neben Augendruck erhöhungen (Neovaskularisationsglaukom) auch eine irreversible Sehschärfereduktion durch makuläre Ischämie.

Es bleibt zu hoffen, dass sich weitere Studien in der Zukunft der weiteren Optimierung vor und nach der Bestrahlung annehmen, um die Sehschärfe der behandelten Patienten möglichst lange zu erhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

Bloch, R. S. and S. Gartner (1971). "The incidence of ocular metastatic carcinoma." Arch Ophthalmol **85**(6): 673-675.

Bornfeld N, A. G., Fitzek M, Jurklies B, Jurklies C, Lohmann D, Schilling H, Schüler A, Wieland R, (2004). "Perspektiven der Ophthalmoonkologie." Dtsch Arztebl **101**(38)(2526-35).

Byrne, S. F. (1986). "Standardized echography of the eye and orbit." Neuroradiology **28**(5-6): 618-640.

Davidorf, F. H. and J. R. Lang (1974). "Small malignant melanomas of the choroid." Am J Ophthalmol **78**(5): 788-793.

Diener-West, M., J. D. Earle, S. L. Fine, B. S. Hawkins, C. S. Moy, S. M. Reynolds, A. P. Schachat and B. R. Straatsma (2001). "The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18." Arch Ophthalmol **119**(7): 969-982.

Egan, K. M., J. M. Seddon, R. J. Glynn, E. S. Gragoudas and D. M. Albert (1988). "Epidemiologic aspects of uveal melanoma." Surv Ophthalmol **32**(4): 239-251.

Eibl-Lindner, K., C. Furweger, M. Nentwich, P. Foerster, B. Wowra, U. Schaller and A. Muacevic (2016). "Robotic radiosurgery for the treatment of medium and large uveal melanoma." Melanoma Res **26**(1): 51-57.

Fernandez-Martinez, C., J. J. Martinez-Toldos and F. Hernandez-Artola (2015). "Laser and ranibuzumab combination for retinal vasoproliferative tumor's management." Arch Soc Esp Oftalmol **90**(12): 593-596.

Finger, P. T. (1997). "Radiation therapy for choroidal melanoma." Surv Ophthalmol **42**(3): 215-232.

Finger, P. T., K. J. Chin and L. B. Tena (2012). "A five-year study of slotted eye plaque radiation therapy for choroidal melanoma: near, touching, or surrounding the optic nerve." Ophthalmology **119**(2): 415-422.

Gass, J. D. (1980). "Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation." Ophthalmology **87**(6): 523-528.

Heimann, H., F. Jmor and B. Damato (2013). "Imaging of retinal and choroidal vascular tumours." Eye (Lond) **27**(2): 208-216.

Hussain, R. N., F. Jmor, B. Damato and H. Heimann (2015). "Verteporfin Photodynamic Therapy for the Treatment of Retinal Vasoproliferative Tumors." Ophthalmology **122**(11): 2361-2363.

Kakkassery V, A. I. (2013). "Maligne Melanome am Auge des Erwachsenen." Der Onkologe **19(5)**(419-30.).

Klingenstein, A., C. Furweger, M. M. Nentwich, U. C. Schaller, P. I. Foerster, B. Wowra, A. Muacevic and K. H. Eibl (2013). "Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after CyberKnife treatment." Melanoma Res **23(6)**: 481-488.

Kocher, M., R. Semrau, S. Temming, W. W. Baus, H. Treuer and M. I. Ruge (2014). "[Stereotactic radiotherapy with the cyberknife]." Dtsch Med Wochenschr **139(20)**: 1059-1063.

Laqua, H. and A. Wessing (1983). "Peripheral retinal telangiectasis in adults simulating a vascular tumor or melanoma." Ophthalmology **90(11)**: 1284-1291.

Leonard, K. L., N. L. Gagne, J. E. Mignano, J. S. Duker, E. A. Bannon and M. J. Rivard (2011). "A 17-year retrospective study of institutional results for eye plaque brachytherapy of uveal melanoma using (125)I, (103)Pd, and (131)Cs and historical perspective." Brachytherapy **10(4)**: 331-339.

Lipski, A. C., N. Lakotka, A. I. Riechart, G. D. Willerding, J. Heufelder, S. Türkmen, U. Keilholz, L. Moser and A. M. Jousen (2013). "[Diagnosis of and therapy for choroidal melanoma]." Klin Monbl Augenheilkd **230(10)**: 1005-1019.

Lommatzsch PK (1999). Therapie des Aderhautmelanoms mit ionisierenden Strahlen. Ophthalmologische Onkologie. E. Hrsg. 1999. Stuttgart: S. 259-292.

McCannel, T. A., M. Y. Chang and B. L. Burgess (2012). "Multi-year follow-up of fine-needle aspiration biopsy in choroidal melanoma." Ophthalmology **119**(3): 606-610.

Ossoinig KC and C. K (1987). "Standardized A-scan and B-scan in vivo evaluation and measurement of the retinochoroidal layer." Hijhoff M, WJunk D (eds) Ophthalmic Echography **Dortrecht**: p 137–138.

Para Prieto, M., M. A. Saornil, J. M. de Frutos Baraja, C. García Álvarez, P. Diezhandino García and F. López Lara (2018). "Episcleral brachytherapy as an effective alternative in vasoproliferative tumors." Int J Ophthalmol **11**(12): 2017-2020.

Rosset, A., L. Zografos, P. Coucke, M. Monney and R. O. Mirimanoff (1998). "Radiotherapy of choroidal metastases." Radiother Oncol **46**(3): 263-268.

Sagoo, M. S., C. L. Shields, A. Mashayekhi, J. Freire, J. Emrich, J. Reiff, L. Komarnicky and J. A. Shields (2007). "Plaque radiotherapy for choroidal melanoma encircling the optic disc (circumpapillary choroidal melanoma)." Arch Ophthalmol **125**(9): 1202-1209.

Sagoo, M. S., C. L. Shields, A. Mashayekhi, J. Freire, J. Emrich, J. Reiff, L. Komarnicky and J. A. Shields (2011). "Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: tumor control in 650 consecutive cases." Ophthalmology **118**(2): 402-407.

- Sarici, A. M. and H. Pazarli (2013). "Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for medium- and large-sized posterior uveal melanoma." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **251**(1): 285-294.
- Schüler, A. O. and N. Bornfeld (2000). "[Current therapy aspects of intraocular tumors]." Ophthalmologe **97**(3): 207-222.
- Shields, C. L., L. A. Dalvin, D. Ancona-Lezama, M. D. Yu, M. Di Nicola, B. K. Williams, Jr., J. A. Lucio-Alvarez, S. M. Ang, S. Maloney, R. J. Welch and J. A. Shields (2019). "CHOROIDAL NEVUS IMAGING FEATURES IN 3,806 CASES AND RISK FACTORS FOR TRANSFORMATION INTO MELANOMA IN 2,355 CASES: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture." Retina **39**(10): 1840-1851.
- Shields, C. L., S. Kaliki, M. Furuta, A. Mashayekhi and J. A. Shields (2012). "Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases." Retina **32**(7): 1363-1372.
- Shields, C. L., S. Kancherla, J. Patel, P. Vijayvargiya, M. M. Suriano, E. Kolbus, A. Badami, P. Sharma, E. Jacobs, M. Voluck, Z. Zhang, R. Kansal, P. W. Shields, C. G. Bianciotto and J. A. Shields (2012). "Clinical survey of 3680 iris tumors based on patient age at presentation." Ophthalmology **119**(2): 407-414.
- Shields, C. L., L. S. Lim, L. A. Dalvin and J. A. Shields (2019). "Small choroidal melanoma: detection with multimodal imaging and management with plaque radiotherapy or AU-011 nanoparticle therapy." Curr Opin Ophthalmol **30**(3): 206-214.

Shields, C. L., J. A. Shields, J. Barrett and P. De Potter (1995).

"Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients." Arch Ophthalmol **113**(5): 615-623.

Shields, C. L., J. A. Shields, H. Kiratli, P. De Potter and J. R. Cater (1995).

"Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions." Trans Am Ophthalmol Soc **93**: 259-275; discussion 275-259.

Shields, J. A. and C. L. Shields (2015). "Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture." Ophthalmology **122**(2): 414-428.

Singh, A. D. (2001). "Uveal melanoma: implications of tumor doubling time." Ophthalmology **108**(5): 829-831.

Singh, A. D. and A. Topham (2003). "Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997." Ophthalmology **110**(5): 956-961.

Tabandeh, H., N. A. Chaudhry, T. G. Murray, F. Ehliès, R. Hughes, I. U. Scott and A. M. Markoe (2000). "Intraoperative echographic localization of iodine-125 episcleral plaque for brachytherapy of choroidal melanoma." Am J Ophthalmol **129**(2): 199-204.

Temblador-Barba, I., E. M. Delgado-Alonso, M. Toribio-Garcia, L. Martinez-Campillo, I. Molina-Leyva and M. Martinez-Jimenez (2018). "Update on the management of vasoproliferative tumour." Arch Soc Esp Oftalmol **93**(7): 350-353.

Territo, C., C. L. Shields, J. A. Shields, J. J. Augsburger and R. P. Schroeder (1988). "Natural course of melanocytic tumors of the iris." Ophthalmology **95**(9): 1251-1255.

Wackernagel, W., E. Holl, L. Tarmann, C. Mayer, A. Avian, M. Schneider, K. S. Kapp and G. Langmann (2014). "Local tumour control and eye preservation after gamma-knife radiosurgery of choroidal melanomas." Br J Ophthalmol **98**(2): 218-223.

Walinjkar, J. A., U. S. Sharma, P. Rishi, E. Rishi, L. Gopal and T. Sharma (2018). "Clinical features and treatment outcomes of vasoproliferative tumors in Indian participants." Indian J Ophthalmol **66**(2): 246-251.

Zheng, B., Y. Chen, L. Chen, H. Chen, J. Zheng, F. Chen, Z. Song, L. Fu, X. Hu, J. Pan, H. Lian, L. Shen and Q. Li (2019). "Comparative Study on the Efficacy and Safety of Tumor Resection in Vitrectomy for Retinal Vasoproliferative Tumors." J Ophthalmol **2019**: 7464123.

SCHRIFTENVERZEICHNIS

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. Schmelter V, Schneider F, Guenther SR, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Liegl R, Foerster P. Local Recurrence in Choroidal Melanomas following Robotic-Assisted Radiosurgery (CyberKnife). *Ocul Oncol Pathol.* 2023 Feb;8(4-6):221-229. doi: 10.1159/000527915. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36925728; PMCID: PMC10013483. – IF: 1,29
2. Schmelter V, Schneider F, Priglinger SG, Liegl R, Kreutzer TC, Foerster P. Pars-plana-vitreotomy for endophthalmitis treatment and the role of standardized ultrasound. *Int Ophthalmol.* 2023 Apr;43(4):1111-1119. doi: 10.1007/s10792-022-02508-x. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36066783. – IF: 2.09
3. Schmelter V, Hofmann T, Schneider F, Weber C, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic CyberKnife radiosurgery for small choroidal melanomas. *Melanoma Res.* 2022 Jun 1;32(3):192-199. doi: 10.1097/CMR.0000000000000823. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35404316. – IF: 2,87
4. Schmelter V, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic-assisted radiosurgery for the treatment of vasoproliferative tumours. *Acta Ophthalmol.* 2021 Jun;99(4):456-460. doi: 10.1111/aos.14609. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33280249. – IF: 3,761

5. Schmelter V, Heidorn S, Fuerweger C, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic assisted CyberKnife radiosurgery for the treatment of choroidal metastasis. *Eye (Lond)*. 2021 Dec;35(12):3376-3383. doi: 10.1038/s41433-020-01299-8. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33574560; PMCID: PMC8602336. – IF: 3,775
6. Schmelter V, Heidorn S, Muacevic A, Priglinger SG, Foerster P, Liegl R. Robotic assisted CyberKnife radiosurgery for the treatment of iris melanoma. *Sci Rep*. 2021 Mar 11;11(1):5685. doi: 10.1038/s41598-021-84290-x. PMID: 33707492; PMCID: PMC7952409.– IF: 4,379
7. Schmelter V, Dirisamer M, Siedlecki J, Shajari M, Kreutzer TC, Mayer WJ, Priglinger SG, Luft N. Determinants of subjective patient-reported quality of vision after small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg*. 2019 Nov;45(11):1575-1583. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.06.012. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31585852. – IF: 2,689
8. Schmelter V, März E, Adolf C, Wölfel TL, Lottspeich C, Fischer MR, Schmidmaier R. Ward rounds in internal medicine: Validation of an Entrustable Professional Activity (EPA) observation checklist. *GMS J Med Educ*. 2018 May 15;35(2):Doc17. doi: 10.3205/zma001164. PMID: 29963607; PMCID: PMC6022584. – IF: 1,14

Originalarbeiten als Koautor

1. Ehret F, Fürweger C, Liegl R, Schmelter V, Priglinger S, Subedi G, Grimm D, Foerster P, Muacevic A, Grimm J. Tumor Control Probability and Time-Dose-Response Modeling for Stereotactic Radiosurgery of Uveal Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024 Nov 15;120(4):1052-1057. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.05.025. Epub 2024 Jun 4. PMID: 38838993. – IF: 6.4

2. Buhl L, Schmelter V, Schworm B, Thureau S, Kern C. Long-Term Results of 0.19mg Fluocinolone Acetonide Insert for Treatment of Non-Infectious Uveitis in Clinical Practice. *Ocul Immunol Inflamm.* 2024 Sep;32(7):1395-1399. doi: 10.1080/09273948.2023.2250431. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37656834. – IF: 2.8

3. Liegl R, Schmelter V, Fuerweger C, Ehret F, Priglinger S, Muacevic A, Foerster P. Robotic CyberKnife Radiosurgery for the Treatment of Choroidal and Ciliary Body Melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2023 Jun;250:177-185. doi: 10.1016/j.ajo.2022.12.021. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36642391. – IF: 6.048

4. Hinzmann D, Singer M, Schmelter V, Kreiser K, Gehling K, Ströber L, Kirschke JS, Schulz CM, Schneider F. Differences in beginner and expert neurointerventionalists" heart rate variability during simulated neuroangiographies. *Interv Neuroradiol.* 2024 Apr;30(2):195-201. doi: 10.1177/15910199221128439. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36124385; PMCID: PMC11095349. – IF: 1.764.

5. Schuh A, Kassumeh S, Schmelter V, Demberg L, Siedlecki J, Anschütz A, Kreutzer T, Mayer WJ, Kohnen T, Shajari M, Priglinger S. Effects of the First COVID-19 Lockdown on Ophthalmological Patient Care. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021 Nov;238(11):1220-1228. English. doi: 10.1055/a-1529-6726. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34528232. – IF: 0,700

6. Liegl R, Schmelter V, Fuerweger C, Foerster MH, Muacevic A, Priglinger SG, Schaller UC, Foerster P. Robotic CyberKnife Radiosurgery for Ciliary Body Melanoma. *Ophthalmol Retina.* 2020 Sep;4(9):954-956. doi: 10.1016/j.oret.2020.03.031. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32595095. – IF: 4,256

7. Neuhann S, Schuh A, Krause D, Liegl R, Schmelter V, Kreutzer T, Mayer WJ, Kohnen T, Priglinger S, Shajari M. Comparison of variables measured with a Scheimpflug device for evaluation of progression and detection of keratoconus. *Sci Rep.* 2020 Nov 9;10(1):19308. doi: 10.1038/s41598-020-76020-6. PMID: 33168836; PMCID: PMC7652832. – IF: 4,379

8. Siedlecki J, Schmelter V, Mayer WJ, Schworm B, Priglinger SG, Dirisamer M, Luft N. SMILE Versus Implantable Collamer Lens Implantation for High Myopia: A Matched Comparative Study. *J Refract Surg.* 2020 Mar 1;36(3):150-159. doi: 10.3928/1081597X-20200210-02. Erratum in: *J Refract Surg.* 2020 May 1;36(5):352. doi: 10.3928/1081597X-20200407-01. PMID: 32159819. – IF: 2,689

9. Siedlecki J, Schmelter V, Schworm B, Mayer WJ, Priglinger SG, Dirisamer M, Luft N. Corneal wavefront aberrations and subjective quality of vision after small incision lenticule extraction. *Acta Ophthalmol.* 2020 Nov;98(7):e907-e913. doi: 10.1111/aos.14420. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32212414. – IF: 3,761

Sonstige Veröffentlichungen

1. Schmelter, V. und Liegl R.G.; Netzhauttumore bei einer jungen Patientin; *Der Augenspiegel* 2021.