

Abschlussbericht des

Ausschusses Krankenhaus
nach §137c SGB V

Methode:
Protonentherapie

Indikation:
Uveamelanom

Laut Bekanntmachung im
Bundesanzeiger Nr. 240, Seite 26 001 vom 23. Dezember 2003

1. Einleitung	3
2. Grundlagen des Uveamelanoms	3
3. Informationsgewinnung	7
4. Entscheidungsfindung und -begründung	9
5. Anlagen	11
5.1 Anlage 1: Stellungnahme zu Protonentherapie bei Uveamelanom	11
5.2 Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie	12
5.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie bei Uveamelanom	15
5.4 Anlage 4: Methodisch-biometrische Einzelauswertung der Primärliteratur	35
5.5 Anlage 5: Tabellarische Übersicht der Kurzauswertung der Primärliteratur	55

1. Einleitung

Die Überprüfung der Protonentherapie, Teilindikation Protonentherapie beim Uveamelanom, gemäß § 137c SGB V im Ausschuss Krankenhaus ist mit Datum vom 05.11.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt worden.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11933 vom 04.06.2002, der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, Seite 565 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsführung des Ausschusses Krankenhaus ist die Beratung über die Indikation Protonentherapie bei Uveamelanom in der Sitzung des Ausschusses Krankenhaus vom 16.12.2003 nach vorheriger Vorbereitung im Arbeitsausschuss Methodenbewertung erfolgt. Einzelheiten des Verfahrens sind in den Verfahrensrichtlinien des Ausschusses Krankenhaus (Bundesanzeiger Nr. 77, Seite 8893 vom 24.04.2002) festgelegt. Nach Abschluss der Überprüfung aller beantragter Indikationen der Protonentherapie erfolgt ein zusammenfassender Gesamtbericht.

2. Grundlagen des Uveamelanoms

2.1 Definition und Pathologie

Das Uveamelanom ist ein maligner Tumor der Regenbogenhaut (Iris), des Zilliarkörpers (Corpus cilliare) oder der Aderhaut (Chorioidea) des Auges. Die Ausgangszelle ist eine pigmentierte Zelle. Die Ätiologie der Erkrankung ist unklar.

In der Histologie finden sich entweder 2 Subtypen von spindelzelligen Zellen oder nicht spindelzelligen Zellen (epitheloide, gemischt epitheloid-spindelzellig oder nekrotisch).

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des Uveamelanoms liegt bei 0,6/100.000. Das bedeutet, dass ca. 500 Patienten pro Jahr in Deutschland an einem Uveamelanom erkranken und ungefähr 100 Patienten pro Jahr daran versterben. Das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen ist 1 : 1. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt im 6. Lebensjahrzehnt.

Risikofaktoren für das Uveamelanom sind:

- Kaukasische Rasse
- Blaue Irisfarbe
- Familiäre Häufungen, jedoch keine eindeutige Heredität
- Monosomie 3 der Tumorzellen: Risikofaktor für Metastasierung

2.3 Klinik und Behandlungsformen

Nicht selten ist die Entdeckung des Uveamelanoms ein Zufallsbefund. Ansonsten haben die betroffenen Patienten folgende klinische Symptome:

- Sehminderung
- Schmerzen
- Ggf. Symptome des Glaukoms
- Sehr selten Symptome der extraskleralen Ausbreitung

Die Brachytherapie ist neben der Enukleation die historisch etablierte Therapieform für Uveamelanome.

Die erste erfolgreiche Strahlentherapie für Uveamelanome fand am 18. Februar 1929 statt. Damals wurde ein Radium-Seed in einen Augentumor implantiert und verblieb dort auf Dauer. Diese Form der Therapie erwies sich jedoch als impraktikabel. Als Weiterentwicklung wurden die Strahlenquellen in Wachs eingebettet, auf die Oberfläche des Auges aufgebracht und später wieder entfernt. Als Resultat einer Suche nach geeigneten Strahlenquellen wurde schließlich 1966 die erste Serie von 100 Patienten publiziert, die mit einem Kobalt-60-Plaque bestrahlt worden waren.

Teletherapiegeräte ausreichender Genauigkeit existierten bis Mitte der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts faktisch nicht. Die ersten Vorarbeiten für eine Partikelbestrahlung begannen in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts. 1977 schließlich wurde die erste klinische Serie zur Protonenbestrahlung publiziert. Kurz danach erschien 1981 die erste Arbeit zur Helium-Ionen-Bestrahlung bei derselben Indikation.

Parallel dazu wurden die Plaques weiterentwickelt. Dem Problem, dass die Strahlung von Kobalt 60 aufgrund ihrer Energie von 1,3 Megaelektronenvolt nicht ausreichend abgeschirmt werden konnte, was zu Nebenwirkungen im Bereich der benachbarten Retina, der Choroidea und des Sehnervs bei posterior gelegenen Uveamelanomen sowie der Linse, der Lider und des Tränenapparates bei anterioren Uveamelanomen führte, konnte durch Entwicklung von niedrigerenergetischen Brachytherapie-Applikatoren, zunächst unter Verwendung von Ruthenium 106 und dann von Jod 125, Rechnung getragen werden. Bei diesen Radionukliden war die Abschirmung der Strahlung möglich, so dass die genannten Nebenwirkungen reduziert werden konnten.

Zu diesem Zeitpunkt war jedoch eine grundsätzliche Frage noch nicht definitiv beantwortet: Ist die Strahlentherapie eines Uveamelanoms der Enukleation gleichwertig, und wenn nein, welches der beiden Verfahren ist überlegen? Während die Befürworter der konservativen Therapie die Auffassung vertraten, dass die operative Manipulation zu einer höheren Metastasierungsrate führe, waren die Gegner der Ansicht, dass die konservative Behandlung mit einem höheren Risiko der Ausbildung von Metastasen verbunden sei. Hinsichtlich der Beantwortung dieser Frage waren auf beiden Seiten des Atlantiks unterschiedliche Auffassungen vorhanden: Während in Europa die Evidenz aus retrospektiven Serien als ausreichend angesehen wurde und es die Praxis der Behandlung ganz eindeutig die Brachytherapie gegenüber der Enukleation favorisierte, sah man in den USA die Notwendigkeit, diese Frage im Rahmen einer groß angelegten randomisierten Studie zu klären.

1985 begann die multizentrische prospektive randomisierte Studie (Evidenzlevel I) namens „Collaborative Ocular Melanoma Study“, kurz COMS. Es dauerte 16 Jahren, bis 2001 definitive Ergebnisse publiziert werden konnten. 660 Augen wurden enukleiert und mit der konservativen strahlentherapeutischen Behandlung von 675 Patienten mittels Brachytherapie (unter Verwendung von Jod 125) verglichen. Es zeigte sich eine 5-Jahres-

Überlebensrate von 598 von 657 Patienten (91 %) für die Brachytherapie, verglichen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 587/660 (89 %) bei der Enukleation¹. Auf diese Studie stützt sich die heute übliche Standardtherapie.

Die Lage und Größe des Tumors entscheiden über möglichen Funktionserhalt und damit über die Wahl des Therapieverfahrens.

Zwei klinisch verschieden zu beurteilende Regionen sind zu berücksichtigen:

1. Iris (vorderer Abschnitt der Uvea):
Klinisch eher benigne Tumore (95 % 5-J-ÜL), da häufig histologisch relativ gutartig und bei Entdeckung noch klein. Therapie: Beobachtung oder OP, Hochpräzisions-Radiotherapie bisher nicht etabliert.
2. Ziliarkörper und Chorioidea (hinterer Abschnitt der Uvea):
Später entdeckt, größer, histologisch aggressiver, frühere Metastasierung. Hier ist nahezu immer Enukleation oder eine Form der Radiotherapie indiziert.

Darüber hinaus werden die Tumore nach Größe unterschieden:

1. Kleine Tumore: bis 3 mm Dicke.
OP im Bereich der Iris, evtl. umschriebene Exzision oder Photokoagulation im Bereich der hinteren Uvea, sonst Radiotherapie, selten Enukleation
2. Mittlere Tumore: 3 bis 10 mm Dicke, basaler Durchmesser bis 16 mm.
Radiotherapie (Brachytherapie) ist gleichwertig zur Enukleation
3. Große Tumore: mehr als 10 mm Dicke oder mehr als 16 mm basaler Durchmesser.
Oft Enukleation nötig, Wert der neoadjuvanten Radiotherapie nicht nachgewiesen.

Lokale Kontrolle wird in über 90% der Fälle erreicht, aber bis zu 20 – 25 % der Patienten erleiden systemische Rezidive (mit schlechter Prognose).

¹ Eine weitere Studie dieser Gruppe erwies, dass die zusätzliche Bestrahlung vor notwendiger Enukleation keinen weiteren Benefit brachte.

2.4 Prognose

ohne Therapie:

Verzicht auf Therapie ist nur ausnahmsweise bei sehr kleinen gut einsehbaren Tumoren vorzugsweise der Iris unter engmaschigen Kontrollen erlaubt.

mit Therapie:

Krankheitsspezifische 15 - Jahresüberlebensrate: ca. 70 %

Eine Metastasierung findet sich in 20 % der Fälle nach 5 Jahren. Der Hauptmetastasierungsort ist die Leber (die Literaturangaben schwanken zwischen 75 – 94 % der Metastasen). Das mediane Überleben bei Metastasierung beträgt ca. 6 Monate. Meistens kann eine Lebensverlängerung durch lokoregionale Therapiemaßnahmen erreicht werden, eine Heilung ist jedoch nicht mehr möglich.

2.5 Literatur

Char DH. Uveal and intraocular tumors. In: Clinical ocular oncology 1997: 89-204; Editor DH Char; Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.

Schuler AO, Bornfeld N. Aktuelle Therapieaspekte intraokularer Tumoren. Der Ophthalmologe 2000; 97: 207-222.

3. Informationsgewinnung

Die Informationsgewinnung des Ausschusses Krankenhaus zielt bei der Vorbereitung des jeweiligen Beratungsthemas auf eine Feststellung des derzeit verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstandes einer Methode im Sinne von § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V ab.

Hierzu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die hiermit gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Ausschuss Krankenhaus eine umfassende aktuelle Literaturrecherche durch.

Stellungnahmen erfolgten durch die in Anlage 5.1 genannten Organisationen.

Weiterhin wurde eine Recherchestrategie für die Protonentherapie, Teilindikation Protonentherapie bei Uveamelanom, erstellt und in folgenden Standarddatenbanken angewendet: The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, HSTAT, TRIP Database, AWMF-Leitliniendatenbank und bei in der Cochrane Library nicht aufgenommenen HTA-Institutionen. Nachfolgend wurden aus den Ergebnissen die Literaturstellen identifiziert, welche sich mit der Indikation Protonentherapie bei Uveamelanom befassen. Die in den Stellungnahmen aufgeführten Literaturhinweise wurden ebenfalls in die Ergebnislisten aufgenommen. Weiterhin wurde erneut während des Beratungsprozesses eine Recherche bezüglich aktueller Publikationen durchgeführt.

Die genaue Recherchestrategie ist in Anlage 5.2 beigefügt.

Die entsprechend aufbereiteten Rechercheergebnisse wurden von einer, durch den Arbeitsausschuss Methodenbewertung eingesetzten Arbeitsgruppe zum Thema Protonentherapie geprüft. Basierend auf den Verfahrensabläufen des Ausschusses Krankenhaus wurde diese Liste zunächst gesichtet und die einzelnen Quellen entweder eingeschlossen und klassifiziert oder aber ausgeschlossen, wobei ein Ausschlussgrund angegeben wurde. Eine Auswertung von Tierstudien erfolgte nicht, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen und damit in das Versorgungssystem als limitiert anzusehen ist.

Die gefundenen Literaturstellen sind in Anlage 5.3 beigefügt.

An systematischen Informationssynthesen konnte ein HTA-Bericht des CEDIT aus dem Jahre 2002 und die Leitlinie des National Cancer Instituts der USA identifiziert werden.

HTA-Berichte/ Systematische Reviews/ Leitlinien	Comité d' evaluation et diffusion des innovations technologiques : Protontherapie Direction de la politique médicale, Département des projets médicaux, Service des activités médico-techniques, Comité d' evaluation et diffusion des innovations technologiques; Paris 2/2002 National Cancer Institut (2003) : Intraocular (Eye) Melanoma – Health Professional Version; Bethesda, USA http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/intraocularmelanoma/healthprofessional
--	---

Auf der Basis der gefundenen Informationssynthese war keine abschließende Bewertung möglich, so dass eine Auswertung der Primärliteratur erfolgte. Die gefundene Primärliteratur wurde angesichts der überschaubaren Zahl von Protonentherapieeinrichtungen zunächst nach Bestrahlungseinrichtung sortiert. Innerhalb der jeweiligen Bestrahlungseinrichtung fanden sich ausnahmslos fortgeschriebene kumulative Serien, deren jeweils jüngster Bericht

berücksichtigt wurde. Die Kurzauswertung dieser Berichte findet sich in Anlage 5.4. Generell zeigte sich, dass alle Zentren zu gleichen Ergebnissen bezüglich des Outcomeparameters „Lokalkontrolle“ kommen.

Ort / Kategorie	Anzahl Publikationen	größte Anzahl Patienten in einer Studie
Berkeley	4	nur Helium-Ionen, keine Protonen
Berlin	1	-
Brüssel	1	2
Harvard	54	2.568
Leningrad	1	0
Liverpool	2	16
Loma Linda	3	78
London	11	267
Moskau	7	63
Nizza	7	538
Orsay	9	662
Tsukuba	2	(globale Reviews)
Uppsala	1	20
Villingen	12	2.645
SONSTIGE:		
Lehrbuch, Review	18	-
kein eigenes Gerät	25	-

Es konnten zwei Zentren identifiziert werden, die über eine überdurchschnittlich große Erfahrung in der Therapie von Uveamelanomen mittels Protonen verfügen: Das Paul-Scherrer-Institut (PSI) aus Villingen in der Schweiz und der Retinal Service des Massachusetts Eye and Ear Infirmary in Boston am Harvard Cyclotron. Die von beiden veröffentlichten großen retrospektiven Serien zur Protonenbestrahlung von Uveamelanomen sind daher nochmals detaillierter ausgewertet worden.

Primärstudien	<p>Egger, Zografos et al. Eye Retention after Proton Beam Radiotherapy for Uveal Melanoma; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2003; 55 (4):867–880.</p> <p>Gragoudas et al. A Randomized Controlled Trial of Varying Radiation Doses in the Treatment of Choroidal Melanoma. Arch Ophthalmol. 2000;118(6):773-778.</p> <p>Gragoudas et al. Evidence-Based Estimates of Outcome in Patients Irradiated for Intraocular Melanoma; Archives of Ophthalmology 2002; 120:1665-1671.</p>
----------------------	---

Die ausführliche methodisch-biometrische Bewertung der einzelnen Studien findet sich in Anlage 5.5.

4. Entscheidungsfindung und -begründung

Basis der Entscheidungsfindung bildet die Fragestellung, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 137c SGB V ergibt: Erfüllt die Protonentherapie bei Uveamelanom alleine oder in Ergänzung einer Standardtherapie – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Methoden – die Kriterien ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse?

Es besteht heute Einhelligkeit dahingehend, dass die Ergebnisse der COMS-Studie die Gleichwertigkeit von Enukleation und Brachytherapie belegt hat. In Form der Jod-125-Plaques und der technischen Weiterentwicklung der Ruthenium-106-Plaques stellt die Brachytherapie in geeigneten Fällen heute die Standardtherapie des Uveamelanoms dar.

Aufgrund des hohen methodischen Niveaus des Nachweises der Wirksamkeit der Plaquetherapie im Rahmen der COMS-Studie (multizentrische prospektive randomisierte Studie des Evidenzlevel I) muss gefordert werden, dass alternative Behandlungsverfahren wie die Protonentherapie ihren Stellenwert mit demselben Evidenzgrad belegen.

Dieser Beleg ist nicht erfolgt. Die identifizierte Evidenz zur Therapie des Uveamelanoms mittels Protonen besteht in einarmigen, nicht kontrollierten Studien des Evidenzlevels II – III. In diesen Studien konnte ebenfalls kein Anhalt für eine Überlegenheit der Protonentherapie gegenüber der Brachytherapie gefunden werden. In einer der Stellungnahmen wird auf eine Studie des Evidenzlevels I von Gragoudas et al. aus dem Jahre 2000 hingewiesen. Diese Studie stellt sich aber bei näherer Betrachtung als Dosisdeeskalationsstudie ohne Vergleich gegen andere Therapieverfahren dar. Eine Überlegenheit der Protonentherapie ist mit diesem Studiendesign nicht nachzuweisen.

Es zeigt sich jedoch, dass für Situationen, in denen die Standardtherapie nicht anwendbar ist (z.B. zu große Tumordicke, Abstand des Tumors zur Sehnervpapille bzw. Makula kleiner als 2 Papillendurchmesser), dennoch mittels Protonenbestrahlung die begründete Aussicht auf Augen- und Visuserhalt besteht.

Zusammen mit einer Lokalkontroll-Rate von 99 % nach 5 Jahren und einer krankheitsspezifischen 10-Jahre-Überlebensrate von 73 % rechtfertigen die vorliegenden Daten, Patienten dann, aber auch nur dann, wenn eine Plaque-Therapie mit Jod 125 oder Ruthenium 106 nicht möglich ist, eine Enukleation aus onkologisch-ophthalmologischer Sicht jedoch nicht erforderlich scheint, der Protonen-Bestrahlung zuzuführen.

Basierend auf dieser Datenlage kommt der Ausschuss Krankenhaus in einem differenzierter Abwägungsprozess entsprechend der Ziffer 5.4 zu der Auffassung, dass es sich bei der Methode der Protonentherapie bei Uveamelanomen dann um eine Methode handelt, die den Kriterien des § 137c SGB V gerecht wird, wenn eine Brachytherapie nicht in Betracht kommt, aber aus onkologischer Sicht der Versuch des Augenerhaltes gerechtfertigt erscheint.

Die Protonentherapie bei der Indikation **Uveamelanom, welches für eine Brachytherapie mit Jod 125 oder Ruthenium 106 – Applikatoren geeignet ist**, erfüllt derzeit weder alleine noch in Kombination mit einer anderen Therapie die Kriterien des §137c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit nicht Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Protonentherapie bei der Indikation **Uveamelanom, welches für eine Brachytherapie mit Jod 125 oder Ruthenium 106 – Applikatoren nicht geeignet ist**, erfüllt derzeit die Kriterien des §137c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

5. Anlagen

5.1 Anlage 1: Stellungnahmen zu Protonentherapie bei Uveamelanom

Stellungnehmende Organisation	Zusammenfassung der Empfehlung	Literaturangaben
Degro - Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.	Uveamelanom ist gesicherte Indikation für Protonentherapie	Keine Literaturangaben beigefügt
IBA Technology Group	Empfehlung für Tumore, die nahe an Risikostrukturen liegen. Keine dezidierte Aussage zu Uveamelanom	Keine Literaturangaben beigefügt
Pro Health AG	Keine dezidierte Aussage zu Uveamelanom	Auswahl an relevanter Literatur (Aussage des Stellungnehmenden), nicht nach Indikation geordnet. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.
Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin Augenklinik	Einsatz der Protonentherapie insbesondere bei Behandlung von Tumoren am hinteren Augenpol in naher örtlicher Beziehung zum Sehnervenkopf und der Macula	Ein Editorial beigefügt. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.
Verband der Privaten Krankenanstalten Deutschlands	Die Studienlage scheint die Effektivität der Protonentherapiebehandlung des Uveamelanoms zu belegen.	Literaturangaben und Originalliteratur beigefügt. Die angegebene Literatur hat Eingang in die Recherchelisten des Ausschusses gefunden.

5.2 Anlage 2: Suchstrategie Protonentherapie

Suchstrategie "Protonentherapie"
Recherchierte Datenbanken

The Cochrane Library (einschl. NHS Datenbanken)
HSTAT
ISTAH Database
TRIP Database
MEDLINE
EMBASE
BIOSIS
CancerLit
CCMed
AWMF

Recherchierte Institutionen

FDA
GAO
NIH
Medicare

Allgemeine Recherche

Datenbank: The Cochrane Library
Recherchezeitraum: keine Restriktionen
Datum der Recherche: 03.07.2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	proton* AND (therap* OR treat* OR radiation)	554
#2	"radiotherapy"[MESH] OR "Cranial Irradiation"[MESH] OR "Hemibody Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Lymphatic Irradiation"[MESH] OR "Radioimmunotherapy"[MESH] OR "Radiotherapy Dosage"[MESH] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[MESH] OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	123
#3	"radiotherapy" OR "Cranial Irradiation" OR "Hemibody Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Lymphatic Irradiation" OR "Radioimmunotherapy" OR "Radiotherapy Dosage" OR "Radiotherapy, Adjuvant" OR "Radiotherapy, Computer-Assisted" OR "Whole-Body Irradiation"	7.149
#4	#2 OR #3	7.149
#5	#5 AND proton*	20
#6	#1 NOT "proton pump"	67
#7	#5 OR #6	70

Die gefundenen Dokumente (n=70) verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Teildatenbanken:

- **The Cochrane Database of Systematic Reviews**7
 - Complete reviews4
 - Protocols3
- **Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness**1

- Abstracts of quality assessed systematic reviews 1
- Other reviews: bibliographic details only 0
- **The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR).....56**
- **The Cochrane Database of Methodology Reviews0**
- **The Cochrane Methodology Register (CMR).....0**
- **About the Cochrane Collaboration2**
- **Health technology assessment database (HTA)2**
- **NHS Economic evaluation database (NHS EED).....2**
 - Critically appraised economic evaluations 1
 - Other economic studies: bibliographic details 1

Datenbank: MEDLINE (PubMed)
Recherchezeitraum: 1990-2002
Datum der Recherche: 03.07.2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search „radiotherapy“[MESH] OR „Cranial Irradiation“[MESH] OR „Hemibody Irradiation“[MESH] OR „Lymphatic Irradiation“[MESH] OR „Radioimmunotherapy“[MESH] OR „Radiotherapy Dosage“[MESH] OR „Radiotherapy, Adjuvant“[MESH] OR „Radiotherapy, Computer-Assisted“[MESH] OR „Whole-Body Irradiation“[MESH]	67.082
#2	Search #1 AND proton*	900
#3	Search proton* AND (therap* OR treat* OR radiation) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	3.117
#4	Search #3 NOT (proton pump)	1.529
#5	Search #2 OR #4	1.589
#6	Search #5 AND meta-analy*	5
#7	Search #5 AND guideline	5
#8	Search “Review Literature”[MESH] OR “Consensus Development Conferences”[MESH] OR “Meta-Analysis”[MESH] OR “Sensitivity and Specificity”[MESH] OR “Guidelines”[MESH] OR “Practice Guidelines”[MESH] OR “Randomized Controlled Trials”[MESH] OR “Controlled Clinical Trials”[MESH] OR “Random Allocation”[MESH] OR “Follow-Up Studies”[MESH] OR “Comparative Study”[MESH] OR “Evaluation Studies”[MESH] Limits: Publication Date from 1990 to 2002, Human	721.074
#9	Search #8 AND #5	421
#10	Search #5 AND (random* NEAR trial)	1
#11	Search #5 AND (randomized controlled trial)	11
#12	Search #5 AND effica*	84
#13	Search #5 AND effectiv*	195
#14	Search #5 AND efficien*	49
#15	Search #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #7 OR #6	647

Datenbank: CancerLit
Recherchezeitraum: keine Restriktionen
Datum der Recherche: 03.07.2002

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	(proton radiation OR proton therapy) AND PY=All AND PT=human	160

Alle übrigen recherchierten Datenbanken wurden – je nach Möglichkeit - im Freitextmodus mit den Suchbegriffen „proton*“, „proton therapy“ und/oder „proton radiation“ durchsucht.

5.3 Anlage 3: Literaturliste Protonentherapie bei Uveamelanom

Anlage 3a: primär eingeschlossene Literaturstellen

1. **Akine, Y.** Present status of proton therapy and future plan at University of Tsukuba. *Biotherapy* 1999; 13 (3): 260-5.
2. **Akine, Y.** Proton therapy. *Japanese Journal of Clinical Radiology* 1997; 42 (13): 1649-56.
3. **Austin-Seymour, M., Munzenrider, J. E., Goitein, M, Gentry, R., Gragoudas, E., Koehler, A. M., McNulty, P., Osborne, E., Ryugo, D. K., and Seddon, J.** Progress in low-LET heavy particle therapy: intracranial and paracranial tumors and uveal melanomas. *Radiat Res* 1985; 104 (Suppl 8): S219-26.
4. **Barendsen, G. W. and Battermann, J. J.** [Application of protons in the treatment of malignant tumors]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139 (47): 2407-9.
5. **Brady, L. W. Jr. Shields J. A. Augsberger J. J. Markoe A. M. Day J. L. and Karlsson U. L.** Malignant tumors of the eye. In: **Mansfield CM (Eds).** *Therapeutic Radiology.* New York: Elsevier. 1989, S. 182-97.
6. **Brady, L. W. Shields J. A. Augsburger J. J. Day J. L. Saunders W. M. Castro J. R. Munzenrider J. E. and Grogoudos E.** Posterior uveal melanomas. *Radiation Oncology Annual* 1983 (1984): 233-45.
7. **Brovkina, A. F., KaplinaAV, and Zarubei, G. D.** [Postradiation secondary glaucoma and prevention measures]. *Vestn Oftalmol* 1991; 107 (5): 16-20.
8. **Brovkina, A. F. and Zarubei G. D.** Ciliochoroidal melanomas treated with a narrow medical proton beam. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 402-4.
9. **Brovkina, A. F. and Zarubei G. D.** [Treatment of ciliochoroidal melanomas with a medical narrow proton beam]. *Vestn Oftalmol* 1986; 102 (3): 30-33.
10. **Char, D. H.** *Clinical ocular oncology.* New York: Churchill Livingstone. 2002.
11. **Chauvel, P., Sauerwein, W., Bornfeld, N., Friedrichs, W., Brassart, N., Courdi, A., Herault, J., Pignol, J. P., Bondiau, P. Y., and Malandain, G.** Clinical and technical requirements for proton treatment planning of ocular diseases. The SERAG (South Europe Radiotherapy Group). *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 30: 133-42.
12. **Chauvel, P. Brassart N. Herault J. and Courdi A.** [The Center for Proton Therapy in Nice. GRASE (Group de Radiotherapie Sud-Europe)]. *Pathol Biol (Paris)* 1993; 41 (1): 126-8.
13. **Chauvel, P. Brassart N. Herault J. Courdi A. Grange J. D. Caujolle J. P. Bornfeld N. Gerard J. P. Sauerwein W. and Carrie C.** Visual conservation by protontherapy for nonuveal melanoma eye tumors (Meeting abstract). *Lyon Chir* 1993; 89: 155.
14. **Chauvel, P. Iborra-Brassart N. Courdi A. Herault J. Teissier E. Pignol J. P. and Bondiau P. Y.** Proton therapy in ophthalmology: status report and problems encountered. *Bull Cancer Radiother* 1996; 83 (Suppl 1): 215s-218s.
15. **Chuvilo, I. V. Goldin L. L. Khoroshkov V. S. Blokhin S. E. Breyev V. M. Vorontsov I. A. Ermolayev V. V. Kleinbock Y. L. Lomakin M. I. and Lomanov M. F.** ITEP synchrotron proton beam in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 185-95.
16. **Courdi, A. Caujolle J. P. Grange J. D. Diallo-Rosier L. Sahel J. Bacin F. Zur C. Gastaud P. Iborra-Brassart N. Herault J. and Chauvel P.** Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 5-11.

17. **Crougths, P. Deman C. Richard F. Vynckier S. and Van Obbergh L.** [Treatment of retinoblastoma using accelerated protons]. Bull Soc Belge Ophtalmol 1992; 24: 381-85.
18. **D'Hermies, F. Meyer A. Morel X. Lumbroso L. Levy C. Desjardins L. Frau E. Halhal M. Elmaleh C. Berges O. Gauthier J. B. Ferrand R. Delacroix S. Schlienger P. Schwarz L. Habrand J. L. Mazon A. and Renard G.** [Neovascular glaucoma following proton-beam therapy. Case report]. J Fr Ophtalmol 2002; 24: 95-101
19. **Daftari, I. K. Char D. H. Verhey L. J. Castro J. R. Petti P. L. Meecham W. J. Kroll S. and Blakely E. A.** Anterior segment sparing to reduce charged particle radiotherapy complications in uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 997-1010.
20. **Daicker, B. Zografos L. and Muller O.** [Homolateral episcleral metastasis or surgical seeding of a proton-irradiated ciliary body melanoma?]. Klin Monatsbl Augenheilkd 1988; 192: 579-81.
21. **Desjardins, L. Levy C. D'Hermies F. Frau E. Schlienger P. Habrand J. L. Mammar H. Schwartz L. Mazal A. Delacroix S. Nauraye C. Ferrand.** [Initial results of proton therapy in choroidal melanoma at the d'Orsey Center for Proton Therapy; the first 464 cases]. Cancer Radiother 1997; 1 (3): 222-6.
22. **Dithmar, S. Diaz C. E. and Grossniklaus H. E.** Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. Retina 2000; 20: 76-79.
23. **Egan, K. M.** Mortality after diagnosis with indeterminate pigmented lesions of the choroid. Iovs 2001; 42 (4): S68.
24. **Egan, K. M., Ryan, L. M., and Gragoudas, E. S.** Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma: an example of regression on time-dependent covariates. Arch Ophthalmol 1998; 116 (3): 366-70.
25. **Egan, K. M. Gragoudas E. S. Seddon J. M. Glynn R. J. Munzenreider J. E. Goitein M. Verhey L. Urie M. and Koehler A.** The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. Ophthalmology 1989; 96: 1377-82.
26. **Egger, E., Schalenbourg, A., Zografos, L., Bercher, L., Boehringer, T., Chamot, L., and Goitein, G.** Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51 (1): 138-47.
27. **Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Bohringer T, Chamot L, Goitein G.** Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55 (4): 867-80.
28. **Egger, E., Zografos, L., Munkel, G., Bohringer, T., Bercher, L., and Chamot, L.** Results of proton radiotherapy for uveal melanomas. Front Radiat Ther Oncol 1997; 30: 111-22.
29. **Egger, E. and Zografos L.** Proton beam irradiation of uveal melanoma at PSI: latest results. Int Congr Ser 1994; 1077: 145-64.
30. **Federal Social Insurance Office Switzerland.** Request to the Federal Office for Social Insurance for an extension of the existing indication of ocular melanomas to deep seated tumours as an obligation of the Obligatory Health Insurance System. Bern: FSIOS 2003?
31. **Fleurette, F. and Charvet-Protat, S.** [Proton and neutron radiation in cancer treatment: clinical and economic outcomes]. Bull Cancer Radiother 1996; 83 (Suppl): 223s-7s.
32. **Foss, A. J., Lamping, D. L., Schroter, S., and Hungerford, J.** Development and validation of a patient based measure of outcome in ocular melanoma. Br J Ophthalmol 2000; 84 (4): 347-51.

33. **Foss, A. J., Whelehan, I., Hungerford, J. L., Anderson, D. F., Errington, R. D., Kacperek, A., Restori, M., Kongerud, J., and Sheen, M.** Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1997; 81 (9): 748-54.
34. **Foulds, W. S.** Local resection and other conservative therapies for intraocular melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; 6 (III): 62-9.
35. **Fuss, M.** Normal tissue complication probability (NTCP) calculations as a means to compare proton and photon plans and evaluation of clinical appropriateness of calculated values. *International Journal of Cancer* 2000; 90 (6): 351-8.
36. **Fuss, M.** Eye-preserving proton radiation therapy (PRT) for medium and large choroidal melanoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2000; 48 (3 Suppl): 256 Abs.1017.
37. **Fuss, M., Lored, L. N., Blacharski, P. A., Grove, R. I., and Slater, J. D.** Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (4): 1053-9.
38. **Gailloud, C., Zografos, L., Uffer, S., and Egger, E.** [Uveal melanomas and vitreous hemorrhage. Diagnosis and treatment]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1991; 198 (5): 365-70.
39. **Glynn, R. J. Seddon J. M. Gragoudas E. S. Egan K. M. and Hart L. J.** Evaluation of tumor regression and other prognostic factors for early and late metastasis after proton irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989; 96: 1566-73.
40. **Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM.** Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120 (12): 1665-71.
41. **Gragoudas, E. S.** Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999; 106 (8): 1571-8.
42. **Gragoudas, E. S.** 1996 Jules Gonin Lecture of the Retina Research Foundation. Long-term results after proton irradiation of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 265-7.
43. **Gragoudas, E. S.** Proton beam irradiation of uveal melanomas: An alternative of enucleation. In: **Lommatzsch PK, Blodi FC (Eds).** *Intraocular Tumors.* Berlin: Springer. 1983, S.347-54 .
44. **Gragoudas, E. S.** Proton beam therapy of uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1986; 104 (3): 349-51.
45. **Gragoudas, E. S.** The Bragg peak of proton beams for treatment of uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 1980; 20: 123-33.
46. **Gragoudas, E. S., Egan, K. M., Arrigg, P. G., Seddon, J. M., Glynn, R. J., and Munzenrider, J. E.** Cataract extraction after proton beam irradiation for malignant melanoma of the eye. *Arch Ophthalmol* 1992; 110 (4): 475-9.
47. **Gragoudas, E. S., Egan, K. M., Seddon, J. M., Walsh, S. M., and Munzenrider, J. E.** Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1992; 99 (5): 760-6.
48. **Gragoudas, E. S., Lane, A. M., Regan, S., Li, W., Judge, H. E., Munzenrider, J. E., Seddon, J. M., and Egan, K. M.** A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118 (6): 773-8.

49. **Gragoudas, E. S. Egan K. M. Seddon J. M. Glynn R. J. Walsh S. M. Finn S. M. Munzenrider J. E. and Spar.** Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology* 1991; 98: 383-9.
50. **Gragoudas, E. S. Egan K. M. Walsh S. M. Regan S. Munzenrider J. E. and Taratuta V.** Lens changes after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 119 (2): 157-64.
51. **Gragoudas, E. S. Goitein M. Verhey L. Munzenreider J. Suit H. D. and Koehler A.** Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology* 1980; 87: 571-81.
52. **Gragoudas, E. S. Goitein M. Verhey L. Munzenreider J. Urie M. Suit H. and Koehler A.** Proton beam irradiation of uveal melanomas. Results of 5-1/2-year study. *Arch Ophthalmol* 1982; 100 (6): 928-34.
53. **Gragoudas, E. S. Seddon J. M. Egan K. Glynn R. Munzenrider J. Austin-Seymour M. Goitein M. Verhey L. Urie M. and Koehler A.** Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology* 1987; 94: 349-53.
54. **Gragoudas, E. S. Seddon J. M. Egan K. M. Glynn R. J. Goitein M. Munzenrider J. Verhey L. Urie M. and Koehler A.** Metastasis from uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1988; 95: 992-9.
55. **Gragoudas, E. S. Seddon J. M. Egan K. M. Polivogianis L. Hsieh C. C. Goitein M. Verhey L. Munzenrider J. Austin-Seymour M. and Urie M.** Prognostic factors for metastasis following proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology* 1986; 93: 675-80.
56. **Gragoudas, ESSeddon JGoitein MVerhey LMunzenrider JUrie.** Current results of proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology* 1985; 92 (2): 284-91.
57. **Grange, J. D., Duquesne, N., Roubeyrol, F., Branisteanu, D., Sandon, K., Fleury, J., Gerard, J. P., Chauvel, P., Pinzaru, G., Jean-Louis, B., and Bievez, B.** [Double irradiation for macroscopic radioresistance or recurrence of melanomas of the posterior uvea: clinical, ballistic, therapeutic and prognostic aspects. Series of 19 cases among 462 patients]. *J Fr Ophtalmol* 1999; 22 (10): 1054-63.
58. **Grange, J. D. Joshi G. Remini N. Romestaing P. Sentenac I. Sondaz C. Rocher F. P. Bonnet M. and Gerard J. P.** Conservative treatment of uveal melanoma with ruthenium 106 disk (Meeting abstract). *Lyon Chir* 1993; 89: 155.
59. **Guyer, D. R. Mukai S. Egan K. M. Seddon J. M. Walsh S. M. and Gragoudas E. S.** Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1992; 99 (8): 1278-85.
60. **Habrand, J. L., Schlienger, P., Schwartz, L., Pontvert, D., Lenir-Cohen-Solal, C., Helfre, S., Haie, C., Mazal, A., and Cosset, J. M.** Clinical applications of proton therapy. Experiences and ongoing studies. *Radiat Environ Biophys* 1995; 34 (1): 41-4.
61. **Habrand, J. L., Schlienger, P., Schwartz, L., Pontvert, D., Lenir-Cohen-Solal, C., Helfre, S., Mammari, H., Haie-Meder, C., Ferrand, R., and Mazal, A.** Clinical applications of proton therapy. *Bull Cancer Radiother* 1996; 83 (Suppl): 207s-11s.
62. **Haimovici, R. Mukai S. Schachat A. P. Haynie G. D. Thomas M. A. Meredith T. A. and Gragoudas E. S.** Rhegmatogenous retinal detachment in eyes with uveal melanoma. *Retina* 1996; 16: 488-96.
63. **Hungerford, J. L.** Surgical treatment of ocular melanoma. *Melanoma Res* 1993; 3: 305-12.

64. **Hungerford, J. L., Foss, A. J., Whelahan, I., Errington, R. D., Kacperek, A., and Kongerud, J.** Side effects of photon and proton radiotherapy for ocular melanoma. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 30: 287-93.
65. **Jones, B.** Proton beam radiotherapy. *British Journal of Radiology* 2000; 73 (872): 802-5.
66. **Kent, D., Noonan, C. P., and Damato, B. E.** Management of Irish patients with intraocular melanoma referred to Liverpool, England. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76 (5): 584-8.
67. **Keunen, J. E. E.** OOGSPARENDE BEHANDELING VAN HET UVEAMELANOON Eye-preserving treatment of uveal melanoma. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1997; 141 (42): 2005-9.
68. **Kincaid, M. C. Folberg R. Torczynski E. Zakov Z. N. Shore J. W. Liu S. J. Planchard T. A. and Weingeist T. A.** Complications after proton beam therapy for uveal malignant melanoma. A clinical and histopathologic study of five cases. *Ophthalmology* 1988; 95: 982-91.
69. **Krengli, M.** Potentiality of proton beam in radiotherapy. *Physica Medica* 2001; 17 (Suppl 3): 10-2.
70. **Krengli, M.** Review of current protocols for protontherapy in USA. *Tumori* 1998; 84 (2): 209-16.
71. **Kubynina, N. A.** [Technical aspects of proton irradiation of intraocular tumors]. *Med Radiol (Mosk)* 1991; 36 (9): 49-52.
72. **Lawton, A. W.** Proton beam therapy for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989; 96: 138-9.
73. **Lee, V. and Hungerford, J. L.** Proton beam therapy for posterior pole circumscribed choroidal haemangioma. *Eye* 1998;12 (Pt 6):925-8.
74. **Levy, C.** TRAITEMENT DU MELANOME CHOROIDIEN PAR L'IODE 125. UNE ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 291 CAS TRAITES A L'INSTITUT CURIE [Treatment of uveal melanoma by iodine 125. A retrospective study of 291 cases treated at the Institut Curie]. *Ophtalmologie* 1998; 12 (4): 197-200.
75. **Li, W.** Metastatic melanoma death rates by anatomic site after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Archives of Ophthalmology* 2000; 118 (8): 1066-70.
76. **Lumbroso, L. Desjardins L. Levy C. Plancher C. Frau E. D'Hermies F. Schlienger P. Mammar H. Delacroix S. Nauraye C. Ferrand R. Desblancs C. Mazal A. and Asselain B.** Intraocular inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85 (1): 1305-8.
77. **Manschot, W. A. and van Strik R.** [Applications of protons in the treatment of malignant tumors]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140 (5): 275-6.
78. **Margo, C. E. and Pautler S. E.** Granulomatous uveitis after treatment of a choroidal melanoma with proton-beam irradiation. *Retina* 1990; 10: 140-3.
79. **Mazal, A. and Habrand, J. L.** [Proton therapy: the Orsay Center]. *Pathol Biol (Paris)* 1993; 41 (1): 122-5.
80. **Meyer, A., D'hermies, F., Korobelnik, J. F., Morel, X., Elmaleh, C., and Renard, G.** [Ring recurrence of ciliary body melanoma after proton-beam therapy]. *J Fr Ophtalmol* 1997; 20 (9): 697-700.
81. **Meyer, A., Levy, C., Blondel, J., D'hermies, F., Frau, E., Schlienger, P., Mammar, H., Delacroix, S., Nauraye, C., Desblancs, C., Ferrand, R., Mazal, A., Asselain, B., Plancher,**

- C., Habrand, J., and Desjardins, L.** [Optic neuropathy after proton-beam therapy for malignant choroidal melanoma]. *J Fr Ophtalmol* 2000; 23 (6): 543-53.
82. **Muller, R.-P.** Current conservative management strategies for uveal melanoma. *Onkologie* 1998; 21 (5): 364-71.
83. **Munzenrider JE.** Proton therapy with the Harvard cyclotron. *Int Congr Ser* 1994; 1077: 83-100
84. **Munzenrider JE, Austin-Seymour M., Blitzer PJ, Gentry R, Goitein G, Gragoudas ES, Johnston K, Koehler AM, McNulty P, and Moulton G.** Proton therapy at Harvard. *Strahlentherapie* 1985; 161 (12): 756-63.
85. **Munzenrider, J. E.** Proton therapy for uveal melanomas and other eye lesions. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (Suppl 2): 68-73.
86. **Munzenrider, J. E.** Uveal melanomas. Conservation treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15 (2): 389-402.
87. **Munzenrider, J. E. Gragoudas E. S. Seddon J. M. Sisterson J. McNulty P. Birnbaum S. Johnson K. Austin-Seymour M. Slater J. and Goitein M. M.** Conservative treatment of uveal melanoma: probability of eye retention after proton treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (3): 553-8.
88. **Munzenrider, J. E. Verhey L. J. Gragoudas E. S. Seddon J. M. Urie M. Gentry R. Birnbaum S. Ruotolo D. M. Crowell C. and McManus P.** Conservative treatment of uveal melanoma: local recurrence after proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (3): 493-8.
89. **Naeser, P. Blomquist E. Montelius A. and Thoumas K. A.** Proton irradiation of malignant uveal melanoma. A five year follow-up of patients treated in Uppsala, Sweden. *Ups J Med Sci* 1998; 103: 203-11.
90. **Nahum, A. E., Dearnaley, D. P., and Steel, G. G.** Prospects for proton-beam radiotherapy. *Eur J Cancer* 1994; 30A (10): 1577-83.
91. **Nguyen, Q. D. and Foster C. S.** Ciliary body melanoma masquerading as chronic uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6: 253-6.
92. **Orecchia, R., Zurlo, A., Loasses, A., Krengli, M., Tosi, G., Zurrada, S., Zucali, P., and Veronesi, U.** Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. *Eur J Cancer* 1998; 34 (4): 459-68.
93. **Park, S. S. Walsh S. M. and Gragoudas E. S.** Visual-field deficits associated with proton beam irradiation for parapapillary choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1996; 103 (1): 110-6.
94. **Peyman, G. A. and Gremillion C. M.** Eye wall resection in the management of uveal neoplasms. *Jpn J Ophthalmol* 1989; 33: 458-71.
95. **Peyman, G. A. Raichand M. and Green J.** The management of uveal neoplasm with local excision. In: **Lommatzsch PK, Blodi FC (Eds).** *Intraocular Tumors.* Berlin : Akad-Verl. 1983.
96. **Raju, M. R.** Proton radiobiology, radiosurgery and radiotherapy. *Int J Radiat Biol* 1995; 67 (3): 237-59.
97. **Ravozzoni, L., Mosci, C., Polizzi, A., Schenome, M., Soldati, M. R., and Buono, C.** Ultrasonographic follow-up of patients with choroidal melanoma following conservative treatment. *Ophthalmologica* 1998; 212 (Suppl 1): 77-8.

98. **Regan, S. Egan K. M. Hart L. and Gragoudas E. S.** Color Doppler imaging of untreated and irradiated choroidal melanomas. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11 (2): 150-5.
99. **Romani, A., Baldeschi, L., Genovesi-Ebert, F., Gremigni, E., Ragone, M. C., Rizzo, S., and Nardi, M.** Ultrasonographic and angiographic follow-up of primary choroidal malignant melanoma after proton beam irradiation therapy. *Ophthalmologica* 1998; 212 (Suppl 1): 47-9.
100. **Romani, A., Baldeschi, L., Genovesi-Ebert, F., Gremigni, E., Ragone, M. C., Rizzo, S., and Nardi, M.** Ultrasonographic follow-up of primary choroidal malignant melanoma after proton beam irradiation therapy. *Ophthalmologica* 1998; 212 (Suppl 1): 50-2.
101. **Schlienger, P., Habrand, J. L., Schwartz, L., Desjardins, L., D'hermies, F., Frau, E., Mazal, A., Delacroix, S., Nauraye, C., Ferrand, R., and Louis, M.** Preliminary results with one-year minimum follow-up of the first 146 patients with a uveal melanoma treated with protons at CPO (Orsay). *Bull Cancer Radiother* 1996; 83 (Suppl): 212s-4s.
102. **Schuler, A. O. and Bornfeld, N.** [Current therapy aspects of intraocular tumors]. *Ophthalmologie* 2000; 97 (3): 207-22.
103. **Seddon, J. M., Gragoudas, E. S., Egan, K. M., Glynn, R. J., Howard, S., Fante, R. G., and Albert, D. M.** Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1990; 97 (6): 769-77.
104. **Seddon, J. M. Gragoudas E. S. Albert D. M. Hsieh C. C. Polivogianis L. andFriedenberg G. R.** Comparison of survival rates for patients with uveal melanoma after treatment with proton beam irradiation or enucleation. *Am J Ophthalmol* 1985; 99 (3): 282-90.
105. **Seddon, J. M. Gragoudas E. S. Egan K. M. Glynn R. J. Munzenrider J. E. Austin-Seymour M. Goitein M. Verhey L. Urie M. and Koehler A.** Uveal melanomas near the optic disc or fovea. Visual results after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1987; 94 (4): 354-61.
106. **Seddon, J. M. Gragoudas E. S. Polivogianis L. Hsieh C. C. Egan K. M. Goitein M. Verhey L. Munzenrider J. Austin-Seymour M. and Urie M.** Visual outcome after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1986; 93 (5): 666-74.
107. **Suit H, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Blitzer P, and Gragoudas.** Evaluation of the clinical applicability of proton beams in definitive fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8 (12): 2199-2205.
108. **Suit, H. and Urie, M.** Proton beams in radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84 (3): 155-64.
109. **Suit, H. D.** Local control and patient survival. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1992; 23 (3): 653-60.
110. **Suit, H. D., Goitein, M., Munzenrider, J., Verhey, L., Urie, M., Gragoudas, E., Koehler, A., Gottschalk, B., Sisterson, J., Tatsuzaki, H., and .** Increased efficacy of radiation therapy by use of proton beam. *Strahlenther Onkol* 1990; 166 (1): 40-4.
111. **Verhey, L. J. and Munzenrider J. E.** Proton beam therapy. *Ann Rev Biophys Bioeng* 1982; 11: 331-57.
112. **Vidal, J. L.** 'MELANOME 92'. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES MELANOMES UVEAUX EN FRANCE 'Melanoma 92'. An epidemiologic study of uveal melanoma in France. *Journal Francais d'Ophthalmologie* 1995; 18 (8-9): 520-8.
113. **Vitale, V. Scolaro T. Andreucci L. Foppiano F. Porta A. Mosci C. Ravazzoni L. Brassart N. and Chauvel P.** [The proton radiotherapy of melanoma of the uvea. The technic, methodology and first clinical observations]. *Radiol Med (Torino)* 1992; 84: 630-5.

114. **Wachtlin, J., Bechrakis, N. E., Schueler, A. O., Helbig, H., Bornfeld, N., and Foerster, M. H.** Phacoemulsification following treatment of choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238 (12): 942-8.
115. **Weiss, J. S. and Albert D. M.** Intraocular melanoma. In: **DeVita VT (Eds).** *Cancer. Principles and Practice of Oncology.* Philadelphia: Lippincott. 1997.
116. **Wilkes, S. R. Gragoudas E. S. and Char D. H.** Regression patterns of uveal melanomas after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1982; 89 (7): 840-4.
117. **Wilson MW, Hungerford JL, and Fuller.** Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999; 106 (8): 1579-87.
118. **Wright, P. K.** Auditing outcomes after treatment of Scottish patients with uveal melanoma in Liverpool. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh* 1999; 44 (4): 260-4.
119. **Young, L. H. and Gragoudas, E. S.** Macular uveal melanoma treated with proton beam irradiation. 10-year follow-up observation with histopathologic correlation. *Retina* 1994; 14 (1): 43-6.
120. **Zehetmayer, M. and Menapace, R.** Choroidal melanomas near the optic disk or macula. Long-term results after proton beam irradiation: a report of 3 cases. *Ophthalmologica* 1993; 206 (1): 18-23.
121. **Zherbin, EAKonnov BAMEl'nikov LAZargarova OPMiagkov VP.** [Proton therapy: clinico-methodological aspects, treatment results]. *Med Radiol (Mosk)*; 32 (8): 22.
122. **Zografos, L., Bercher, L., Egger, E., Chamot, L., Gailloud, C., Uffer, S., Perret, C., and Markovits, C.** [Treatment of eye tumors by accelerated proton beams. 7 years experience]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200 (5): 431-5.
123. **Zografos, L., Perret, C., Egger, E., Gailloud, C., and Greiner, R.** Proton beam irradiation of uveal melanomas at Paul Scherrer Institute (former SIN). *Strahlenther Onkol* 1990; 166 (1): 114.
124. **Zografos, L. Chamot L. Bercher L. Schalenbourg A. Egger E. and Gailloud C.** [Contribution of ultrasound biomicroscopy to conservative treatment of anterior uveal melanoma]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996; 208: 414-7.
125. **Zografos, L. Gailloud C. Perret C. Uffer S. Raimondi S. Chamot L. Carrel S. and Greiner R.** [Report on the conservative treatment of melanoma of the uvea at the Lausanne University Ophthalmologic Clinic]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988; 192: 572-8.

Anlage 3b: primär ausgeschlossene Literaturstellen

1. **Adams JA, Paiva KL, Munzenrider JE, Miller JW, Gragoudas ES.** Proton beam therapy for age-related macular degeneration: development of a standard plan. *Med Dosim* 1999; 24 (4): 233-8
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine klinische Studie. Lediglich Bericht über Planungsstandardisierung.
2. **Agosteo SCMM.** Secondary neutron and photon dose in proton therapy. *Radiother Oncol*; 48 (3): 305
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant;: Keine klinische Studie.
3. **Ainbinder DJ, Haik BG, Frei,DF, Gupta KL, and Mafee MF.** Gadolinium enhancement: improved MRI detection of retinoblastoma extension into the optic nerve. *Neuroradiology* 1996; 38: 778-781
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine Protonenbestrahlung. Kernspintomographie.
4. **Algvere PV, Seregard S.** Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80 (2): 136-43
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
5. **Allouch H.** [Cyclotrons in cancerology: proton therapy used in uveal melanoma. Synthesis of clinical evaluation and guidelines]. *Presse Med* 2000; 29 (15): 841-4
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine klinische Studie.
6. **Amaldi UA.** [The hadron therapy project]. *Radiol Med (Torino)* 1993; 86 (5): 669-679
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine klinische Studie. Beschreibung einer geplanten Anlage.
7. **Archambeau JO, Mao XW, Yonemoto LT, Slater JD, Friedrichsen E, Teichman S, Preston W, Slater JM.** What is the role of radiation in the treatment of subfoveal membranes: review of radiobiologic, pathologic, and other considerations to initiate a multimodality discussion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (5): 1125-36
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine klinische Studie. Theoretisches Papier zur Begründung einer Studie.
8. **Auer C, Tao T, V, Herbort CP.** Transpupillary thermotherapy for occult subfoveal neovessels in age-related macular degeneration: importance of patient pigmentation for the determination of laser settings. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; 219 (4): 250-3
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
9. **Austin-Seymour M, Munzenrider J, Linggood R, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, Crowell C.** Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (4): 327-30
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine klinische Studie.
10. **Badvie S.** Hepatocellular carcinoma. *Postgraduate Medical Journal* 2000; 76 (891): 4-11
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

11. **Ballin RL.** [A beta ray applicator (106Ru/106Rh) in the treatment of ciliary body melanomas]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1985; 18 (7): 144-146
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine Protonenbestrahlung. Brachytherapie mit Ruthenium.
12. **Balmer A, Munier F, Zografos L.** [New strategies in the management of retinoblastoma]. *J Fr Ophthalmol* 2002; 25 (2): 187-93
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine klinische Studie. Historisches Review.
13. **Bercher LM.** [Familial uveal melanoma]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995; 20 (6): 384-387
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: zurückstellen; Keine Protonenbestrahlung. Keine klinische Therapie-Studie, sondern Daten zu familiären Melanomen.
14. **Berson AM, Finger PT, Sherr DL, Emery.** Radiotherapy for age-related macular degeneration: Preliminary results of a potentially new treatment. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1996; 36 (4): 861-865
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
15. **Bettega D, Calzolari P, Chauvel P, Courdi A, Herault J, Iborra N, Marchesini R, Massariello P, Poli GL, Tallone L.** Radiobiological studies on the 65 MeV therapeutic proton beam at Nice using human tumour cells. *Int J Radiat Biol* 2000; 76 (10): 1297-303
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung; Keine klinische Studie. Radiobiologische Arbeit.
16. **Bhattacharyya N, Thornton AF, Joseph MP, Goodman ML, Amrein PC.** Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and proton radiation. Results in 9 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123 (1): 34-40
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
17. **Bie WS.** Mitochondrial ATP synthase alpha-subunit gene amplified in a retinoblastoma cell line maps to chromosome 18. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14: 63-67
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung; Keine Protonenbestrahlung. Zellbiologie.
18. **Blomquist E, Russell KR, Stenerlow B, Montelius A, Grusell E, Carlsson J.** Relative biological effectiveness of intermediate energy protons. Comparisons with 60Co gamma-radiation using two cell lines. *Radiother Oncol* 1993; 28 (1): 44-51
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung; Keine klinische Studie. Präklinische Studie an Zelllinien.
19. **Boaziz C, Mazon JJ, Morere JF, Breau JL, Israel L.** [Malignant melanoma of the uvea]. *Bull Cancer* 1993; 80 (7): 577-83
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine klinische Studie.
20. **Bode MK, Tikkakoski T, Tuisku S, Kronqvist E, Tuominen H.** Isolated neurosarcooidosis - MR findings and pathologic correlation. *Acta Radiol* 2001; 42 (6): 563-7
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine Protonenbestrahlung. Kernspintomographie.

21. **Bond JB.** Magnetic resonance imaging of choroidal melanoma with and without gadolinium contrast enhancement. *Ophthalmology* 1991; 98 (4): 459-466
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine Protonenbestrahlung. Kernspintomographie.
22. **Bond JB.** Magnetic resonance imaging of orbital lymphangioma with and without gadolinium contrast enhancement. *Ophthalmology* 1992; 99 (8): 1318-1324
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine Protonenbestrahlung. Kernspintomographie.
23. **Bonnett DE.** The 62 MeV proton beam for the treatment of ocular melanoma at Clatterbridge. *Br J Radiol* 1993; 66 (790): 907-914
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine klinische Studie. Beschreibung einer neuerichteten Anlage.
24. **Briggs MC.** Precision low-dose proton beam radiotherapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: 12 Month results of a randomised controlled study. *IOVS* 2001; 42(4):
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet; Klinische Daten zur subfovealen choroidalen Neovaskularisation. In anderem Zusammenhang relevant.
25. **Brilliant MH.** The mouse p (pink-eyed dilution) and human P genes, oculocutaneous albinism type 2 (OCA2), and melanosomal pH. *Pigment Cell Research* 2001; 14 (2): 86-93
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine Protonenbestrahlung. Studien zum Albinismus.
26. **Brown E, Hug EB, Weber AL.** Chondrosarcoma of the skull base. *Neuroimaging Clinics of North America* 1994; 4 (3): 529-541
Ausschlußgrund: Chordoma/Chondrosarcoma einschließen; Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
27. **Budunova IVa.** Cell culture assays for chemicals with tumor-promoting or tumor-inhibiting activity based on the modulation of intercellular communication. *Cell Biol Toxicol* 1994; 10: 71-116
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung; Keine Protonenbestrahlung
28. **Chang PYB.** Particle irradiation induces FGF2 expression in normal human lens cells. *Radiation Research* 2000; 154 (5): 477-484
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung; Keine klinische Studie. Zellbiologie zu Nebenwirkungen der Bestrahlung.
29. **Chauvel P.** Treatment planning with heavy ions. *Radiat Environ Biophys* 1995; 34 (1): 49-53
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine Protonenbestrahlung. Keine klinische Studie. Schwerionen.
30. **Chimowitz MI, Little JR, Awad IA, Sila CA, Kosmorsky G, Furlan AJ.** Intracranial hypertension associated with unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Ann Neurol* 1990; 27 (5): 474-9
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Keine Protonenbestrahlung.

31. **Chiquet C, Grange JD, Ayzac L, Chauvel P, Patricot LM, Devouassoux-Shisheboran M.** Effects of proton beam irradiation on uveal melanomas: a comparative study of Ki-67 expression in irradiated versus non-irradiated melanomas. *Br J Ophthalmol* 2000; 84 (1): 98-102
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung; Histopathologische Studie an enukleierten Augen.
32. **Ciulla TA, Harris A, Kagemann L, Danis RP, Maturi R, McNulty L, Pratt LM, Xiao M, Criswell MH, Weinberger D.** Transpupillary thermotherapy for subfoveal occult choroidal neovascularization: effect on ocular perfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42 (13): 3337-40
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
33. **Ciulla TA.** Uveal lymphoid neoplasia: a clinical-pathologic correlation and review of the early form. *Surv Ophthalmol* 1997; 41: 467-476
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; Einzelfall-Bericht, kein Melanom.
34. **Courdi A, Brassart N, Herault J, Chauvel P.** The depth-dependent radiation response of human melanoma cells exposed to 65 MeV protons. *Br J Radiol* 1994; 67 (800): 800-4
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung; Keine klinische Studie. Zellbiologische Studie.
35. **Creutzig U.** Secondary acute myeloid leukemia following primary malignancies in childhood. *Blood* 2000; 96 (11 Part 1):
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
36. **Cucinotta FA.** Space radiation and cataracts in astronauts. *Radiat Res* 2001; 156 (5 Pt 1): 460-466
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
37. **Daftari I, Barash D, Lin S, O'Brien J.** Use of high-frequency ultrasound imaging to improve delineation of anterior uveal melanoma for proton irradiation. *Phys Med Biol* 2001; 46 (2): 579-90
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
38. **Damato B, Groenewald C, McGalliard J, Wong D.** Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 (3): 213-8
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
39. **De Potter PvWCzL.** In vivo phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy of human uveal melanomas and other intraocular tumors. *Am J Ophthalmol* 1991; 11 (1): 276-288
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
40. **Debus J, Jackel O, Kraft G, Wannenmacher M.** Is there a role for heavy ion beam therapy? *Recent Results Cancer Res* 1998; 150: 170-82
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
41. **Desjardins L.** [Proton therapy of uveal melanomas. Interview by H. Allouch.]. *Presse Med* 2000; 29 (15): 842-4
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

42. **Desjardins L, Maudet JM, Banchereau A, Pierre-Kahn A, Habrand JL, Putterman M.** [Eye manifestations and treatment of brain chordoma. Apropos of a case]. J Fr Ophtalmol 1992; 15 (6-7): 423-9
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
43. **Devouassoux SB.** [Histopathologic study of melanoma of the choroid after proton therapy]. Ann Pathol 1997; 17(3): 187-192
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
44. **Dillon J, Gaillard ER, Bilski P, Chignell CF, Reszka KJ.** The photochemistry of the retinoids as studied by steady-state and pulsed methods. Photochem Photobiol 1996; 63 (5): 680-5
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
45. **Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Walsh SM.** Smoking and the risk of early metastases from uveal melanoma. Ophthalmology 1992; 99 (4): 537-41
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
46. **Egan KM, Quinn JL, Gragoudas ES.** Childbearing history associated with improved survival in choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 1999; 117 (7): 939-42
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
47. **Egan KM, Walsh SM, Seddon JM, Gragoudas ES.** An evaluation of the influence of reproductive factors on the risk of metastases from uveal melanoma. Ophthalmology 1993; 100 (8): 1160-5; discussion 1166
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
48. **Ferry AP.** Pathologic examination of ciliary body melanoma treated with proton beam irradiation. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1849-1853
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
49. **Fiebiger WS.** Does pantoprazole alleviate mouth dryness in patients with Sjogren's syndrome? Rheumatology 2001; 40 (1): 2001
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
50. **Flaxel CJ, Friedrichsen EJ, Smith JO, Oeinck SC, Blacharski PA, Garcia CA, Chu HH.** Proton beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. Eye 2000; 14 (Pt 2): 155-64
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
51. **Foxall PJ, Singer JM, Hartley JM, Neild GH, Lapsley M, Nicholson JK, Souhami RL.** Urinary proton magnetic resonance studies of early ifosfamide-induced nephrotoxicity and encephalopathy. Clin Cancer Res 1997; 3 (9): 1507-18
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
52. **Frau EG-CNLML-FMaOH.** [Hemangioma of the choroid with extra-scleral extension]. J Fr Ophtalmol 1999; 22 (8): 872-875
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet

53. **Gibbs FA.** A device permitting precision x-irradiation of the macula with a conventional medical linear accelerator. *Front Radiat Ther Oncol* 2001; 35: 94-106
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
54. **Godbout RB.** Amplification of the gene encoding the alpha-subunit of the mitochondrial ATP synthase complex in a human retinoblastoma cell line. *Gene* 1993; 12 (3): 195-201
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
55. **Goitein MM.** Planning proton therapy of the eye. *Med Phys* 1983; 10(3): 275-283
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
56. **Gragoudas ES.** The time course of irradiation changes in proton beam-treated uveal melanomas. *Ophthalmology* 1993; 100: 1555-1559
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
57. **Grange JD.** [What to think of "adjuvant" or "neoadjuvant" thermotherapy in the treatment of uveal melanomas?]. *J Fr Ophtalmol* 2001; 24 (2): 191-8
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
58. **Habrand JL, Desjardins L, Mammar H, Mazal A.** [Protontherapy. Clinical features]. *Bull Cancer Radiother* 1996; 83 (4): 247-53
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen
59. **Hannouche D, Frau E, Desjardins L, Cassoux N, Habrand JL, Offret H.** Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serious retinal detachment. *Ophthalmology* 1997; 104 (11): 1780-4
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
60. **Hardy KA, Leavitt DD.** Experimental simulation of proton space radiation environments: a dosimetric perspective. *Adv Space Res* 1994; 14 (10): 959-67
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
61. **Holz FG.** Inhibition of ATP-consuming pump activity and pH increment in human RPE lysosomes by a major lipofuscin fluorophore (A2E). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(4): 1000-1006
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
62. **Hug EB, Fitzek MM, Liebsch NJ, Munzenrider JE.** Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial skeleton: results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (3): 467-76
Ausschlußgrund: Chordoma/Chondrosarcoma eingeschlossen; Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
63. **Inafuku T, Sakai F, Sakamoto T, Iizuka T, Kanda T.** [Visual hallucination in the hemianopic field caused by dural arteriovenous malformation]. *Rinsho Shinkeigaku* 1994; 34 (5): 484-8
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant; AVM ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
64. **Kacperek A.** Macular degeneration treatment at clatterbridge centre for oncology: Treatment and preliminary results. *Physica Medica / 17/SUPPL.3 (7-9) /2001/*

- Ausschlußgrund:** Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen, anderes Indikationsgebiet: Makula
65. **Kolodny NH.** Proton and sodium 23 magnetic resonance imaging of human ocular tissues. A model study. Arch Ophthalmol 1987; 105: 1532-1536
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
66. **Konnov BA, Lebedeva NA, Pushkareva TV.** [Results of proton therapy in the treatment of pituitary prolactin-secreting adenomas]. Vestn Rentgenol Radiol 1993; 5: 46-9
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
67. **Lawton GP, Modlin IM.** Recent advances in the localization and surgical management of duodenal gastrinomas. Curr Opin Gen Surg 1994; 131-7
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
68. **Levin LA.** Endothelial cell loss in irradiated optic nerves. Ophthalmology 2000; 107: 370-374
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
69. **Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT, Lawrence JH, Tobias CA.** Heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland: clinical results of 840 patients. Stereotact Funct Neurosurg 1991; 57 (1-2): 22-35
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
70. **Liszauer AD, Brownstein S, Corriveau C, Deschenes J.** A clinicopathological study of seven globes enucleated after primary radiation therapy for malignant melanoma of the choroid or ciliary body. Can J Ophthalmol 1990; 25 (7): 340-4
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
71. **Lommatzsch A, Wessing A.** [Retinal angiomatosis. Long-term follow-up]. Ophthalmologie 1996; 93 (2): 158-62
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
72. **Mader I.** Proton MR spectroscopy reveals lactate in infantile neuroaxonal dystrophy (INAD). Neuropediatrics 2001; 32 (2): 97-100
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
73. **Mafee MF.** Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. Ophthalmology 1989; 96: 965-975
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
74. **Mafee MF.** MRI and in vivo proton spectroscopy of the lesions of the globe. Semin Ultrasound CT MR 1988; 9: 428-442
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
75. **Matteucci E.** Erythrocyte proton and electron paths in type 1 diabetes mellitus; Meeting Poster. Diabetes Research & Clinical Practice 2000; 50 (Suppl.1):
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

76. **Mazal A, Schwartz L, Lacroix F, Mammari H, Delacroix S, Ferrand R, Nauraye C, Desjardins L, Schlienger P, D'hermies F, Frau E, Habrand JL, Rosenwald JC.** A preliminary comparative treatment planning study for radiotherapy of age-related maculopathy. *Radiother Oncol* 1998; 47 (1): 91-8
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
77. **Mazal AD.** [Protontherapy: physical and technical basis]. *Bull Cancer Radiother* 1996; 83: 230-246
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
78. **Mcderby MJ.** Modelling concepts of proton eye radiotherapy. *Physiol Meas* 2001; 22 (3): 611-23
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
79. **Mihara F, Gupta KL, Righi AM.** Non-T1-weighted spin-echo MR imaging with contrast material: experimental and preliminary clinical assessment. *Radiat Med* 1994; 12 (5): 209-12
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
80. **Mills KI.** Inhibition of mitochondrial function in HL60 cells is associated with an increased apoptosis and expression of CD14. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 26 (3): 294-300
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
81. **Miralbell R, Cella L, Weber D, Lomax A.** Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors: intensity-modulated X-ray beams vs. intensity-modulated proton beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (4): 1111-9
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
82. **Miralbell R, Crowell C, Suit HD.** Potential improvement of three dimension treatment planning and proton therapy in the outcome of maxillary sinus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (2): 305-10
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
83. **Miralbell R, Lomax A, Bortfeld T, Rouzaud M, Carrie C.** Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: reduction of the supratentorial target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (3): 477-84
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
84. **Moerike K.** CYP2C19 genotype and proton pump inhibitor associated visual disturbance. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2001; 363 (4 Suppl):
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
85. **Okumura T, Tsuji H, Tsujii H.** [Proton radiotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993; 20 (14): 2149-55
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen
86. **Paganetti H.** Calculation of the spatial variation of relative biological effectiveness in a therapeutic proton field for eye treatment. *Phys Med Biol* 1998; 43 (8): 2147-57
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant

87. **Palmer JD, Gragoudas ES.** Advances in treatment of retinal angiomas. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37 (4): 159-70
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
88. **Pfeiffer K, Bendl R.** Real-time dose calculation and visualization for the proton therapy of ocular tumours. *Phys Med Biol* 2001; 46 (3): 671-86
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
89. **Pignol JP.** [Radiotherapy of ocular melanoma: physical and radiobiological bases, current techniques and future prospects]. *Bull Cancer Radiother* 1994; 81 (2): 127-142
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
90. **Polivogianis LS.** Comparison of transillumination and histologic slide measurements of tumor diameter in uveal melanoma. *Ophthalmology* 1988; 95: 1576-1582
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
91. **Pontvert D.** [Value of proton therapy in tumors other than melanomas of the eye and sarcomas of the base of the skull]. *Pathol Biol (Paris)* 1993; 41(1): 118
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
92. **Quetin P.** TRAITEMENT CONSERVATEUR DES MELANOMES CHOROIDIENS PAR CURIETHERAPIE PAR L'IODE 125, TECHNIQUE ET ANALYSE PRELIMINAIRE D'UNE SERIE DE 78 PATIENTS Use of iodine-125 brachytherapy in treatment of choroidal melanomas, technic and preliminary analysis of 78 patients. *Cancer/Radiotherapie* 2001; 5 (6): 737-742
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
93. **Regan S, Judge HE, Gragoudas ES, Egan KM.** Iris color as a prognostic factor in ocular melanoma. *Archives of Ophthalmology* 1999; 117 (6): 811-814
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
94. **Restrepo DK.** pH homeostasis in promyelocytic leukemic HL60 cells. *J Gen Physiol* 1988; 92: 489-507
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
95. **Rumen F.** LE SYNDROME DE STURGE-WEBER: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES HEMANGIOMES CHOROIDIENS Sturge-Weber syndrome: Medical management of choroidal hemangiomas. *Journal Francais d'Ophthalmologie* 2002; 25 (4): 399-403
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
96. **Salvadori RP.** Proton-therapy, present status. *Panminerva Med* 1993; 35(2): 117-119
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: veraltet
97. **Santoni R.** Radiation therapy of ocular melanoma: Pre-clinical experience. *Physica Medica* 2001; 17 (Suppl 3): 13-16
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven
ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung

98. **Saornil MA, Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Walsh SM, Albert DM.** Histopathology of proton beam-irradiated vs enucleated uveal melanomas. Arch Ophthalmol 1992; 110 (8): 1112-8
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
99. **Saornil MA, Fisher MR, Campbell RJ, Robertson DM, Earle JD, Eagle RC, Jr., Shields JA, Shields CL, Chandra SR, Albert DM.** Histopathologic study of eyes after iodine I 125 episcleral plaque irradiation for uveal melanoma. Arch Ophthalmol 1997; 115 (11): 1395-400
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
100. **Saunders WM.** Precision, high dose radiotherapy: helium ion treatment of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 227-233
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
101. **Schneider JF, Boltshauser E, Neuhaus TJ, Rauscher C, Martin E.** MRI and proton spectroscopy in Lowe syndrome. Neuropediatrics 2001; 32 (1): 45-8
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
102. **Schwartz LH, Mazal A, Delacroix S, Schlienger P, Le Nir C, Habrand JL.** [Proton therapy, the future of radiotherapy?]. Presse Med 1993; 22 (27): 1253-5
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: veraltet
103. **Seddon JM.** Ciliary body and choroidal melanomas treated by proton beam irradiation. Histopathologic study of eyes. Arch Ophthalmol 1983; 101: 1402-1408
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
104. **Serafini Sandra Steury Keith Richards Todd.** Comparison of fMRI and PEPSI during language processing in children. Magnetic Resonance in Medicine 2001; 45 (2): 217-225
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
105. **Simonsen LC.** Temporal analysis of the October 1989 proton flare using computerized anatomical models. Radiat Res 1993; 133 (1): 1-11
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
106. **Smith A.** The Northeast Proton Therapy center at Massachusetts General Hospital. Journal of Brachytherapy International 1997; 13 (1): 137-139
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant, Beschreibung der Anlage
107. **Smith AR.** The potential for proton therapy to improve clinical outcomes: Comparisons of proton and x-ray treatment plans for the purpose of tumor dose escalation and/or reduction of treatment-related morbidity (Abstract). International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2000; 48 (3 Suppl): 338 Abs.2150
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
108. **Smith EV, Kolodny NH, Gragoudas ES, Egan KM, Finn S, D'Amico DJ, Seddon JM.** An NMR blood test for uveal melanoma? Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31 (5): 993-7
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant, NMR
109. **Smith EV.** Magnetic resonance imaging: an emerging technique for the diagnosis of ocular disorders. Int Ophthalmol 1990; 14: 119-124

- Ausschlußgrund:** Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
110. **Sterling KM, Stollman A, Sacher M, Som PM.** Ossifying fibroma of sphenoid bone with coexistent mucocele: CT and MRI. J Comput Assist Tomogr 1993; 17 (3): 492-4
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
111. **Svitra PP, Budenz D, Albert DM, Koehler AM, Gragoudas E.** Proton beam irradiation for treatment of experimental human retinoblastoma. Eur J Ophthalmol 1991; 1 (2): 57-62
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
112. **Thuente DD.** A randomized sham-controlled trial of proton irradiation for exudative age-related macular degeneration. Iovs 2001; 42 (4):
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
113. **Thuomas KA, Naeser P.** Long-term follow-up of proton irradiated malignant melanoma by glucose-fructose enhanced magnetic resonance imaging. Acta Ophthalmol Scand 1997; 75 (1): 17-21
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
114. **Troja SO, Egger E, Francescon P, Gueli AM, Kacperek A, Coco M, Musmeci R, Pedalino A.** 2D and 3D dose distribution determination in proton beam radiotherapy with GafChromic film detectors. Technol Health Care 2000; 8 (2): 155-64
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
115. **Wambersie A.** Is there any future for high-LET radiation? Strahlenther Onkol 1989; 165: 348-356
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
116. **Zhan Y, Engel M, Kujat C, Backens M, Kubale R, Kramann B.** [Proton spin tomography of the orbit in post-traumatic motility disorders]. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1995; 163 (2): 127-33
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: thematisch nicht relevant
117. **Zinn KM.** Proton-beam irradiated epithelioid cell melanoma of the ciliary body. Ophthalmology 1981; 88: 1315-1321
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: Tierstudien / Grundlagenforschung
118. **Zografos L, Egger E, Bercher L, Chamot L, Munkel G.** Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. Am J Ophthalmol 1998; 126 (2): 261-8
Ausschlußgrund: Hirn und Rückenmark ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet; Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
119. **Zografos L, Uffer S, Bercher L, Gailloud C.** [Combined surgery, cryocoagulation and radiotherapy for treatment of melanoma of the conjunctiva]. Klin Monatsbl Augenheilkd 1994; 204 (5): 385-90
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet

120. **Zografos LU.** [Melanoma of the conjunctiva and its treatment]. Klin Monatsbl Augenheilkd 1990; 196 (5): 285-289
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet

121. **Zur C.** PROTONTHERAPIE DES NEOVAISSEAU OCCULTES DANS LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE Proton therapy of occult neovascularization in age-related macular degeneration. Journal Francais d'Ophtalmologie 2001; 24 (9): 949-954
Ausschlußgrund: Uvea-Melanom, Retinoblastom und Melanom der Iris/Konjunktiven ausgeschlossen: gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet

5.4 Anlage 4: Methodisch-biometrische Einzelauswertung der Primärliteratur

1	Quelle	EMMANUEL EGGER,PH.D.,* LEONIDAS ZOGRAFOS, M.D.,† ANN SCHALENBOURG, M.D.,† DONATA BEATI, M.D.,† TERENCE B'OHNINGER,PH.D.,* LINE CHAMOT, M.D.,† AND GUDRUN GOITEIN, M.D.* EYE RETENTION AFTER PROTON BEAM RADIOTHERAPY FOR UVEAL MELANOMA Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 55 (4), pp. 867– 880, 2003
2	Studientyp betitelt als	Prospektive, nicht vergleichende, interventionelle, konsekutive Fallserie („prospective, noncomparative, interventional, consecutive case series“)
3	Studientyp nach Durchsicht	<input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichs-gruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input checked="" type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus	<input type="checkbox"/> I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) <input type="checkbox"/> IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien <input type="checkbox"/> IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe <input type="checkbox"/> IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen <input checked="" type="checkbox"/> III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Bezugsrahmen	Bericht der Augenklinik Lausanne über dort behandelte Patienten
6	Indikation	Uveamelanom
7	Fragestellung / Zielsetzung	1. Analyse der Langzeitergebnisse hinsichtlich Augenerhalt nach konservativer Behandlung von Uveamelanomen mittels Protonenbestrahlung 2. Analyse der Gründe für sekundär notwendige Eukleationen nach konservativem Behandlungsversuch
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Große Tumore als Alternative zur Eukleation Bei kleinen Tumoren in Nähe der oder Kontakt mit Makula oder Sehnervenpapille als Alternative zur Brachytherapie

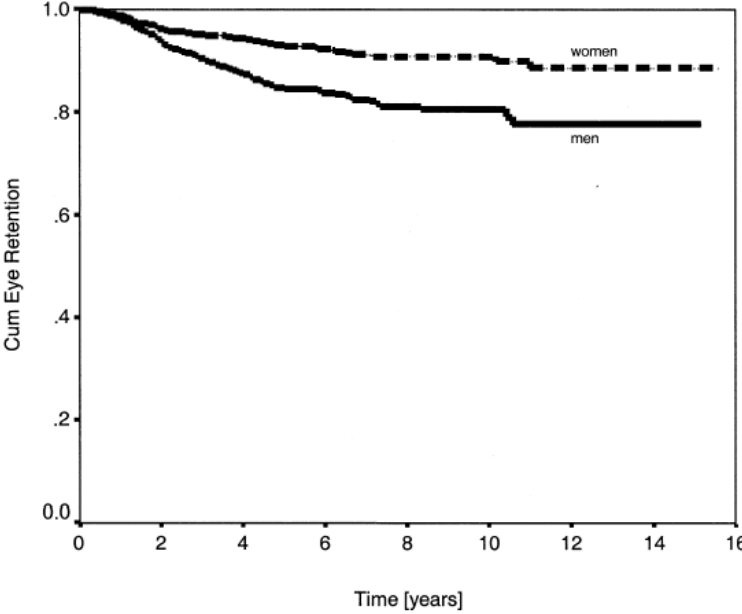
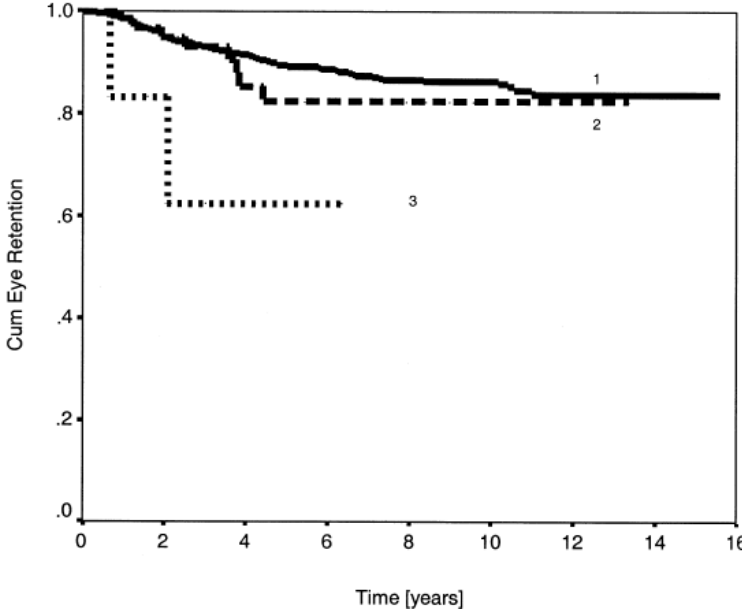
9	Prüfintervention	Überwiegend (96,2%) Protonenbestrahlung 54,5 Gy = 60 CGE in 4 Fraktionen an 4 konsekutiven Tagen. Lateraler Sicherheitsabstand 1,5 mm, proximaler und distaler Sicherheitsabstand 2,5 mm, definiert als 90%-Isodose. Bei großen flachen Melanomen, Ziliarkörperbeteiligung oder bei nicht einsehbarem Fundus Vergrößerung des Sicherheitsabstandes. Spezielle Planung zur Schonung des Sehnerven bei Beteiligung der Sehnervpapille.																																																																								
Table 5. Treatment-related parameters																																																																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1984–1987</th> <th style="text-align: center;">1988–1993</th> <th style="text-align: center;">1994–1999</th> <th style="text-align: center;">Total number of eyes</th> <th style="text-align: center;">% of eyes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of eyes treated</td> <td style="text-align: center;">323</td> <td style="text-align: center;">1122</td> <td style="text-align: center;">1203</td> <td style="text-align: center;">2648</td> <td style="text-align: center;">100</td> </tr> <tr> <td>Applied dose: 40–53 Gy protons</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">14</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">22</td> <td style="text-align: center;">0.8</td> </tr> <tr> <td>Applied dose: 54.5 Gy protons</td> <td style="text-align: center;">265</td> <td style="text-align: center;">1081</td> <td style="text-align: center;">1201</td> <td style="text-align: center;">2547</td> <td style="text-align: center;">96.2</td> </tr> <tr> <td>Applied dose: 57.3 Gy protons</td> <td style="text-align: center;">27</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">28</td> <td style="text-align: center;">1.1</td> </tr> <tr> <td>Applied dose: 59.1 Gy protons</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">0.4</td> </tr> <tr> <td>Applied dose: 63.6 Gy protons</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">27</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">41</td> <td style="text-align: center;">1.5</td> </tr> <tr> <td>Standard safety margin</td> <td style="text-align: center;">272</td> <td style="text-align: center;">981</td> <td style="text-align: center;">996</td> <td style="text-align: center;">2249</td> <td style="text-align: center;">84.9</td> </tr> <tr> <td>Reduced safety margin</td> <td style="text-align: center;">31</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">35</td> <td style="text-align: center;">1.3</td> </tr> <tr> <td>Increased safety margin</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">91</td> <td style="text-align: center;">138</td> <td style="text-align: center;">249</td> <td style="text-align: center;">9.4</td> </tr> <tr> <td>Increased margin only in the ciliary body</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">46</td> <td style="text-align: center;">69</td> <td style="text-align: center;">115</td> <td style="text-align: center;">4.3</td> </tr> <tr> <td>Use of wedges</td> <td style="text-align: center;">13</td> <td style="text-align: center;">290</td> <td style="text-align: center;">147</td> <td style="text-align: center;">450</td> <td style="text-align: center;">17.0</td> </tr> </tbody> </table>				1984–1987	1988–1993	1994–1999	Total number of eyes	% of eyes	Number of eyes treated	323	1122	1203	2648	100	Applied dose: 40–53 Gy protons	8	14	0	22	0.8	Applied dose: 54.5 Gy protons	265	1081	1201	2547	96.2	Applied dose: 57.3 Gy protons	27	0	1	28	1.1	Applied dose: 59.1 Gy protons	10	0	0	10	0.4	Applied dose: 63.6 Gy protons	13	27	1	41	1.5	Standard safety margin	272	981	996	2249	84.9	Reduced safety margin	31	4	0	35	1.3	Increased safety margin	20	91	138	249	9.4	Increased margin only in the ciliary body	0	46	69	115	4.3	Use of wedges	13	290	147	450	17.0
	1984–1987	1988–1993	1994–1999	Total number of eyes	% of eyes																																																																					
Number of eyes treated	323	1122	1203	2648	100																																																																					
Applied dose: 40–53 Gy protons	8	14	0	22	0.8																																																																					
Applied dose: 54.5 Gy protons	265	1081	1201	2547	96.2																																																																					
Applied dose: 57.3 Gy protons	27	0	1	28	1.1																																																																					
Applied dose: 59.1 Gy protons	10	0	0	10	0.4																																																																					
Applied dose: 63.6 Gy protons	13	27	1	41	1.5																																																																					
Standard safety margin	272	981	996	2249	84.9																																																																					
Reduced safety margin	31	4	0	35	1.3																																																																					
Increased safety margin	20	91	138	249	9.4																																																																					
Increased margin only in the ciliary body	0	46	69	115	4.3																																																																					
Use of wedges	13	290	147	450	17.0																																																																					
10	Vergleichs-intervention	keine																																																																								
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine																																																																								
12	Studiendesign	prospektive Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe (prospektive Fallserie)																																																																								
13	Zahl der Zentren	eines																																																																								
14	Randomisierung	keine																																																																								
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt																																																																								
16	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung <input type="checkbox"/> Patienten verblindet <input type="checkbox"/> Behandler verblindet <input type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet																																																																								
17	Beobachtungsdauer	Behandlung 3/1984 – 12/1999 Auswertung follow-up bis einschl. Februar 2001 Beobachtungsdauer: 0 bis 187 Monate (Mittel 53,2 Monate, Median 44 Monate)																																																																								
18/ 19	Primäre Zielkriterien/ Sekundäre Zielkriterien	Aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns entfällt die Angabe primärer und sekundärer Zielkriterien. <ol style="list-style-type: none"> 1. Rate des Augenerhaltes 2. Gründe einer sekundär notwendigen Enukleation 3. Überleben 																																																																								
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns entfällt die Angabe einer Zielpatientenzahl.																																																																								

21	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p style="text-align: center;">Demographische Daten</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Patientenzahl</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Prozent der Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Männlich</td> <td style="text-align: center;">1284</td> <td style="text-align: center;">48.5</td> </tr> <tr> <td> Weiblich*</td> <td style="text-align: center;">1361</td> <td style="text-align: center;">51.5</td> </tr> <tr> <td>Alter (Jahre)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <20</td> <td style="text-align: center;">26</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> </tr> <tr> <td> 21–30</td> <td style="text-align: center;">143</td> <td style="text-align: center;">5.4</td> </tr> <tr> <td> 31–40</td> <td style="text-align: center;">289</td> <td style="text-align: center;">10.9</td> </tr> <tr> <td> 41–50</td> <td style="text-align: center;">516</td> <td style="text-align: center;">19.5</td> </tr> <tr> <td> 51–60</td> <td style="text-align: center;">692</td> <td style="text-align: center;">26.2</td> </tr> <tr> <td> 61–70</td> <td style="text-align: center;">656</td> <td style="text-align: center;">24.8</td> </tr> <tr> <td> 71–80</td> <td style="text-align: center;">277</td> <td style="text-align: center;">10.5</td> </tr> <tr> <td> >80</td> <td style="text-align: center;">46</td> <td style="text-align: center;">1.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Drei Frauen (Alter 29, 52 und 70 Jahre) hatten beidseitige Tumore und wurden an beiden Augen mittels Protonentherapie behandelt.</p> <p>Lost to follow-up: 219 / 2.645 Patienten Davon 140 mehr als 1.000 km entfernt lebend. Verfügbare Daten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 ohne jede weitere Information • 1-Jahres-Daten n = 36 • 2-Jahres-Daten n = 39 • 5-Jahres-Daten n = 60 <p>Diese Patienten wurden mit dem Datum der letzten Untersuchung zensiert. 434 Patienten starben und wurden mit dem Todesdatum zensiert. Endpunkt-Event war Enukleation.</p>		Patientenzahl	Prozent der Patienten	Geschlecht			Männlich	1284	48.5	Weiblich*	1361	51.5	Alter (Jahre)			<20	26	1.0	21–30	143	5.4	31–40	289	10.9	41–50	516	19.5	51–60	692	26.2	61–70	656	24.8	71–80	277	10.5	>80	46	1.7
	Patientenzahl	Prozent der Patienten																																							
Geschlecht																																									
Männlich	1284	48.5																																							
Weiblich*	1361	51.5																																							
Alter (Jahre)																																									
<20	26	1.0																																							
21–30	143	5.4																																							
31–40	289	10.9																																							
41–50	516	19.5																																							
51–60	692	26.2																																							
61–70	656	24.8																																							
71–80	277	10.5																																							
>80	46	1.7																																							
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	entfällt																																							
23	Ergebnisse																																								

23.1. Ophtalmologische Parameter	Zahl der Augen % der Augen																																																
	Augeninnendruck																																																
	<21 mm Hg	2569 97.0																																															
	21–35 mm Hg	73 2.8																																															
	>35 mm Hg	6 0.2																																															
	Glaukom in der Vorgeschichte																																																
	Nein	2614 98.7																																															
	Ja	34 1.3																																															
	Irgendeine Linsentrübung																																																
	Nein	2145 81.0																																															
	Ja	503 19.0																																															
	Vorhandensein jedweder Blutung																																																
	Nein	2333 88.1																																															
	Ja	315 11.9																																															
	Ausmaß der Netzhautablösung																																																
	Absent	775 29.3																																															
	>1 Viertel	683 25.7																																															
	1 Viertel	497 18.8																																															
	2 Viertel	615 23.2																																															
	3 Viertel	73 2.8																																															
	Total	5 0.2																																															
	Oculare Melanocytose																																																
	Nein	2555 96.5																																															
	Ja	87 3.3																																															
	No indication	6 0.2																																															
	Fundus																																																
	Einsehbar	2616 98.8																																															
	Nicht einsehbar	32 1.2																																															
23.2. Sehschärfe der behandelten Augen	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>NLP</td><td>2</td><td>0.1%</td></tr> <tr><td><0.1</td><td>317</td><td>11.9%</td></tr> <tr><td>0.1</td><td>86</td><td>3.2%</td></tr> <tr><td>0.15</td><td>20</td><td>0.7%</td></tr> <tr><td>0.2</td><td>91</td><td>3.4%</td></tr> <tr><td>0.3</td><td>110</td><td>4.2%</td></tr> <tr><td>0.4</td><td>117</td><td>4.4%</td></tr> <tr><td>0.5</td><td>107</td><td>4.0%</td></tr> <tr><td>0.6</td><td>94</td><td>3.5%</td></tr> <tr><td>0.7</td><td>105</td><td>4.0%</td></tr> <tr><td>0.8</td><td>133</td><td>5.0%</td></tr> <tr><td>0.9</td><td>136</td><td>5.1%</td></tr> <tr><td>1.0</td><td>774</td><td>29.2%</td></tr> <tr><td>1.25</td><td>320</td><td>12.1%</td></tr> <tr><td>1.5</td><td>235</td><td>8.9%</td></tr> </tbody> </table> <p>NLP = Keine Lichtwahrnehmung</p>		n	%	NLP	2	0.1%	<0.1	317	11.9%	0.1	86	3.2%	0.15	20	0.7%	0.2	91	3.4%	0.3	110	4.2%	0.4	117	4.4%	0.5	107	4.0%	0.6	94	3.5%	0.7	105	4.0%	0.8	133	5.0%	0.9	136	5.1%	1.0	774	29.2%	1.25	320	12.1%	1.5	235	8.9%
	n	%																																															
NLP	2	0.1%																																															
<0.1	317	11.9%																																															
0.1	86	3.2%																																															
0.15	20	0.7%																																															
0.2	91	3.4%																																															
0.3	110	4.2%																																															
0.4	117	4.4%																																															
0.5	107	4.0%																																															
0.6	94	3.5%																																															
0.7	105	4.0%																																															
0.8	133	5.0%																																															
0.9	136	5.1%																																															
1.0	774	29.2%																																															
1.25	320	12.1%																																															
1.5	235	8.9%																																															
23.3. Tumorstadien des Augenerhaltes als Funktion der Tumorgröße und der Behandlungsperiode	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zahl</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tumorgröße*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>135</td> <td>5.1</td> </tr> <tr> <td>M</td> <td>1127</td> <td>42.6</td> </tr> <tr> <td>L</td> <td>1386</td> <td>52.3</td> </tr> <tr> <td>Extrasklerale Ausdehnung</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vorhanden</td> <td>38</td> <td>124</td> </tr> <tr> <td>4.7</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anteriore Tumorgrenze</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Iris</td> <td>105</td> <td>3.9</td> </tr> <tr> <td>Ziliarkörper</td> <td>734</td> <td>27.7</td> </tr> <tr> <td>Anteriore Choroidea</td> <td>735</td> <td>27.7</td> </tr> <tr> <td>Posteriore Choroidea</td> <td>1074</td> <td>40.6</td> </tr> </tbody> </table>		Zahl	%	Tumorgröße*			S	135	5.1	M	1127	42.6	L	1386	52.3	Extrasklerale Ausdehnung			Vorhanden	38	124	4.7			Anteriore Tumorgrenze			Iris	105	3.9	Ziliarkörper	734	27.7	Anteriore Choroidea	735	27.7	Posteriore Choroidea	1074	40.6									
	Zahl	%																																															
Tumorgröße*																																																	
S	135	5.1																																															
M	1127	42.6																																															
L	1386	52.3																																															
Extrasklerale Ausdehnung																																																	
Vorhanden	38	124																																															
4.7																																																	
Anteriore Tumorgrenze																																																	
Iris	105	3.9																																															
Ziliarkörper	734	27.7																																															
Anteriore Choroidea	735	27.7																																															
Posteriore Choroidea	1074	40.6																																															

23.3 Tumordaten																																																			
23.4. 5-Jahres-Raten des Augenerhaltes als Funktion der TumorgroÙe und der Behandlungsperiode		1984–1987	1988–1993	1994–1999																																															
Kleine Tumore		97.1%	100%	100%																																															
Mittlere Tumore		86.7%	92.0%	99.7%																																															
GroÙe Tumore		71.1%	83.5%	89.5%																																															
23.5. Baseline-Parameter mit EinfluÙ auf den Augenerhalt (Cox proportional Hazard Analyse)	<p>Tumordicke $p = 0.0000$</p> <p>Distanz zur Sehnervpapille $p = 0.0000$</p> <p>Behandlungsperiode $p = 0.0000$</p> <p>Geschlecht $p = 0.0002$</p> <p>Augeninnendruck $p = 0.0020$</p> <p>Netzhautablösung $p = 0.0031$</p> <p>Sehschärfe $p = 0.0250$</p> <p>Distanz zur Makula $p = 0.0556$</p> <p>Extrasklerale Ausdehnung $p = 0.1191$</p> <p>Durchbruch der Bruch'schen Membran $p = 0.1304$</p> <p>Blutung $p = 0.2313$</p> <p>Lage der vorderen Tumorgrenze $p = 0.7405$</p> <p>Glaukom in der Vorgeschichte $p = 0.8130$</p> <p>Größter Tumordurchmesser $p = 0.8225$</p> <p>Okulare Melanozytose $p = 0.8337$</p> <p>Fundus nicht einsehbar $p = 0.8790$</p> <p>Alter $p = 0.9744$</p>																																																		
23.6. Gründe für Notwendigkeit einer Eukleation	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1984 – 1987</th> <th>1988 – 1993</th> <th>1994 – 1999</th> <th>Alle Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bestätigtes Rezidiv</td> <td>17</td> <td>18</td> <td>3</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Rezidivverdacht</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Tumorverlauf nicht zu evaluieren</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Schwere Entzündung</td> <td>8</td> <td>20</td> <td>4</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Augenschmerzen</td> <td>1</td> <td>9</td> <td>2</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Phthisis bulbi</td> <td>3</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>(Neovaskuläres) Glaukom</td> <td>37</td> <td>80</td> <td>14</td> <td>131</td> </tr> <tr> <td>Funktionsverlust</td> <td>42</td> <td>88</td> <td>16</td> <td>146</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Summe > 218 wegen Zusammentreffens mehrerer Ursachen, wie z.B. Funktionsverlust und Glaukom</p>		1984 – 1987	1988 – 1993	1994 – 1999	Alle Patienten	Bestätigtes Rezidiv	17	18	3	38	Rezidivverdacht	8	5	0	13	Tumorverlauf nicht zu evaluieren	3	6	2	11	Schwere Entzündung	8	20	4	32	Augenschmerzen	1	9	2	12	Phthisis bulbi	3	7	1	11	(Neovaskuläres) Glaukom	37	80	14	131	Funktionsverlust	42	88	16	146	Unbekannt	1	2	1	4
	1984 – 1987	1988 – 1993	1994 – 1999	Alle Patienten																																															
Bestätigtes Rezidiv	17	18	3	38																																															
Rezidivverdacht	8	5	0	13																																															
Tumorverlauf nicht zu evaluieren	3	6	2	11																																															
Schwere Entzündung	8	20	4	32																																															
Augenschmerzen	1	9	2	12																																															
Phthisis bulbi	3	7	1	11																																															
(Neovaskuläres) Glaukom	37	80	14	131																																															
Funktionsverlust	42	88	16	146																																															
Unbekannt	1	2	1	4																																															
23.7. Augenerhalt als Funktion der Behandlungsperiode 1 = 1984 bis 1987, 323 Patienten, 65 Eukleationen 2 = 1988 bis 1993, 1122 Patienten, 126 Eukleationen 3 = 1994 bis 1999, 1203 Patienten, 27 Eukleationen ($p < 0,0001$)																																																			

<p>23.8. Augenerhalt als Funktion der Tumordicke</p> <p>1 = 401 Augen mit Tumoren < 3 mm, 7 Eukleationen 2 = 1570 Augen mit Tumoren von 3 bis 8 mm, 94 Eukleationen 3 = 677 Augen mit Tumoren > 8 mm, 117 Eukleationen (p < 0,0001)</p>	<p>Cum Eye Retention</p> <p>Time [years]</p>
<p>23.9. Augenerhalt als Funktion des Abstandes von der Sehnervenpapille</p> <p>1 = Infiltration (161 Augen, 21 Eukleationen) 2 = In Kontakt (322 Augen, 42 Eukl.) 3 = Abstand < 2 Papillendurchmesser (767 Augen, 58 Eukl.) 4 = Größerer Abstand (1398 Augen, 97 Eukl.) (p = 0,0001)</p>	<p>Cum Eye Retention</p> <p>Time [years]</p>

<p>23.10. Augenerhalt als Funktion des Geschlechts</p>	
<p>23.11. Augenerhalt als Funktion des Augeninnendruckes 1 = 2669 Patienten mit normalem Druck 2 = 73 Patienten mit 21 – 36 mm Hg 3 = 6 Patienten mit > 36 mm Hg (p = 0,0171)</p>	

<p>23.12. Augenerhalt als Funktion der Ausmaßes der Netzhautablösung 0 = keine (775 Augen, 22 Enukektionen) 1 = kleiner 25 % (683 Augen, 37 Enukl.) 2 = ¼ (497 Augen, 33 Enukl.) 3 = ½ (615 Augen, 103 Enukl.) 4 = ¾ (73 Augen, 20 Enukl.) 5 = Total (5 Augen, 3 Enukl.) (p < 0,0001)</p>	<p>The plot shows cumulative eye retention over 16 years for five stages of retinal detachment. Curve 0 (no detachment) stays at 1.0. Curve 1 (< 25%) drops to ~0.9. Curve 2 (1/4) drops to ~0.7. Curve 3 (1/2) drops to ~0.5. Curve 4 (3/4) drops to ~0.3. Curve 5 (Total) drops to ~0.25.</p>
<p>23.13. Augenerhalt als Funktion der Ausgangssehschärfe 1: >= 0,8; 1599 Augen, 99 Enukektionen 2: 0,4 bis 0,7; 423 Augen, 35 Enukl. 3: 0,1 bis 0,3; 307 Augen, 43 Enukl. 4: < 0,1; 319 Augen, 42 Enukektionen (p < 0,0001)</p>	<p>The plot shows cumulative eye retention over 16 years for four starting visual acuity groups. Curve 1 (>= 0.8) stays above 0.8. Curve 2 (0.4-0.7) drops to ~0.7. Curve 3 (0.1-0.3) drops to ~0.6. Curve 4 (< 0.1) drops to ~0.4.</p>

	23.14. Überleben	Status	Zahl	Tumorassoziierte Todesfälle Zahl	Tumorassoziierte Todesfälle %
		Auge erhalten	2427	298	12,3
		Enukleiert	218	40	18,3
		<hr/>			
		Überlebensraten nach			
		Status	5 Jahren	10 Jahren	15 Jahren
		Auge erhalten	85,1 ± 0,9 %	74,1 ± 1,6 %	69,3 ± 2,8 %
		Enukleiert	85,9 ± 2,6 %	73,3 ± 3,9 %	69,2 ± 5,4 %
		<hr/>			
		Differenz statistisch nicht signifikant			
24	Unerwünschte Therapiewirkung	Siehe 23!			

25	Fazit der Autoren	<p>„Our experience in the use of proton therapy for the treatment of uveal melanoma results in actuarial rates of eye retention at 5 years, ranging from 89.5% for large tumor to 99% for mid-sized tumors and 100% for small tumors. To our knowledge, such high eye retention rates never have been presented before. As already published, proton therapy also leads to excellent local tumor control rates (99% at 5 years) associated with increased survival (10 years cause-specific survival rate of 73% for patients with locally controlled tumors and 47% for patients with recurrences). These results justify the larger expenditure for proton therapy as compared with enucleation or brachytherapy.”</p> <p><i>Unsere Erfahrung mit der Protonentherapie bei der Behandlung von Uveamelanomen resultiert in aktuarischen 5-Jahres-Raten des Augenerhaltes von 89,5% für große Tumore, 99% für mittlere Tumore und 100% für kleine Tumore. Unseres Wissens sind so hohe Raten bisher noch nie berichtet worden. Wie bereits publiziert, führt die Protonentherapie auch zu exzellenten Tumorkontrollraten (99% nach 5 Jahren), assoziiert mit verbessertem Überleben (10-Jahres-Rate des krankheitsspezifischen Überlebens 73% bei Patienten mit Lokalkontrolle und 47 % nach Rezidiven). Diese Ergebnisse rechtfertigen den verglichen mit Enukleation oder Brachytherapie höheren Aufwand.</i></p>
----	--------------------------	---

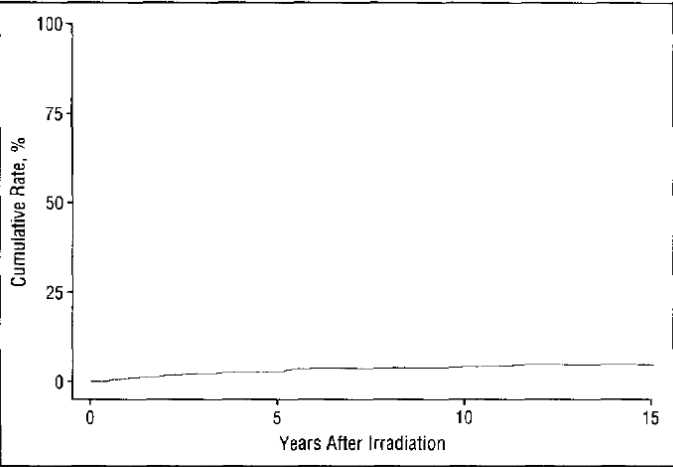
26	Abschließende Bewertung	<p>Ausnehmend gut aufgearbeitete prospektiv evaluierte große Fallserie mit sehr transparent und umfassend aufgearbeiteten Verläufen, inklusive der beeindruckenden Lernkurve. Ergebnisse klinisch von höchster Relevanz, da die Kriterien Augenerhalt und Überleben entscheidend für den Stellenwert des Verfahrens sind und zudem eine detaillierte Auswertung möglicher Gründe von Therapieversagen vorgelegt wird.</p> <p>Große Tumordicke, ungenügende Distanz zur Sehnervpapille, frühe Behandlungsperiode, männliches Geschlecht, hoher Augeninnendruck, großes Ausmaß der Netzhautablösung und schlechte präinterventionelle Sehschärfe waren Parameter mit negativem prognostischem Wert für den Augenerhalt.</p> <p>Auch in diesem Kollektiv sind die Ergebnisse bei Patienten mit diesen ungünstigen Risikofaktoren schlechter. Dennoch war in der Gruppe der großen Tumore², die für eine Brachytherapie möglicherweise nicht mehr in Frage kamen, die Rate des Augenerhalts mit 89,5% ebenfalls gut. In dieser Serie betrug dabei die Rate der E nukleationen wegen neovaskulären Glaukoms in der letzten Behandlungsperiode 16 von 1203 Patienten. Es ist nicht angegeben, wie sich diese auf die Behandlungsgruppen verteilt. Selbst für den Fall jedoch, dass man alle E nukleationen wegen neovaskulären Glaukoms der Gruppe der großen Tumore zuordnet, deren Anteil im Gesamtkollektiv mehr als 50% beträgt, ergibt sich immer noch eine Rate von ca. 16 / 600 oder ca. 3% E nukleationen wegen neovaskulären Glaukoms bei großen Tumoren in der jüngeren Serie. Für alle Ursachen von E nukleationen betrug die Rate maximal 53 / 600 oder ca. 9%. Die pessimistischste Schätzung basiert auf den Daten des Gesamtkollektivs über alle Behandlungsperioden, hier wurden 117 von 677 Augen entsprechend 17% mit Tumoren der Größenklasse L enukleiert. Auch dieses Ergebnis ist entscheidend besser als die sonst notwendige E nukleation. Die Daten von Gragoudas et al. 2002 belegen, dass auch bei Patienten, die einer Brachytherapie nicht mehr zugänglich sind, langfristiger Visuserhalt möglich ist.</p> <p>Aufgrund dieser Arbeit kann der Stellenwert des Verfahrens für die Zielgruppe Tumore, die aufgrund ihrer Größe sonst einer E nukleation bedürften oder die wegen der räumlichen Beziehung des Tumors zu Sehnervpapille oder Makula einer Brachytherapie nicht zugänglich sind, als gesichert angesehen werden. Eine randomisierte Studie für dieses Kollektiv scheidet mangels Randomisationspartners aus, da die einzig denkbare Alternative E nukleation angesichts dieser Phase-II-Daten definitiv unzumutbar wäre. Hinsichtlich der in den COMS-Studien gesicherten Indikationen für Brachytherapie ist aber weiterhin die vergleichende kontrollierte Studie zu fordern.</p>
----	--------------------------------	--

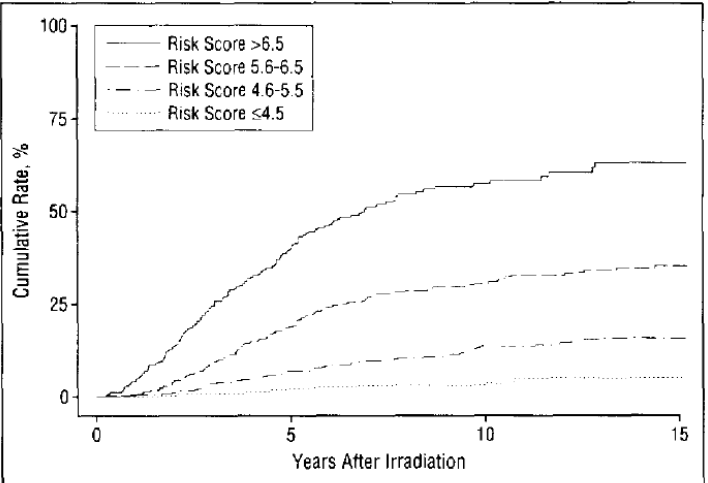
² **Tumorgrößen** sind hier folgendermaßen definiert:

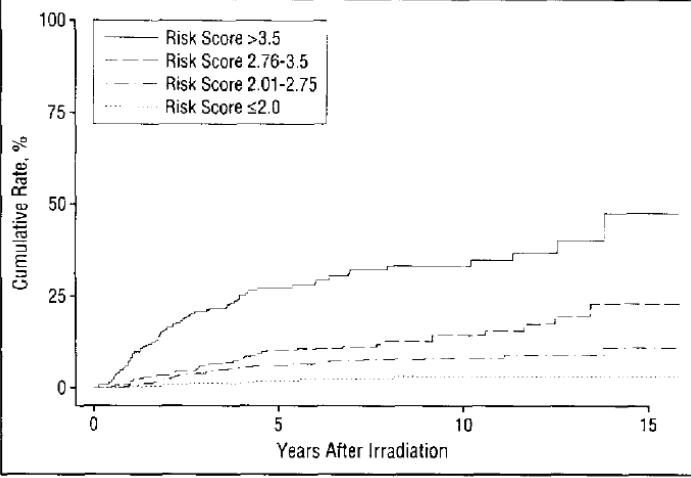
- S: Durchmesser kleiner als oder gleich 10 mm **und** Höhe kleiner als oder gleich 3 mm;
- M: Tumor größer als 10 mm, aber kleiner als oder gleich 16 mm **und/oder** Dicke größer als 3 mm, aber kleiner als oder gleich 8 mm;
- L: Durchmesser größer als 16 mm **und/oder** Dicke größer als 8 mm

1	Quelle	Gragoudas et al: Evidence-Based Estimates of Outcome in Patients Irradiated for Intraocular Melanoma Archives of Ophthalmology 2002; 120:1665-71
2	Studientyp betitelt als	Retrospektive Analyse
3	Studientyp nach Durchsicht	<input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input checked="" type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus	<input type="checkbox"/> I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) <input type="checkbox"/> IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien <input type="checkbox"/> IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe <input type="checkbox"/> IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen <input checked="" type="checkbox"/> III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Bezugsrahmen	Retrospektive Analyse der Patienten des Zentrums
6	Indikation	Uveamelanom
7	Fragestellung / Zielsetzung	Retrospektive Analyse der Patienten des Zentrums in Harvard und Wahrscheinlichkeitsanalyse für 4 Outcome-Parameter: Lokalrezidiv, Tod wegen Metastasierung, Augenerhalt, Visusverlust
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Alle 2069 konsekutiven Patienten mit unilateralem Melanom von Chorioidea oder Ziliarkörper, aber ohne Fernmetastasen, die im Zeitraum 7/1975 – 12/1997 vom Erstautor am Zentrum in Harvard mittels Protonenbestrahlung behandelt wurden.
9	Prüfintervention	70 CGE in 5 gleichen Fraktionen über 7 bis 10 Tage (94 % der Patienten).
10	Vergleichsintervention	keine
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine

12	Studiendesign	retrospektive Fallserie
13	Zahl der Zentren	1
14	Randomisierung	keine
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
16	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung <input type="checkbox"/> Patienten verblindet <input type="checkbox"/> Behandler verblindet <input type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet
17	Beobachtungsdauer	bei 1334 überlebenden Patienten 9,4 Jahre (10 Monate – 24 Jahre) Medianes ophthalmologisches Follow-up 4,6 Jahre (3 Monate bis 20 Jahre) bei 1945 Patienten
18	Primäre Zielkriterien	Wahrscheinlichkeitsanalyse für 4 Outcome-Parameter: Lokalrezidiv, Tod wegen Metastasierung, Augenerhalt, Visusverlust
19	Sekundäre Zielkriterien	(kein prospektives Design)
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	(kein prospektives Design)
21	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	2069 Patienten in der konsekutiven Serie 735 Todesfälle dokumentiert für 1945 Patienten ophthalmologisches Follow-up sicher.
22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	entfällt
23	Ergebnisse	
23.1.	Patienten- charakteristika	Männer / Frauen 49 % vs. 51% 72% symptomatisch, 18% Zufallsbefunde keine Seitendifferenz posteriorer Rand bei 68% der Patienten innerhalb von 2 Papillendurchmessern. medianer basaler Durchmesser 13,2 mm mediane Dicke 5,3 mm Medianer Visus 20/40; 14% der Patienten < 20/100, 20% Visus 20/20 oder besser
23.2	Lokalkontrolle	Lokalrezidive bei 60 Patienten: 45 davon dokumentiert (22 marginale Rezidive, 9 vertikales Wachstum der Haupttumormasse, 8 extrasklerales Wachstum, 6 Wachstum von Ringmelanomen) Univariate Analyse der Risikofaktoren: Signifikant: Tumordurchmesser und Lokalisation (Ziliarkörper und Iris prognostisch ungünstig). Nicht signifikant Dicke, Irisfarbe, Vorliegen von Symptomen oder extrasklerale Ausdehnung

	<p>Univariate Analyse der prognostischen Faktoren für Lokalrezidive</p>	<p>Table 2. Univariate Analysis of Prognostic Factors for Local Failure*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Risk Factor</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LTD: 1 mm</td> <td>1.19 (1.06-1.32)</td> <td>.002</td> </tr> <tr> <td>Anterior margin</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Posterior to equator</td> <td>Referent</td> <td>...</td> </tr> <tr> <td> Anterior to equator</td> <td>0.58 (0.12-2.71)</td> <td>.48</td> </tr> <tr> <td> Ciliary body and iris</td> <td>3.38 (1.38-8.26)</td> <td>.008</td> </tr> <tr> <td>Tumor height: 1 mm</td> <td>1.13 (0.98-1.29)</td> <td>.08</td> </tr> <tr> <td>Iris color: brown vs green-blue</td> <td>0.19 (0.02-1.39)</td> <td>.10</td> </tr> <tr> <td>Symptom: present vs absent</td> <td>2.59 (0.77-8.74)</td> <td>.13</td> </tr> <tr> <td>Extrascleral extension: present vs absent</td> <td>1.33 (0.86-2.06)</td> <td>.20</td> </tr> </tbody> </table>	Risk Factor	RR (95% CI)	P Value	LTD: 1 mm	1.19 (1.06-1.32)	.002	Anterior margin			Posterior to equator	Referent	...	Anterior to equator	0.58 (0.12-2.71)	.48	Ciliary body and iris	3.38 (1.38-8.26)	.008	Tumor height: 1 mm	1.13 (0.98-1.29)	.08	Iris color: brown vs green-blue	0.19 (0.02-1.39)	.10	Symptom: present vs absent	2.59 (0.77-8.74)	.13	Extrascleral extension: present vs absent	1.33 (0.86-2.06)	.20
Risk Factor	RR (95% CI)	P Value																														
LTD: 1 mm	1.19 (1.06-1.32)	.002																														
Anterior margin																																
Posterior to equator	Referent	...																														
Anterior to equator	0.58 (0.12-2.71)	.48																														
Ciliary body and iris	3.38 (1.38-8.26)	.008																														
Tumor height: 1 mm	1.13 (0.98-1.29)	.08																														
Iris color: brown vs green-blue	0.19 (0.02-1.39)	.10																														
Symptom: present vs absent	2.59 (0.77-8.74)	.13																														
Extrascleral extension: present vs absent	1.33 (0.86-2.06)	.20																														
	<p>Kaplan-Meier-Plot für Lokalrezidive</p>	 <p>Figure 1. Results of Kaplan-Meier analyses for the cumulative probability of local recurrence of the tumor after proton irradiation. The numbers of patients followed (and the numbers developing recurrence) were 2062 (49) for 0 to 4.9 years, 979 (9) for 5.0 to 9.9 years, 377 (2) for 10.0 to 14.9 years, and 47 (2) for 15.0 years or more after irradiation.</p>																														
<p>23.3</p>	<p>Tumorassoziierte Todesfälle</p>	<p>408 Patienten (20%) starben an Tumormetastasen, 17 lebten zum Stichtag mit Melanommetastasen. Gipfel 3 – 6 Jahre nach Bestrahlung (Rate 4/100 und Jahr)</p> <p>Tumordurchmesser und Alter bei Behandlung relevante signifikante prognostische Faktoren. Tumorpigmentierung, Bestehen einer Symptomatik und Lokalisation ebenfalls signifikant, aber von geringer Relevanz. Irisfarbe nicht signifikant.</p>																														

	<p>Risikofaktoren und Risiko-Score für Krankheitsassoziierte Todesfälle</p>	<p>Table 3. Risk Factors for Disease-Related Mortality for Patients Without Evidence of Extrascleral Extension at Baseline Examination and an Example of Risk Score Estimation*</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Prognostic Factor</th> <th rowspan="2">Coefficient</th> <th rowspan="2">P Value</th> <th colspan="2">Sample Risk Score Calculation</th> </tr> <tr> <th>Value</th> <th>Contribution to Risk Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tumor diameter: 1 mm</td> <td>0.191</td> <td><.001</td> <td>15</td> <td>2.87</td> </tr> <tr> <td>Age at treatment: 1 y</td> <td>0.025</td> <td><.001</td> <td>60</td> <td>1.50</td> </tr> <tr> <td>Tumor pigment: minimal (0) vs moderate and heavy (1)</td> <td>0.873</td> <td><.001</td> <td>1</td> <td>0.87</td> </tr> <tr> <td>Symptoms: none (0) vs any (1)</td> <td>0.575</td> <td><.001</td> <td>1</td> <td>0.58</td> </tr> <tr> <td>Tumor origin: choroidal (0) vs ciliary body (1)</td> <td>0.512</td> <td>.004</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Iris color: brown (0) vs green-blue (1)</td> <td>0.294</td> <td>.03</td> <td>1</td> <td>0.29</td> </tr> <tr> <td>Risk score</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>6.11</td> </tr> </tbody> </table>	Prognostic Factor	Coefficient	P Value	Sample Risk Score Calculation		Value	Contribution to Risk Score	Tumor diameter: 1 mm	0.191	<.001	15	2.87	Age at treatment: 1 y	0.025	<.001	60	1.50	Tumor pigment: minimal (0) vs moderate and heavy (1)	0.873	<.001	1	0.87	Symptoms: none (0) vs any (1)	0.575	<.001	1	0.58	Tumor origin: choroidal (0) vs ciliary body (1)	0.512	.004	0	0	Iris color: brown (0) vs green-blue (1)	0.294	.03	1	0.29	Risk score				6.11
Prognostic Factor	Coefficient	P Value				Sample Risk Score Calculation																																						
			Value	Contribution to Risk Score																																								
Tumor diameter: 1 mm	0.191	<.001	15	2.87																																								
Age at treatment: 1 y	0.025	<.001	60	1.50																																								
Tumor pigment: minimal (0) vs moderate and heavy (1)	0.873	<.001	1	0.87																																								
Symptoms: none (0) vs any (1)	0.575	<.001	1	0.58																																								
Tumor origin: choroidal (0) vs ciliary body (1)	0.512	.004	0	0																																								
Iris color: brown (0) vs green-blue (1)	0.294	.03	1	0.29																																								
Risk score				6.11																																								
	<p>Kaplan-Meier-Plot für tumorassoziierte Todesfälle</p>	 <p>Figure 2. Results of Kaplan-Meier analyses for the cumulative probability of death from tumor-related causes. Patients with extraocular extension are excluded. The numbers of patients followed (and the numbers dying) were 2069 (265) for 0 to 4.9 years, 1366 (116) for 5.0 to 9.9 years, 730 (25) for 10.0 to 14.9 years, and 222 (25) for 15.0 years or more after irradiation.</p>																																										
<p>23.4</p>	<p>Augenerhalt</p>	<p>179 Enukleationen (9%), hauptsächlich wegen neovaskulärem Glaukom (46%), blindem „uncomfortable“ Auge (31%) oder Lokalrezidiv (23%)</p> <p>Signifikante Risikofaktoren: Tumordicke, geringe Distanz von Makula und Papille, Tumordurchmesser, Tumorpigmentierung, Tumorform.</p>																																										

	<p>Risikofaktoren und Risiko-Score für Augenerhalt</p>	<p>Table 4. Risk Factors for Eye Loss*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prognostic Factor</th> <th>Coefficient</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tumor height: 1 mm</td> <td>0.211</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Distances from the macula and optic disc: >2 DD either (0) or ≤2 DD both (1)</td> <td>0.703</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Tumor diameter: 1 mm</td> <td>0.068</td> <td>.02</td> </tr> <tr> <td>Tumor pigment: minimal and moderate (0) or heavy (1)</td> <td>0.377</td> <td>.04</td> </tr> <tr> <td>Tumor shape: dome and mushroom (0) or bilobed and diffuse (1)</td> <td>0.667</td> <td>.046</td> </tr> </tbody> </table>	Prognostic Factor	Coefficient	P Value	Tumor height: 1 mm	0.211	<.001	Distances from the macula and optic disc: >2 DD either (0) or ≤2 DD both (1)	0.703	<.001	Tumor diameter: 1 mm	0.068	.02	Tumor pigment: minimal and moderate (0) or heavy (1)	0.377	.04	Tumor shape: dome and mushroom (0) or bilobed and diffuse (1)	0.667	.046																					
Prognostic Factor	Coefficient	P Value																																							
Tumor height: 1 mm	0.211	<.001																																							
Distances from the macula and optic disc: >2 DD either (0) or ≤2 DD both (1)	0.703	<.001																																							
Tumor diameter: 1 mm	0.068	.02																																							
Tumor pigment: minimal and moderate (0) or heavy (1)	0.377	.04																																							
Tumor shape: dome and mushroom (0) or bilobed and diffuse (1)	0.667	.046																																							
	<p>Kaplan-Meier-Plot für Augenerhalt</p>	 <p>Figure 3. Results of Kaplan-Meier analyses for the cumulative probability of enucleation of the eyes. The numbers of patients followed (and the numbers undergoing enucleation) were 2058 (143) for 0 to 4.9 years, 979 (23) for 5.0 to 9.9 years, 383 (10) for 10.0 to 14.9 years, and 48 (0) for 15.0 years or more after irradiation.</p>																																							
<p>23.5</p>	<p>Visus Risikofaktoren und Risiko-Score für Visusverlust</p>	<p>Table 5. Risk Factors for Vision Loss to Visual Acuity Worse Than 20/200 for Patients With Initial Visual Acuity of 20/100 or Better*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prognostic Factor</th> <th>Coefficient</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Distances from the macula and optic disc</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>2 DD from both</td> <td>0</td> <td>...</td> </tr> <tr> <td>≤2 DD from either</td> <td>0.668</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>≤2 DD from both</td> <td>1.391</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Tumor height: 1 mm</td> <td>0.212</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Visual acuity at baseline</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>20/25 or better</td> <td>0</td> <td>...</td> </tr> <tr> <td>20/30-20/40</td> <td>0.365</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>20/50 or worse</td> <td>0.613</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Retina detachment: <1 quadrant (0) or ≥1 quadrant (1)</td> <td>0.326</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Diabetes mellitus history: no (0) or yes (1)</td> <td>0.390</td> <td>.004</td> </tr> <tr> <td>Tumor diameter: 1 mm</td> <td>0.030</td> <td>.04</td> </tr> </tbody> </table>	Prognostic Factor	Coefficient	P Value	Distances from the macula and optic disc			>2 DD from both	0	...	≤2 DD from either	0.668	<.001	≤2 DD from both	1.391	<.001	Tumor height: 1 mm	0.212	<.001	Visual acuity at baseline			20/25 or better	0	...	20/30-20/40	0.365	<.001	20/50 or worse	0.613	<.001	Retina detachment: <1 quadrant (0) or ≥1 quadrant (1)	0.326	<.001	Diabetes mellitus history: no (0) or yes (1)	0.390	.004	Tumor diameter: 1 mm	0.030	.04
Prognostic Factor	Coefficient	P Value																																							
Distances from the macula and optic disc																																									
>2 DD from both	0	...																																							
≤2 DD from either	0.668	<.001																																							
≤2 DD from both	1.391	<.001																																							
Tumor height: 1 mm	0.212	<.001																																							
Visual acuity at baseline																																									
20/25 or better	0	...																																							
20/30-20/40	0.365	<.001																																							
20/50 or worse	0.613	<.001																																							
Retina detachment: <1 quadrant (0) or ≥1 quadrant (1)	0.326	<.001																																							
Diabetes mellitus history: no (0) or yes (1)	0.390	.004																																							
Tumor diameter: 1 mm	0.030	.04																																							

		14% Sehschärfe < 20/100 bei Beginn, bei diesen Patienten selten Verbesserungen, meist nur noch Handbewegung oder schlechter nach 10 Jahren. Diese Patienten wurden bei der Visusanalyse ausgenommen.
	Kaplan-Meier-Plot für Visusverlust	<p>Figure 4. Results of Kaplan-Meier analyses for the cumulative probability of vision loss to visual acuity worse than 20/200 among patients with good starting vision (visual acuity 20/100 or better). The numbers of patients followed (and the numbers losing vision) were 1462 (655) for 0 to 4.9 years and 416 (82) for 5.0 to 9.9 years after irradiation. In later follow-up, these numbers were 127 (7) for 10.0 to 14.9 years and 22 (2) for 15.0 years or more after irradiation (not shown).</p>
24	Unerwünschte Therapiewirkung	siehe 23
25	Fazit der Autoren	<p>Conclusions: High-dose radiation treatment was highly effective in achieving local control of intraocular melanomas. In most cases, the eye was salvaged, and functional vision was retained in many patients. The mortality rate was high in an identifiable subset of patients who may benefit from adjuvant therapies directed at microscopic liver metastases.</p> <p>Schlussfolgerung: Hochdosisstrahlenbehandlung erzielte mit hoher Effektivität Lokalkontrolle bei intraokulären Melanomen. In den meisten Fällen konnte das Auge und oft ein ausreichendes Sehvermögen erhalten werden. Es konnte eine Subgruppe mit hoher Mortalitätsrate identifiziert werden, die möglicherweise von adjuvanten Therapien der mikroskopischen Lebermetastasierung profitieren könnte.</p>
26	Abschließende Bewertung	Wertvolle retrospektive Analyse, die den Einfluss verschiedener prognostischer Faktoren auf das Behandlungsergebnis bezogen auf die wesentlichen Parameter Rezidive, tumorassoziierte Todesfälle, Augenerhalt und Visusverlust einzuschätzen erlaubt.

1	Quelle	A Randomized Controlled Trial of Varying Radiation Dosis in Treatment of Chorioideal Melanoma ES Gragoudas et al. Archives of Ophtalmology 2000; 118:773-778
2	Studientyp betitelt als	randomisierte Studie
3	Studientyp nach Durchsicht	<input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen
4	Formale Evidenzkategorie gemäß Punkt 7 der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus	<input checked="" type="checkbox"/> I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort) <input type="checkbox"/> IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien <input type="checkbox"/> IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe <input type="checkbox"/> IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen <input type="checkbox"/> III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.
5	Bezugsrahmen	randomisierte Studie an einem Therapiezentrum
6	Indikation	Uveamelanome
7	Fragestellung / Zielsetzung	Dosisdeeskalationsstudie 70 CGE auf 50 CGE
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • malignes Melanom der Chorioidea oder des Ziliarkörpers • Abstand zu Makula und/oder Sehnervpapille 4 Sehnervpapillendurchmesser oder weniger (< 6mm) • weniger als 15 mm basaler Durchmesser • weniger als 5 mm Tumordicke • keine Metastasen • keine Vorbehandlung erlaubt
9	Prüfintervention	Protonenbestrahlung 50 CGE 5 Fraktionen innerhalb 7 Tage
10	Vergleichsintervention	Protonenbestrahlung 70 CGE 5 Fraktionen innerhalb 7 Tage

11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine																																			
12	Studiendesign	doppelblinde randomisierte Studie																																			
13	Zahl der Zentren	1																																			
14	Randomisierung	stratifizierte Blockrandomisation, Blockgröße 4 Strata: <ul style="list-style-type: none"> • Tumordicke (< 3mm vs. >= 3 mm) • Abstand zu Makula/Sehnerv (>0 – 1 DD, >1 – 2 DD, >2 – 3 DD) 																																			
15	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Randomisierung durch spezielles Studienpersonal individuell für jeden Patienten																																			
16	Verblindung der Behandlung	<input type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung <input type="checkbox"/> Patienten verblindet <input type="checkbox"/> Behandler verblindet <input checked="" type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet Kommentar: Therapiedaten in getrennter Akte. Entblindung nur bei Progress oder Tod sowie (selten) auf Bitte des Patienten																																			
17	Beobachtungsdauer	3 Jahre gemäß Design, tatsächlich 5 Jahre dabei wurden folgende follow-up-Raten der ophthalmologischen Untersuchung erreicht (Basis jeweils die noch lebenden Patienten): <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Zeit</th> <th>50 CGE</th> <th>%</th> <th>70 CGE</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>94</td> <td>-</td> <td>94</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>1 Jahr</td> <td>93/94</td> <td>99</td> <td>90/93</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>2 Jahre</td> <td>84/90</td> <td>93</td> <td>86/89</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>3 Jahre</td> <td>81/84</td> <td>96</td> <td>80/85</td> <td>94</td> </tr> <tr> <td>4 Jahre</td> <td>75/80</td> <td>94</td> <td>67/82</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>5 Jahre</td> <td>61/80</td> <td>76</td> <td>53/81</td> <td>65</td> </tr> </tbody> </table>	Zeit	50 CGE	%	70 CGE	%	Randomisiert	94	-	94	-	1 Jahr	93/94	99	90/93	97	2 Jahre	84/90	93	86/89	97	3 Jahre	81/84	96	80/85	94	4 Jahre	75/80	94	67/82	82	5 Jahre	61/80	76	53/81	65
Zeit	50 CGE	%	70 CGE	%																																	
Randomisiert	94	-	94	-																																	
1 Jahr	93/94	99	90/93	97																																	
2 Jahre	84/90	93	86/89	97																																	
3 Jahre	81/84	96	80/85	94																																	
4 Jahre	75/80	94	67/82	82																																	
5 Jahre	61/80	76	53/81	65																																	
18	Primäre Zielkriterien	Strahlenbedingte Komplikationen Lokalkontrolle																																			
19	Sekundäre Zielkriterien	Metastasenbedingte Todesfälle																																			
20	Anzahl der zu behandelnden Patienten	188 Patienten bei 1:1-Randomisation 80% Power, um eine 50%-Reduktion der Rate an Visusreduktion unter die Grenze von 20/200 (40% auf 20%) und eine Steigerung der Lokalrezidivrate von 3% auf 12% 3 Jahre nach Bestrahlung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p=0,05 zu entdecken.																																			
21	Anzahl der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	94 / 94 Patienten mit 50 bzw. 70 CGE																																			

22	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Signifikant mehr Männer in der 70 CGE-Gruppe (59 vs. 44), signifikant größere Tumore (bas. Durchmesser) in der 50 CGE-Gruppe (11 vs. 10 mm), signifikant mehr anterior des Äquators gelegene Tumore in der 50CGE-Gruppe (16 vs. 6)</p> <p>Sonst keine Differenzen (Alter, Herkunft, Tumordicke, extrasklerale Ausdehnung, Abstand zu Makula und Sehnerv, Netzhautablösung)</p> <p>Insgesamt keine gravierenden Imbalancen trotz stat. Signifikanz.</p>
23	Ergebnisse	<p>Keine Unterschiede der Sehschärfe nach 5 Jahren</p> <p>Starker Trend zu geringerem Verlust an Gesichtsfeld in der Niedrigdosisgruppe, aber keine Signifikanz</p> <p>Keine Differenz des Auftretens von Makulopathie und Papillopathie bei Auswertung nach den Strata der Randomisierung.</p> <p>Keine Differenz bei anderen Strahlenkomplikationen incl. sek. Enukleationen</p> <p>Keine Differenz bei den Lokalrezidiven</p> <p>Keine Differenz des Auftretens von metastasenbedingten Todesfällen</p>
24	Unerwünschte Therapiewirkung	siehe 23
25	Fazit der Autoren	Dosisreduktion führte nicht zu einem geringeren Verlust an Sehschärfe, jedoch zu signifikant geringerem Verlust an Gesichtsfeld. Lokalrezidive und metastasenbedingte Todesfälle in beiden Gruppen gleich.
26	Abschließende Bewertung	<p>Das Fazit erstaunt, da im Auswertungsteil die Gesichtsfeld-differenz als „Suggested some benefit“ für die 50-CGE-Gruppe beschrieben wird und eben nicht signifikant ist.</p> <p>Ansonsten belegt die Arbeit aber auf sehr gutem methodischen Niveau die völlige Äquivalenz von 70 CGE und 50 CGE Strahlendosis. Dieser Befund ist aber für die Beurteilung der Wirksamkeit wertlos, da hiermit vor allem die beiden auf der Welt existierenden Protokolle verglichen werden: Harvard hatte schon immer 70 CGE, während in Europa, namentlich Villingen, 53 CGE üblich waren. Die Studie sagt also klar aus, dass die beiden auf der Welt etablierten Dosisschemata gleichwertig sind. Über den Stellenwert des Verfahrens im Vergleich zu Standardtherapien (Enukleation oder Brachytherapie) sagt die Studie aber leider nichts aus und ist daher in diesem Kontext faktisch eine randomisierte Phase-I-(Dosisfindungs)-/Phase-II-(Wirksamkeits)-Studie. Deshalb trotz formellem Evidenzlevel I keine weiterführende Relevanz in Relation zu den großen kumulativen Serien (dort auch mitgeführt).</p>

5.5 Anlage 5: Tabellarische Übersicht der Kurzauswertung der Primärliteratur

Zentrum	Arbeit	n	CGE	Fraktion ione n	COMS	bas. Durchm. med	Dicke med	Kontrolle %	Visus Zeit (a) % gleich oder besser >=0,1	sek. Eukleation	Überlebe n %	Kr.-Spez. Zeit (a)	Kommentar
Berkeley	4 Arbeiten												
Berlin	1 Arbeit												alle Heliumionen, keine Protonentherapie
Brüssel	1 Arbeit												keine eigenen Daten
Harvard	57 Arbeiten, Munzenrider 1999, Gragoudas 2000	2568	70	5				95,4	7	8,890330954			3 Retinoblastome, keine Melanome
Leningrad	Zherbin 1987												keine Uveamelanome
Liverpool	Kent 1998 Wright 1999	16 (19)	53	4		9,6	3,8	100		87,5			Darstellung erlaubt keine Einzelauswertung der Protonenbestrahlung
Loma Linda	Fuss,Loredo 2000	78	70,2	5	16 M; 18 L	10	6	90,5	5	49,1	15,4	75,6	5
London	Wilson 1999	267											
Moskau	Brovkina 1991	63									19		
Nizza	Courdi 1999	538	52	4		14,6	5,1	89	6,5		77,4	6,5	
Orsay	Meyer 2000	662	60	4		11,4 bus 14	5,8	98,8					
Tsukuba	2 Arbeiten												beide Studien in japanischer Sprache
Uppsala	Naeser 1998	20	54,6	4				90	5		45		
Villingen	Egger 2001	2435	54,5	4	126 S;581 M; 1185 L;543 XL			90,6 bis 98,9 je nach Periode	5			72,6	10