



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

**Stellungnahme  
der Retinologischen Gesellschaft,  
der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft  
und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands**

**zur epimakulären Brachytherapie bei altersbedingter  
Makuladegeneration**

**Stand: 28.11.2011**

Die Therapie der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (AMD) hat sich durch den Einsatz intravitrealer Inhibitoren von VEGF in den letzten Jahren entscheidend gewandelt, so dass heute die intravitreale medikamentöse Therapie mit VEGF-Inhibitoren die Therapie der ersten Wahl ist [1]. Die entscheidende Verbesserung der Prognose der AMD wird allerdings durch viele intraokulare Injektionen und Untersuchungstermine und erhebliche Therapiekosten erkauft. Aus diesen Gründen sind alternative oder adjuvante Therapieformen für die Behandlung der AMD unverändert im Focus des Interesses. In der letzten Zeit wurde dabei insbesondere die Strahlentherapie der AMD favorisiert. Ziel dieser Stellungnahme ist es, die Strahlentherapie aus der jetzigen Sicht evidenzbasierter Ergebnisse in das Behandlungsspektrum der neovaskulären AMD einzuordnen.

## **Grundlagen**

Die theoretische Grundlage für eine mögliche Wirksamkeit der Strahlentherapie bei der neovaskulären AMD besteht in der Proliferationshemmung schnell wachsender Zellen durch die Strahlenwirkung, die zu einer selektiven Schädigung dieser Zellen bei noch erhaltenden Reparaturmechanismen langsam wachsender Zellen führt. Für die Endothelzellen proliferierender Gefäße wurde eine solche selektive Wachstumshemmung experimentell nachgewiesen (Übersicht s. [2]). Zusätzliche potentielle Effekte könnten auf der Hemmung angiogener Cytokin-produzierender Zellen und von Zellen, die in der Narbenbildung beteiligt sind wie Cytokin-produzierende retinaler Pigmentepithelzellen (Übersicht bei [3]), beruhen. Darüber hinaus ist die Wirkung der perkutanen Strahlentherapie in der Behandlung intraokularer vaskulärer Tumoren wie z.B. kavernöser Hämangiome der Aderhaut gesichert [4,5]. Für einen möglichen synergistischen Effekt von intravitreal applizierten VEGF-Inhibitoren und Strahlentherapie sprechen experimentelle tumorbiologische Ergebnisse, die eine deutliche verringerte Zellproliferation nach Kombination beider Methoden im Vergleich zur alleinigen VEGF-Inhibition bzw Strahlentherapie zeigen konnten [6,7].

Wie bei der Therapie maligner Tumoren kann die Strahlentherapie auch bei der AMD entweder als Teletherapie oder als Brachytherapie durchgeführt werden. Die erste Pilot-Studie zur Wirksamkeit der perkutanen Strahlentherapie bei der neovaskulären AMD wurde 1993 von Chakravathy und Koautoren publiziert [8], die 16 Patienten perkutan mit Photonen und einer Zielvolumendosis von 10-15 Gray bestrahlten. Evaluerte und publizierte Teletherapietechniken seit dieser Studie sind die Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger, die stereotaktische Bestrahlung mit unterschiedlichen Quellen und die Protonenstrahlentherapie (Übersicht bei [9]) sowie die neu entwickelte mikrokollimierte Megavolttherapie [10]. Die Brachytherapie kann entweder mit episkleralen Applikatoren [2,11,12] oder epiretinal über einen Pars plana Zugang durchgeführt werden [13].

## **Bisherige Ergebnisse**

### **Perkutane Strahlentherapie**

Nach der initialen Publikation von Chakravarthy et al. [8] sind eine Vielzahl von Studien zur perkutanen Strahlentherapie der AMD erschienen, die allerdings keinen positiven Effekt der Strahlentherapie nachweisen konnten. Dazu gehören randomisierte klinische Studien wie die RAD-Studie mit sham-Bestrahlung im Kontrollarm [2] und die SFRADS-Studie [14]. Die

Resultate aller publizierten Studien zur perkutanen Strahlentherapie der AMD wurden kürzlich in einem COCHRANE-Report zusammengefasst [9]; dabei ergab sich kein Anhalt für einen positiven Effekt der perkutanen Strahlentherapie bei der neovaskulären AMD.

Eine Neuentwicklung stellt die mikrokollimierte Megavolttherapie dar, die in der COCHRANE-Studie noch nicht berücksichtigt wurde. Das von der Fa. Oraya Therapeutics (USA) entwickelte System besteht aus 3 mikrokollimierten 100 kV Strahlenbündeln, die über die Pars plana in das Auge geführt werden und im Bereich der Makula überlappen. Die Fixation des Auges wird über eine Saug-Kontaktlinse sicher gestellt, so dass mit Hilfe eines „eye trackers“ die Justierung der drei über die untere Pars plana geführten Strahlen zur optischen Achse erreicht werden kann. Mit dieser stereotaktischen Strahlführung wird eine weitgehende Schonung von Hornhaut und Linse erreicht und eine auf die Makula optimierte Dosisverteilung erzielt [15]. Der Durchmesser des an der Makula nutzbaren Feldes liegt bei ca. 5 mm, die Dosis am Sehnerven bei 0,2-0,24 Gray [16]. Daten liegen bisher nur aus tierexperimentellen Untersuchungen und aus einer Phase I Studie vor [16,17]. Eine weitere Studie (CLH002 Studie) sowie eine Phase 3 Studie (CLH003) sind in der Planung, wobei Zielvolumendosen von 16 Gray und 24 Gray im Vergleich zur intravitrealen Ranibizumab Therapie als PRN Schema (pro re nata: Applikation nach Bedarf) verglichen werden sollen [Petrarca, 2011 #343].

### **Episklerale Brachytherapie**

Die Brachytherapie makulärer Erkrankungen vermeidet die unvermeidlichen Komplikationen konventioneller perkutaner Strahlentherapietechniken wie Belastung des vorderen Augensegments bei der Protonenstrahltherapie oder Belastung periorbitaler Strukturen und des Partnerauges bei der Verwendung eines Linearbeschleunigers.

Studien zur episkleralen Brachytherapie bei AMD sind mit Strontium-Applikatoren ( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ) [11,12] und Palladium-Applikatoren ( $^{103}\text{Pd}$ ) [2,18] durchgeführt worden;  $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ -Applikatoren sind vereinzelt eingesetzt worden, ohne dass daraus eindeutige Daten abzuleiten wären [19].

In der Augenheilkunde wird das Strontium-Isotop  $^{90}\text{Sr}$  als Strahlenquelle für die Brachytherapie benutzt.  $^{90}\text{Sr}$  ist ein niederenergetischer Betastrahler, der mit einer Zerfallsenergie von 0,55 MeV und einer Halbwertszeit von 28,78 Jahren zu  $^{90}\text{Y}$  mit einer Zerfallsenergie von 2,27 MeV zerfällt. Die Gewebseindringtiefe ist aufgrund des steilen Dosisabfalls limitiert, so dass eine lokale Strahlentherapie auf sehr kleinem Raum möglich ist. Die 50% Isodose von Strontium-Applikatoren in Wasser liegt bei etwa 1,5 mm [20] bzw. bei 1 mm in Gewebe [21]. Epibulbäre Strontium-Applikatoren werden schon lange für die Behandlung von Tumoren und Pterygien der Bindehaut benutzt (Übersicht [20]). Jaakkola et al. entwickelten erstmals einen episkleralen Strontium-Applikator, der über einen Handgriff am hinteren Augenpol platziert werden kann und so die gezielte Bestrahlung makulärer Strukturen ermöglicht [12]. Der Applikator hat einen Durchmesser von 8 mm, so dass die gesamte Makula vom Applikator überdeckt wird. Erste Ergebnisse hatten gezeigt, dass die lokale Strahlentherapie mit diesem Strontium-Applikator eine Regression chorioidaler Neovaskularisationen erreichen kann [12]. Im Langzeitverlauf ergaben sich allerdings keine Vorteile für Patienten nach Strahlentherapie verglichen mit dem Spontanverlauf [11].

$^{103}\text{Pa}$  ist ein Gammastrahler mit einer etwas geringeren Photonenenergie als  $^{125}\text{J}$ , der überwiegend in der Brachytherapie intraokularer Tumoren verwandt wird.  $^{103}\text{Pa}$  hat eine Photonenenergie von 21 kV verglichen mit 28 kV bei  $^{125}\text{J}$ ; die Gewebseindringtiefe ist damit deutlich geringer als bei  $^{125}\text{J}$ . Die von Finger et al. publizierten Langzeitergebnisse nach Brachytherapie mit einem  $^{103}\text{Pa}$  Applikator (10-122 mm breit; mittlere Dosis im Zielvolumen 17,62 Gray) konnten zeigen, dass es nach Brachytherapie zu einer deutlichen Rückbildung exsudativer Veränderungen kommt; ein Vorteil in Bezug auf eine bessere Funktion konnte allerdings nicht nachgewiesen werden [18].

### **Epiretinale Brachytherapie**

In der letzten Zeit wurde das von der Fa. NeoVista entwickelte System (VIDION) zur epiretinalen (intraokularen) Brachytherapie der neovaskulären AMD popularisiert. Es handelt sich dabei um ein auf Strontium ( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ) beruhendes Afterloading-System, bei dem über einen 3-Port Pars plana Zugang im Rahmen einer Vitrektomie ein Strontium-Draht mit Hilfe eines handgehaltenen Applikators in die Nähe der Makula gebracht wird [13]. Angestrebt wird eine Zielvolumendosis von 24 Gray, die in einem Zeitraum von 4 Minuten eingestrahlt wird, wobei unter Berücksichtigung des steilen Dosisabfalls auf eine präzise, auf den Bruchteil eines Millimeters genaue Positionierung der Quelle notwendig ist um erhebliche Abweichungen von der angestrebten Zielvolumendosis zu vermeiden. Entsprechend der physikalischen Eigenschaften der Quelle wird die größte Dosis im Bereich der Netzhaut eingestrahlt mit einem Dosisabfall zum eigentlichen Zielorgan, der Aderhaut unterhalb der Fovea.

Bisher sind nur Phase I/II Studien zur epiretinalen Brachytherapie der AMD mit dem VIDION-System publiziert worden [22,23], die in Zentren in Mexiko und Brasilien durchgeführt wurden. Die erste dieser beiden Studien [23] hat zeigen können, dass eine Mindestdosis von 24 Gray notwendig ist um einen ausreichenden therapeutischen Effekt zu erzielen. In einer weiteren Studie der gleichen Zentren wurde der Effekt einer einmaligen Brachytherapie kombiniert mit der zweimaligen Injektion von Bevacizumab auf den Verlauf der neovaskulären AMD untersucht [22]. Radiogene Komplikationen konnten im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nicht nachgewiesen werden; die durchschnittliche Verbesserung des Sehvermögens betrug 8,9 Buchstaben.

Im Rahmen einer prospektive Phase III Studie (CABERNET-Studie: CNV Secondary AMD Treated with BEta Radiation Epiretinal Therapy)) an mehr als 450 Patienten wurde der letzten Patient im Oktober 2009 eingeschlossen. Die CABERNET Studie ist eine zweiarmige Studie, wobei Patienten mit intravitrealen Injektionen von Lucentis mit Patienten verglichen werden, bei denen eine epiretinale Brachytherapie mit dem VIDION-System durchgeführt wurde und intravitreale Lucentis-Injektionen nach einem PRN Schema nach der Brachytherapie vorgesehen waren. Die primären Endpunkte der Studie sollten nach 12 Monaten ausgewertet werden, sind aber bis jetzt noch nicht verfügbar. Geplant ist, die Studienergebnisse nach 24 Monaten im Februar 2012 anlässlich des Bascon Palmer Eye Institute 50th Anniversary Reunion & Scientific Meeting vorzustellen. Ein methodisches Problem der CABERNET Studie könnte in der Tatsache liegen, dass im Bestrahlungsarm erst die Brachytherapie und dann die intravitreale Therapie durchgeführt wurde, so dass ein möglicher Effekt auf die Verkürzung einer begonnenen intravitrealen Therapie in der Studie

nicht untersucht werden kann. Zur Beantwortung dieser Fragestellung müssen die Ergebnisse der derzeit in Großbritannien noch rekrutierenden Merlot Studie abgewartet werden. Zwischenergebnisse weiterer Studien wie der MERITAGE Studie (einem sog. IIT (Investigator Initiated Trial) sind auf Kongressen vorgetragen worden, bisher aber noch nicht als Publikation verfügbar [17].

### **Strahlenretinopathie**

Radiogene Spätschäden wie radiogene Optikusneuropathie und Strahlenretinopathie sind die gefürchtetsten Komplikationen jeder Form von Strahlentherapie im Bereich des Auges und der Orbita, die tückischerweise mit sehr langen Latenzzeiten bis zu mehreren Jahren auftreten können [24]. Wesentliche Risikofaktoren für das Entstehen einer Strahlenretinopathie sind neben der eingestrahlten Dosis die gewählte Fraktionierung [25] die Dosisrate [26] und der Gefäßstatus des betroffenen Patienten (z.B. klinisch manifester Diabetes) [27,28]. Hohe Einzelfraktionen und eine hohe Dosisleistung der Strahlenquelle führen nicht nur zu einer höheren Tumorkontrollrate [29] sondern auch zu einer höheren Inzidenz unerwünschter radiogener Komplikationen aufgrund der höheren sog. relativen biologischen Effektivität (RBE) [25]. Diese strahlenbiologischen Grundlagen müssen insbesondere bei der epiretinalen Brachytherapie berücksichtigt werden, wo die gewünschte Zielvolumendosis von 24 Gray innerhalb von 4 min eingestrahlt wird, so dass im Vergleich zur konventionellen fraktionierten Strahlentherapie von einer etwa doppelt so hohen Effektivdosis ausgegangen werden muss. Die Schwellenwerte für eine Strahlenretinopathie sind schwierig zu bestimmen und liegen bei etwa 45-55 Gray [25], so dass die bei der epiretinalen Brachytherapie verwendeten Zielvolumendosen unter Berücksichtigung der RBE im Gefahrenbereich für eine Strahlenretinopathie liegen könnte. Ähnliche Überlegungen gelten auch für die Verwendung des Oraya-Systems, wo die gewünschte Zielvolumendosis in einem vergleichbaren Zeitraum eingestrahlt wird. Bei beiden Systemen liegt die im Bereich des N. opticus eingestrahlte Dosis auch unter Berücksichtigung der RBE deutlich unter der Schwellendosis für eine radiogene Optikusneuropathie, so dass das Risiko eine Strahlenretinopathie im Vordergrund steht.

### **Diskussion**

Die initialen Arbeiten von Chakravarthy und Koautoren [30] hatten große Hoffnungen erweckt, dass die Strahlentherapie der neovaskulären AMD die Prognose verbessern könnte. Für die konventionelle Strahlentherapie einschließlich der Protonenstrahltherapie kann mittlerweile als gesichert gelten, dass diese Hoffnungen nicht erfüllt werden konnten [9]. Auch die bisher untersuchten episkleralen Applikatoren haben sich nicht als effektiv im Sinne einer Verbesserung der Visusprognose erwiesen.

Neue Gesichtspunkte der Strahlentherapie der neovaskulären AMD könnten die Entwicklung eines mikrokollimierten Systems zur perkutanen Therapie (Oraya-System) und eines epiretinalen Betastrahlers (VIDION-System) eröffnen, wobei unter Berücksichtigung der jetzt etablierten Therapie der AMD mit VEGF-Inhibitoren ein Effekt der Strahlentherapie in der Verbesserung der Effizienz der intravitrealen Therapie oder einer Reduzierung der Injektionszahl und nicht in ihrem Ersatz liegen könnte.

Zum Oraya-System sind bisher nur strahlenphysikalische Arbeiten und Phase I-Studien verfügbar. Theoretisch kann eine sinnvolle Dosisverteilung im Bereich der Makula mit einem derartigen nichtinvasiven System erreicht werden.

Zum VIDION-System liegen strahlenphysikalische Untersuchungen sowie klinische Phase I/II Studien vor, die Daten der Phase III Studie (CABERNET Studie) sind noch nicht verfügbar. Die in Deutschland erfolgte CE-Zulassung lässt keinerlei Rückschluss auf die klinische Wirksamkeit, sondern lediglich auf den sicheren Betrieb der Strahlenquelle zu. Ein Vorteil des Systems liegt in der sehr kleinräumigen Bestrahlung. Wesentliche Nachteile liegen allerdings in der in Bezug auf das Zielvolumen (subfoveale Aderhaut) ungünstigen Dosisverteilung mit einer höheren Dosis in der Netzhaut als in der Aderhaut durch die epiretinale Applikation sowie in der physikalisch bedingten hohen Dosisleistung der verwendeten Strahlenquelle. Legt man die üblichen Umrechnungsfaktoren für die relative biologische Effizienz in Abhängigkeit von der Dosisleistung zugrunde muss befürchtet werden, dass die notwendige Zielvolumendosis von 24 Gray über dem Schwellenwert einer radiogenen Makulopathie liegt, wobei die Latenzzeit bis zu mehreren Jahren betragen kann und deswegen eventuell auch in der Phase-III-Studie nicht erfasst werden kann. Weitere Nachteile des VIDION-Systems liegen in der Tatsache, dass die Bestrahlung im Rahmen einer Vitrektomie mit den damit verbundenen Risiken durchgeführt werden muss. Legt man die bekannten Zahlen für die chirurgische Behandlung des Makulaforamens zu Grunde [31] muss von einer Inzidenz von etwa 2% rhegmatogener Netzhautablösungen nach Pars plana Vitrektomie ausgegangen werden. Jede Vitrektomie hat darüber hinaus die Folge, dass phake Patienten innerhalb einer Frist von ca. 1-2 Jahren eine operationsbedürftige Katarakt entwickeln; die geringe Dosisbelastung der Linse ist dabei vernachlässigbar. Darüber hinaus ist die Halbwertszeit von intravitreal applizierten Medikamenten nach einer Vitrektomie deutlich verkürzt [32], was die Wirksamkeit einer intravitrealen Therapie beeinträchtigen könnte.

Zusammenfassend eröffnen sowohl VIDION- als auch Oraya-System zur Strahlentherapie der neovaskulären AMD neue Perspektiven insbesondere in Kombination mit der mittlerweile etablierten intravitrealen Therapie. Unter Berücksichtigung der potentiellen radiogenen und sonstigen Komplikationen beider Systeme ist ein Einsatz außerhalb klinischer Studien nicht zu verantworten und sollte unterbleiben bis Daten aus Phase 3 Studien vorliegen. Sollten sich die aus theoretischen tumorbiologischen Untersuchungen abzuleitenden Erwartungen, dass die Strahlentherapie die Effizienz der intravitrealen Therapie verbessern kann, erfüllen, erscheint das mikrokollimierte System zur nichtinvasiven Therapie vorteilhafter, weil es bei vergleichbarer Dosisverteilung die Nachteile des VIDION-Systems vermeidet und nach bislang verfügbaren Informationen auch kostengünstiger ist.

## Literatur

1. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (Stand: März 2009). *Ophthalmologe* 2009;106:457-464
2. RAD Study-Group: A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). *Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology.* 1999;106:2239-47
3. Zambarakji HJ, Lane AM, Ezra E, et al. Proton beam irradiation for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:2012-2019
4. Schilling H, Sauerwein W, Lommatzsch A, et al. Long-term results after low dose ocular irradiation for choroidal haemangiomas. *Br J Ophthalmol* 1997;81:267-273
5. Scott TA, Augsburger JJ, Brady LW, Hernandez C, Woodleigh R. Low dose ocular irradiation for diffuse choroidal hemangiomas associated with bullous nonrhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 1991;11:389-393
6. Timke C, Zieher H, Roth A, et al. Combination of vascular endothelial growth factor receptor/platelet-derived growth factor receptor inhibition markedly improves radiation tumor therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:2210-2219
7. Senan S, Smit EF. Design of clinical trials of radiation combined with antiangiogenic therapy. *Oncologist* 2007;12:465-477
8. Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1993;77:265-273
9. Evans JR, Sivagnanavel V, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD004004
10. Hanlon J, Lee C, Chell E, et al. Kilovoltage stereotactic radiosurgery for age-related macular degeneration: assessment of optic nerve dose and patient effective dose. *Med Phys* 2009;36:3671-3681
11. Jaakkola A, Heikkonen J, Tommila P, Laatikainen L, Immonen I. Strontium plaque brachytherapy for exudative age-related macular degeneration: three-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2005;112:567-573
12. Jaakkola A, Heikkonen J, Tommila P, Laatikainen L, Immonen I. Strontium plaque irradiation of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;36:24-30
13. Holmes SM, Micka JA, DeWerd LA. Investigation of a  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  source for intra-ocular treatment of wet age-related macular degeneration. *Med Phys* 2009;36:4370-4378
14. Hart PM, Chakravarthy U, Mackenzie G, et al. Visual outcomes in the subfoveal radiotherapy study: a randomized controlled trial of teletherapy for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1029-1038
15. Gertner M, Chell E, Pan KH, et al. Stereotactic targeting and dose verification for age-related macular degeneration. *Med Phys* 2010;37:600-606
16. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Gertner M. Stereotactic low-voltage x-ray irradiation for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011;95:185-188

17. Petrarca R, Jackson TL. Radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2011;5:57-63
18. Finger PT, Gelman YP, Berson AM, Szechter A. Palladium-103 plaque radiation therapy for macular degeneration: results of a 7 year study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1497-1503
19. Saric B, Sikic J, Katusic D, Vukojevic N. Brachytherapy--optional treatment for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Coll Antropol* 2001;25 Suppl:89-96
20. Kirwan JF, Constable PH, Murdoch IE, Khaw PT. Beta irradiation: new uses for an old treatment: a review. *Eye (Lond)* 2003;17:207-215
21. Hokkanen J, Heikkonen J, Holmberg P. Theoretical calculations of dose distributions for beta-ray eye applicators. *Med Phys* 1997;24:211-213
22. Avila MP, Farah ME, Santos A, et al. Twelve-month short-term safety and visual-acuity results from a multicentre prospective study of epiretinal strontium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009;93:305-309
23. Avila MP, Farah ME, Santos A, et al. Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. *Retina* 2009;29:157-169
24. Archer DB, Gardiner TA. Ionizing radiation and the retina. *Curr Opin Ophthalmol* 1994;5:59-65
25. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:765-773
26. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:609-614
27. Mauget-Faysse M, Coquard R, Francais-Maury C, et al. Radiothérapie dans la dégénérescence maculaire liée a l'age: facteurs de risque de survenue des complications, prévention et traitement des effets secondaires. *J Fr Ophtalmol* 2000;23:127-136
28. Kumar B, Palimar P. Accelerated radiation retinopathy in diabetes and pregnancy. *Eye* 2000;14 ( Pt 1):107-108
29. Logani S, Cho AS, Ali BH, et al. Single-dose compared with fractionated-dose radiation of the OM431 choroidal melanoma cell line. *Am J Ophthalmol* 1995;120:506-510
30. Chakravarthy U. Radiotherapy for choroidal neovascularisation of age-related macular degeneration: a fresh perspective. *Eye (Lond)* 2000;14 ( Pt 2):151-154
31. Rizzo S, Belting C, Genovesi-Ebert F, di Bartolo E. Incidence of retinal detachment after small-incision, sutureless pars plana vitrectomy compared with conventional 20-gauge vitrectomy in macular hole and epiretinal membrane surgery. *Retina* 2010;30:1065-1071
32. Laude A, Tan LE, Wilson CG, et al. Intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration and inter-individual variations in vitreous pharmacokinetics. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:466-475