

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
aus der Klinik für Augenheilkunde  
Direktor: Univ.- Prof. Dr. Michael H. Foerster

**Indikationen und Limitierungen der transskleralen Tumorresektion  
beim Aderhautmelanom**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der  
medizinischen Doktorwürde  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Vasileios E. Petousis  
aus Heraklion

Referent: Univ.-Prof. Dr. N. E. Bechrakis

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. U. Pleyer

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 07.12.2007

Für meine Familie

Für Ioanna E. Petousi-Kontogianni

# Inhaltsangabe

	Seite
<b>1 Einleitung</b>	<b>-7-</b>
1.1 Das Aderhautmelanom .....	-7-
1.2 Historischer Überblick .....	-8-
1.3 Anatomie .....	-11-
1.4 Primäre Augentumoren .....	-12-
1.4.1 Gutartige Tumoren .....	-12-
1.4.1.1 Kongenitale okulodermale Melanozytose (Nävus Ota) .....	-12-
1.4.1.2 Irisnävi .....	-12-
1.4.1.3 Aderhautnävi .....	-13-
1.4.1.4 Melanozytom der Papille .....	-13-
1.4.2 Bösartige Tumoren – Das maligne Uveamelanom.....	-14-
1.4.2.1 Irismelanom .....	-14-
1.4.2.2 Ziliarkörpermelanom .....	-15-
1.4.2.3 Aderhautmelanom .....	-15-
1.5 Histologie-Klassifikation .....	-16-
1.5.1 Callender-Klassifikation .....	-16-
1.5.2 W.H.O.–Klassifikation .....	-16-
1.5.3 Modifizierte Callender–Klassifikation .....	-17-
1.5.4 TNM–Klassifikation .....	-17-
1.6 Epidemiologie .....	-20-
1.7 Therapiemöglichkeiten .....	-21-
1.7.1 Enukleation .....	-21-
1.7.2 Brachytherapie .....	-22-
1.7.3 Photokoagulation .....	-23-
1.7.4 Transpupillare Thermotherapie (TTT) .....	-23-
1.7.5 Endoresektion .....	-24-
1.7.6 Transsklerale lokale Tumor-Resektion (TTR) .....	-25-
1.7.7 Protonen-Teletherapie .....	-25-
<b>2 Patienten und Methoden</b>	<b>-27-</b>
2.1 Ziel der Studie .....	-27-
2.2 Patienten .....	-28-
2.2.1 Patientenkollektiv .....	-28-
2.2.2 Erfasste Patienten .....	-29-
2.2.3 Nachbeobachtungszeit .....	-31-
2.2.4 Statistische Methoden .....	-32-
2.2.5 Ausgangsdaten aller Patienten .....	-35-
2.3 Die transsklerale Tumorresektion und die adjuvanten Bestrahlungsmethoden .....	-38-
2.3.1 Transsklerale Tumorresektion .....	-38-
2.3.2 Ru-106 Brachytherapie .....	-40-
2.3.3 Protonenteletherapie .....	-41-

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>-44-</b>
3.1	Nachbeobachtungszeit .....	-44-
3.2	Therapiebezogene Komplikationen .....	-45-
3.3	Lokales Tumorrezidiv .....	-50-
3.3.1	Lokales Tumorrezidiv und adjuvante Ru-106 Bestrahlung .....	-51-
3.3.2	Lokales Tumorrezidiv und maximaler Tumorbasisdurchmesser .....	-52-
3.3.3	Lokales Tumorrezidiv und die Fläche der Tumorbegleitabaltio bei der Erstdiagnose .....	-53-
3.4	Aderhautmelanommetastase .....	-55-
3.4.1	Aderhautmelanommetastase und Tumorprominenz .....	-56-
3.4.2	Aderhautmelanommetastase und explorative Kaplan Meier Analyse .....	-57-
3.5	Enukleation .....	-58-
3.5.1	Enukleation und Alter der Patienten .....	-60-
3.6	Visusverlauf .....	-61-
3.6.1	Präoperativer Visus .....	-63-
3.6.2	Adjuvante Ru-106 Brachytherapie .....	-64-
3.6.3	Tumorprominenz .....	-65-
3.6.4	Maximaler Tumorbasisdurchmesser .....	-66-
3.6.5	Tumor-Papillen-Abstand .....	-67-
3.6.6	Tumor-Makula-Abstand .....	-68-
3.6.7	Alter .....	-69-
3.6.8	Transsklerale Tumorresektion bis 1998 oder ab 1999 .....	-70-
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>-71-</b>
4.1	Lokales Tumorrezidiv nach TTR .....	-71-
4.1.1	Andere Modalitäten .....	-71-
4.1.2	Einflussfaktoren in Hinblick auf das Auftreten eines lokalen Rezidives .....	-72-
4.1.2.1	Adjuvante Ru-106 Bestrahlung .....	-72-
4.1.2.2	Maximale Tumorbasis .....	-73-
4.1.2.3	Ablatiofläche bei der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms .....	-73-
4.1.2.4	Andere Einflussfaktoren.....	-73-
4.2	Die Aderhautmelanommetastase nach TTR .....	-74-
4.2.1	Einflussfaktoren in Hinblick auf das Auftreten einer Aderhautmelanommetastase .....	-75-
4.2.1.1	Tumorprominenz .....	-75-
4.3	Sekundäre Enukleation nach TTR .....	-75-
4.3.1	Einflussfaktoren in Hinblick auf die Durchführung einer sekundären Enukleation .....	-75-
4.3.1.1	Alter der Patienten .....	-76-
4.4	Postoperative chirurgische Komplikationen .....	-76-
4.5	Visusverlauf nach TTR .....	-77-
4.5.1	Einflussfaktoren in Hinblick auf den postoperativen Visusverlauf .....	-77-
4.5.1.1	Präoperativer Visus .....	-78-
4.5.1.2	Tumorprominenz .....	-78-
4.5.1.3	Maximaler Tumorbasisdurchmesser .....	-78-
4.5.1.4	Tumor-Papillen-Abstand .....	-78-
4.5.1.5	Tumor-Makula-Abstand .....	-79-
4.5.1.6	Transsklerale Tumorresektion bis 1998 oder ab 1999 .....	-79-
4.5.1.7	Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien .....	-79-

**5 Zusammenfassung -80-**

**6 Literaturverzeichnis -82-**

# **1 Einleitung**

## **1.1 Das Aderhautmelanom**

Die pigmentierten und nicht pigmentierten Neubildungen sind die am häufigsten auftretenden Tumoren der Uvea. Je nach Differenzierungsstufe sind die gutartigen Tumoren (Melanozytome, Naevi) von dem bösartigen Melanom zu unterscheiden.

Diese Veränderungen kommen in allen Teilen der Uvea vor. Heute vertritt man die Ansicht, dass uveale Melanome unabhängig von ihrem Pigmentgehalt, aus den pluripotenten Melanozyten der Neuralleiste stammen und daher neuroektodermalen Ursprungs sind {1}.

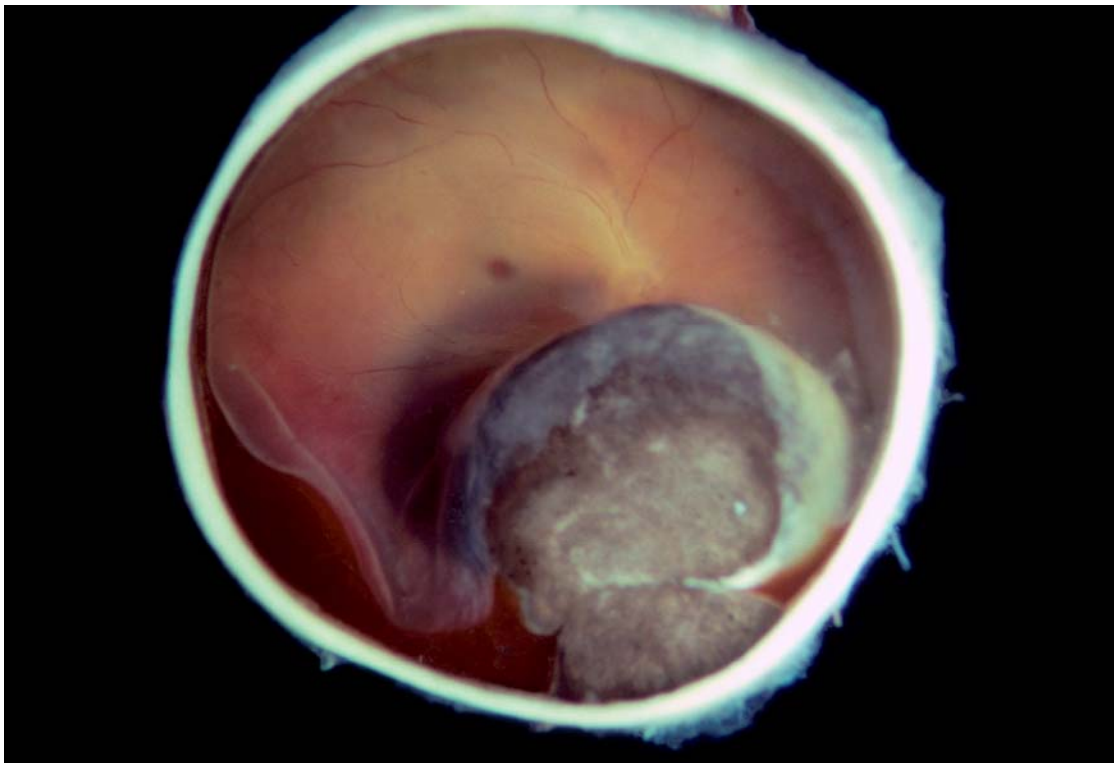


Abb.1: Das Aderhautmelanom ist ein bösartiger Tumor des Auges, der von der Uvea ausgeht.

Das unbehandelte Aderhautmelanom infiltrierte lokal innerhalb des Auges, kann sich aber durch die Sklera und selten durch den Sehnerv nach extraokular ausbreiten. Außerdem besteht das Risiko einer hämatogenen Absiedlung in andere Organsysteme.

## 1.2 Historischer Überblick

Das maligne Melanom der Uvea ist mehr als hundert Jahre bekannt. Bereits am Anfang des letzten Jahrhunderts hat René Théophile Hyacinthe Laenec (1781-1826) {2}, ein berühmter Chirurg aus der Zeit der Napoleonischen Kriege, welcher unter anderem wegen der Erfindung des Stethoskops im Jahr 1819 bekannt ist, diese pigmentierten Geschwülste als „Melanoses“ bezeichnet.



Abb.2: René Théophile Hyacinthe Laenec (1781-1826) hat als erster die pigmentierten Geschwülste der Aderhaut als „Melanoses“ bezeichnet.

Der Engländer Lawrence (1845) {3} betonte insbesondere das maligne Verhalten dieser Tumoren, wohingegen Sichel (1851) {4} zwischen der benignen und malignen Variante dieses Tumors unterschied. Eine wissenschaftliche Basis in der Studie des malignen uvealen Melanoms wurde erst durch Rudolf Virchow (1863) {5} in Berlin eingeführt, der in seiner histopathologischen Klassifikation von Tumoren frühzeitig die Bedeutung der histopathologischen Struktur des Melanoms erkannte. Er unterschied zwischen benignen Melanomata, Melano-Sarcomata und Melano-Carcinomata und zeigte, dass der Pigmentgehalt dieses Tumors von relativ geringer Bedeutung war.

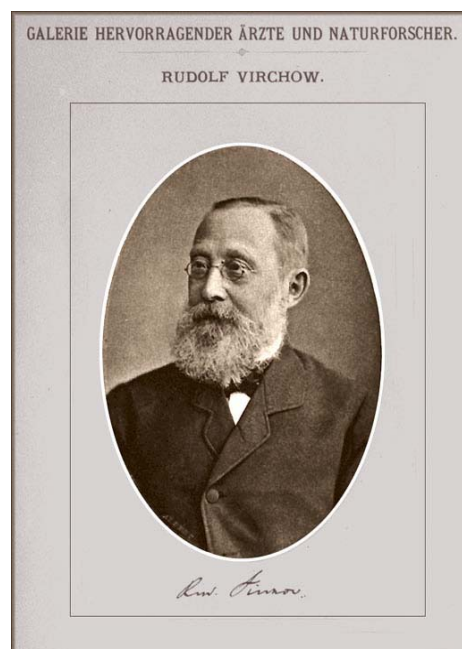


Abb.3: Rudolf Virchow hat die Bedeutung der histopathologischen Klassifikation des Aderhautmelanoms erkannt und dadurch die Grundlagen für diese geschaffen.



Fast unmittelbar danach erschienen die klassischen Arbeiten von Albrecht v. Graefe (1868) {6} und Knapp (1868) {7}, in denen die Virchow'schen histologischen Erkenntnisse bestätigt wurden und eine so hervorragende klinische Beschreibung des intraokularen Melanoms vorgelegt wurde, dass heute nur noch unwesentliche Ergänzungen diesbezüglich hinzugefügt werden müssen.

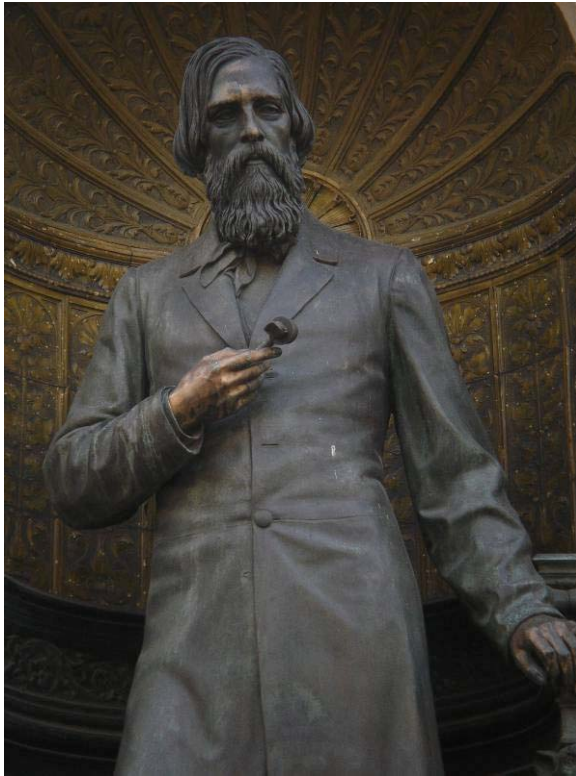


Abb. 4: Albrecht von Graefe in Berlin hat mit seiner Arbeit zu der Etablierung der Virchowschen histologischen Erkenntnisse und der Beschreibung des intraokularen Melanoms beigetragen. (Bild: Archiv von Prof. Bechrakis, Charité)

Es folgten unter anderem drei wichtige Publikationen von Hirschberg (1868-1881) {8-12}, Hirschberg und Happe (1870) {13} sowie Nettleship (1872-1879){14}. Im Jahre 1882 folgte die klassische detaillierte Monographie von Ernst Fuchs {15} aus Wien, in der alle Details und Informationen bezüglich dieses Themas aus 259 zusammengeführten Fällen einschließlich 22 eigener Patienten diskutiert wurden.



Abb.5: Ernst Fuchs beschäftigte sich in seiner klassischen Monographie 1882 mit dem Aderhautmelanom.

Andere wichtige Beiträge zu diesem Thema wurden gegen Ende des letzten Jahrhunderts von Lawford und Collins (1891) {3} mit 103 Fällen aus London, von Pannas und Rochon-Duvigneaud (1898) {16} aus Frankreich, von Pawel (1899) {17} mit 100 Fällen aus Halle und von Kerschbaumer (1900) {18} mit 67 Fällen aus Leipzig hinzugefügt. In den Beiträgen von Lagrange (1901) und Parsons (1905) wurde das gesamte Wissen dieser Zeit auf diesem Gebiet kritisch zusammengefasst und diskutiert. Dieser Wissenstand bildet die Basis unserer jetzigen Kenntnisse auf dem Gebiet des intraokularen Melanoms. Zum Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts wurde großer Wert auf die Klassifikation der intraokularen Tumoren gelegt. Die alte Unterscheidung zwischen Melano- und Leuko-Sarkom (moderne Bezeichnung: melanotisch – amelanotisch) wurde, obwohl sie klinisch relevant ist, unter der Autorität von Virchow fallengelassen.

## 1.3 Anatomie

Die Uvea liegt als mittlere Augenhaut (Tunica vasculosa) zwischen der Sklera und der Netzhaut. Sie besteht aus:

- Iris (Regenbogenhaut)
- Corpus ciliare (Ziliarkörper, Strahlenkörper)
- Choroidea (Aderhaut)

Abb.6: Anatomie des Auges und die Lokalisation der Uvea (in roten Rahmen)

Alle drei Gewebe bilden eine morphologische Einheit, sind sehr gefäßreich und enthalten einen großen Anteil an Melanozyten.

## 1.4 Primäre Augentumoren

### 1.4.1 Gutartige Tumoren

#### 1.4.1.1 Kongenitale okulodermale Melanozytose (Nävus Ota)

Es handelt sich hierbei um eine angeborene Anhäufung von Melanozyten im Auge und in den periokulären Adnexen. Das Risiko eines Aderhautmelanoms ist bei diesen Patienten erhöht. Auch die Inzidenz von Orbita- und Hirnmelanomen ist leicht erhöht. Augenlid- und konjunktivale Melanome sind extrem selten. Eine regelmäßige Untersuchung dieser Patienten ist anzuraten unter dem Aspekt der möglichen Entstehung eines Aderhautmelanoms {19}.



Abb. 7: Der Nävus Ota ist eine angeborene Anhäufung von Melanozyten im Auge und den periokulären Adnexen.

#### 1.4.1.2 Irisnävi

Irisnävi sind unscharf begrenzt, wenige Millimeter groß, wenig prominent und befinden sich in den oberflächlichen Schichten des Stromas. Durchsetzen sie vollständig das Stroma, kann die Pupille verzogen sein und ein Ectropium uveae vorliegen. Differenzialdiagnostisch sind sie schwer von malignen Melanomen abzugrenzen.

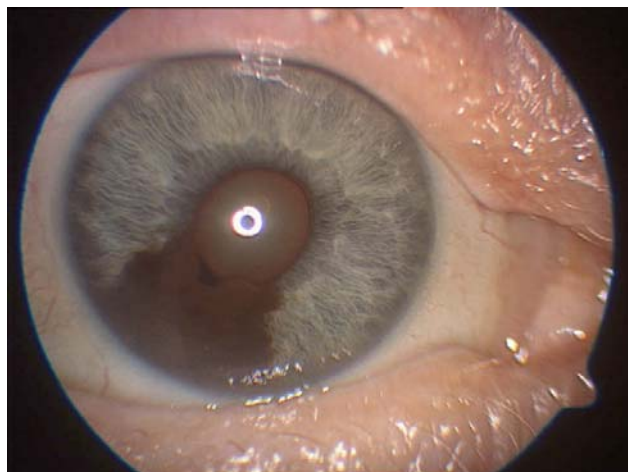


Abb. 8: Irisnävus mit leichter Pupillenverziehung und Ectropium uveae.

### 1.4.1.3 Aderhautnävi

Sie treten bei ca. 10% der Bevölkerung auf, besitzen einen Durchmesser bis zu 11 mm, eine Prominenz bis zu ca. 2 mm. Sie sind gut abgrenzbar und finden sich häufig auf ihrer Oberfläche Drusen, chronische degenerative Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (RPE) und selten choroidale Neovaskularisationen. Es besteht kein spezifisches angiographisches Muster bei Aderhautnävi. Sie weisen eine Hypo- oder eine Hyperfluoreszenz auf, je nach Pigmentgehalt oder dem Vorhandensein von Drusen. In aller Regel findet sich keine angiographisch sichtbare Mikrozirkulation<sup>{20}</sup>. Die Mehrzahl der Nävi ist asymptomatisch, gelegentlich können jedoch wegen einer Funktionsstörung der darüber liegenden Netzhaut Gesichtsfelddefekte entstehen. Ein Nävus kann in ein bösartiges Melanom übergehen oder beide können auch gleichzeitig an einem Auge vorkommen.



Abb.9: Ein flacher melanotischer Nävus mit Drusen der Bruch'schen Membran.

Verdächtige Zeichen, die auf eine maligne Transformation hinweisen, sind folgende <sup>{21}</sup>:

- Orangefarbenes Pigment auf der Nävusoberfläche (Lipofuszinpigment)
- Subretinale Flüssigkeitsansammlung
- Prominenz des Nävus, die 2 mm übersteigt
- Auftreten von Symptomen (z.B.: Photopsien)

### 1.4.1.4 Melanozytom der Papille

Das harmlose Melanozytom der Papille stellt eine Sonderform des melanozytären Nävus der Uvea dar.

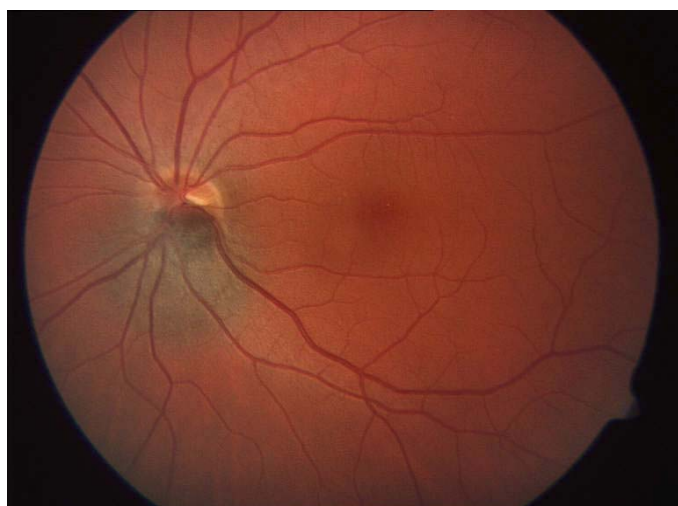


Abb.10: Ein gut abgrenzbares Melanozytom der Papille.

### 1.4.2 Bösartige Tumoren – Das maligne Uveamelanom

Das meist langsam wachsende Melanom der Uvea ist der häufigste primäre intraokulare maligne Tumor. Es kann umschrieben, diffus oder ringförmig wachsen. Diesen Tumor findet man in der Iris (5-8%), im Ziliarkörper (10-15%) und mit einer Häufigkeit von 80% in der Aderhaut {22}.

Abb. 11: In diesem Bild ist die Lokalisation von Melanomen in der Uvea zu sehen.

Melanome der Uvea sind bösartig und metastasieren insbesondere in die Leber, die Lunge und in die Knochen. Die Prognose richtet sich nach der Tumorgroße, der Lokalisation und nach dem Tumorzelltyp. Des weiteren spielt die Infiltration von Sklera, Vortexvenen und Sehnerven eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Prognose.

#### 1.4.2.1 Irismelanom

Irismelanome fallen gelegentlich beim Blick in den Spiegel auf, meist aber erst dann, wenn sie in die Pupille vorgewachsen sind und zu einer Pupillenverziehung führen. Im Gegensatz zu den Irisnävi können sie mit der Zeit wachsen, zur Zerstörung des betroffenen Auges und zu Metastasen führen.



Abb.12: Pupillenverziehung wegen eines Irismelanoms.

#### 1.4.2.2 Ziliarkörpermelanom

Ziliarkörpermelanome liegen im „toten Winkel“ des Auges und werden vom Patienten erst spät durch Akkomodations- oder Refraktionsänderungen auf Grund einer Verdrängung der Linse bemerkt. Bei großen Tumoren wird ein Schatten im peripheren Gesichtsfeld wahrgenommen.

#### 1.4.2.3 Aderhautmelanom

Die Symptomatik von Aderhautmelanomen wird durch die Lokalisation bestimmt: Je näher der Tumor am Zentrum des schärfsten Sehens (Fovea) sitzt, desto eher wird er durch Sehstörungen wahrgenommen. Melanome wachsen im Gegensatz zu Nävi mit der Zeit, verursachen häufig eine Begleitablatio und können zu einer Metastasierung führen.

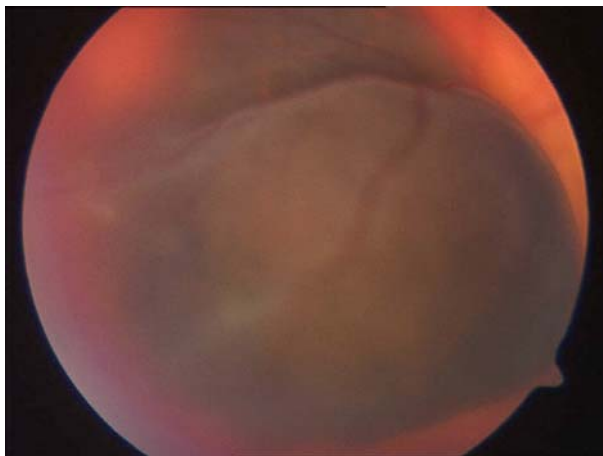


Abb.13: Aderhautmelanom, begleitet von einer Ablatio retinae als Folge der Exsudation des Tumors.

Verdächtige Zeichen, die auf das Vorhandensein eines malignen Aderhautmelanoms hinweisen, sind folgende {21}:

- Sonographisch: niedrige Reflektivität
- Angiographisch: Hyperfluoreszenz mit prominenter Neovaskularisation
- Lipofuszinpigment
- Subretinale Flüssigkeitsansammlung
- Prominenz, die 2 mm übersteigt
- Auftreten von Symptomen (z.B.: Photopsien)

## 1.5 Histologische Klassifikationen

### 1.5.1 Callender-Klassifikation

Die erste Klassifikation stammt aus dem Jahr 1931 von Callender {23}, der auf Grund der histologischen Eigenschaften des malignen Melanoms, dieses in die folgenden 6 Gruppen einteilte:

1. Spindelförmige Melanome Typ A
2. Spindelförmige Melanome Typ B
3. Faszikuläre Melanome
4. Epitheloidzellige Melanome
5. Gemischtzellige Melanome
6. Nekrotische Melanome

Auf dieser Einteilung basierte die Klassifikation der World Health Organisation (WHO) im Jahre 1979.

### 1.5.2 W.H.O.- Klassifikation (Vorsitz Zimmermann, 1979) {24}

#### I. Spindelzelltypen

1. Spindelzelltyp A – Melanome bestehen zu mehr als 75% aus Zellen des Spindelzelltyps A, die übrigen Zellen aus Spindelzelltyp B. Die Spindel A-Zellen sind relativ lang gestreckte, schlanke Zellen mit kleinen Zellkernen, die im Regelfall keine Nukleoli besitzen.

2. Spindelzelltyp B – Melanome enthalten mehr als 25% Zellen des Spindelzelltyps B, sonst vorwiegend Spindelzelltyp A und kleine Anteile von Epitheloidzellen. Spindel B-Zellen sind ebenfalls längliche Zellen. Sie sind aber größer und plumper als Spindel A-Zellen, mit einer ovoiden Form, größeren Kernen und deutlichem Nukleolus.

#### II. Epitheloidzellige maligne Melanome

Diese Tumoren bestehen zu mehr als 75% aus epitheloiden Zellen, ansonsten aus dem Spindelzelltyp A und / oder B. Epitheloidzellen sind die größten Zellen, die beim malignen Melanom vorkommen. Ihre Form variiert. Die Epitheloidzellkerne beinhalten einen bis mehrere große Nukleoli, die in ihrer Form stark variieren.

#### III. Gemischtzellige maligne Melanome

Diese Tumoren enthalten sowohl Spindel- als auch Epitheloidzellen:

1. Gemischtzellige maligne Melanome mit Spindelzelldominanz (aber unter 75%).
2. Gemischtzellige maligne Melanome mit Spindelzell-Epitheloidzell-Gleichgewicht.
3. Gemischtzellige maligne Melanome mit Epitheloidzelldominanz (aber unter 75%).



### 1.5.3 Modifizierte Callender-Klassifikation (McLean et al, 1983)

Durch die modifizierte Callender-Klassifikation wurde die bis zu dem Zeitpunkt geltende Klassifikation in einigen Punkten geändert.

- Reine Spindel A Tumoren wurden seitdem als Nävi bezeichnet
- Der faszikuläre Typ wurde nach seinen zytologischen Charakteristika klassifiziert.
- Die spindelzelligen Tumoren wurden nicht mehr in den Unterklassen A und B klassifiziert, da diese beiden Untergruppen keine signifikanten Unterschiede in ihrer Prognose aufweisen.
- Tumoren, welche auch nur wenige Epitheloidzellen beinhalten, wurden als gemischtzellige Melanome klassifiziert.

### 1.5.4 TNM-Klassifikation

Eine Arbeitsgruppe der UICC (Union Internationale contre le Cancer) hat aus der Erkenntnis, dass neben der zytologischen Klassifikation auch die Tumorgöße einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose hat, eine TNM – Klassifikation (Tab. 1) für das uveale Melanom erarbeitet.

#### TNM-Klassifikation bei der Diagnose

**T** Mit T charakterisiert man den Primärtumor und unterteilt ihn je nach Größe in 6 Untergruppen. Die Basis des Tumors wird in Papillendurchmessern gemessen (1 P.D. = 1,5 mm) und seine Höhe in Dioptrien (3 dptr. = 1 mm).

T0 Kein Primärtumor

T1 Größte Tumorbreite (Basis)  $\leq 10$  mm  
Tumorprominenz  $\leq 3$  mm

T1a Größte Tumorbreite (Basis)  $\leq 7$  mm  
oder Tumorprominenz  $\leq 2$  mm

T1b Größte Tumorbreite (Basis)  $> 7$  mm, aber  $\leq 10$  mm  
oder Tumorprominenz  $> 2$  mm, aber  $\leq 3$  mm

T2 Größte Tumorbreite (Basis)  $> 10$  mm, aber  $\leq 15$  mm  
Tumorprominenz  $> 3$  mm, aber  $\leq 5$  mm

T3 Größte Tumorbreite (Basis)  $> 15$  mm  
Tumorprominenz  $> 5$  mm

T4 Tumor mit extraokularer Ausbreitung

Tx Die Ausdehnung des Primärtumors kann nicht ermittelt werden.

**N** Mit N charakterisiert man den Befall der regionalen Lymphknoten.

N0 Kein Befall regionärer Lymphknoten

N1 Nachgewiesener Befall regionärer Lymphknoten

Nx Der Befall der regionären Lymphknoten kann nicht ermittelt werden.

**M** Mit M charakterisiert man das Auftreten von Fernmetastasen.

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen nachgewiesen

Mx Das Auftreten von Fernmetastasen kann nicht ermittelt werden.

### **PTNM-Klassifikation nach E nukleation**

**pT** Charakterisierung des Primärtumors entsprechend der T–Einteilung

**G** Histopathologische Einteilung entsprechend dem prädominanten Zelltyp

G1 Spindelzelliges Melanom

G2 Gemischtzelliges Melanom

G3 Epitheloidzelliges Melanom

Gx Histopathologische Einteilung kann nicht ermittelt werden.

**S** Mit S charakterisiert man die Sklerainvasion

S0 Keine Sklerainvasion

S1 Intrasklerale Invasion nachgewiesen, einschließlich der perineuralen und perivaskulären Invasion der Sklerakanäle

S2 Extrasklerale Tumorausbreitung nachgewiesen

Sx Sklerale Invasion kann nicht ermittelt werden.

**V** Mit V charakterisiert man die venöse Invasion

V0 Keine venöse Invasion nachweisbar

V1 Invasion von venösen Tumorgefäßen nachgewiesen

V2 Invasion von Vortexvenen nachgewiesen

Vx Die venöse Invasion kann nicht ermittelt werden.

**pN** Charakterisierung des Befalls der regionalen Lymphknoten entsprechend der N-Einteilung

**pM** Charakterisierung des Auftretens von Fernmetastasen entsprechend der M Einteilung

<b>Stadiengruppierung (Staging) des uvealen malignen Melanoms</b>			
<b>Stadium Ia</b>	T1a	N0	M0
<b>Stadium Ib</b>	T1b	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium III</b>	T3	N0	M0
<b>Stadium IVa</b>	T4	N0	M0
<b>Stadium IVb</b>	jedes T	N1	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tab.1: Stadiengruppierung nach der TNM-Klassifikation

## 1.6 Epidemiologie

Das Melanom der Uvea ist die häufigste primäre intraokulare maligne Neoplasie. Dennoch gehört es zu den seltenen Tumoren des Menschen. Es kommen jährlich ca. 5-7 Fälle pro 1 Million Einwohner in Westeuropa und den Vereinigten Staaten vor {25}. In Deutschland werden jährlich ca. 400 bis 640 Fälle diagnostiziert. Circa 12% aller Melanome beim Menschen finden sich in der Uvea. 80% der uvealen Melanome wachsen in der Choroidea. Bei 10-15% ist der Ziliarkörper betroffen und bei 5-8% die Iris {22}.

Diese Malignität kommt am häufigsten nach dem 50. Lebensjahr vor und erreicht ihr Maximum zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Im Alter zwischen 20 und 40 Jahren sind überwiegend Frauen, mit steigendem Lebensalter vorwiegend Männer betroffen. Melanozytische Tumoren der Aderhaut haben eine besondere Prädisposition bei der weißen Rasse. Aderhautnävi und Melanome werden extrem selten bei Schwarzen und Orientalen beobachtet. In den Vereinigten Staaten ist die Häufigkeit der Aderhautmelanome bei Kaukasiern 8,5mal größer als bei der schwarzen Bevölkerung und 3mal höher als bei bestimmten asiatischen Bevölkerungsgruppen {24}. Kaneko ermittelte in Japan eine Inzidenz von 0,025, d.h. die jährliche Anzahl von Neuerkrankungen beträgt nur 1/25 im Vergleich zur Häufigkeit der Melanome in der kaukasischen Gruppe. Epidemiologische Studien zeigten einen leichten Anstieg der Inzidenz des uvealen Melanoms in Gegenden mit vermehrter Sonneneinstrahlung. Außerdem konnte für diese Tumoren eine höhere Prävalenz bei Patienten mit okulärer oder okulodermaler Melanose (Nävus Ota) nachgewiesen werden.

Die Metastasenrate bei Patienten, die wegen eines Aderhautmelanoms behandelt wurden, liegt bei ca. 50% {26}. Die COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) weist eine Metastasenrate von 25% in den ersten fünf Jahren und 34% in den ersten zehn Jahren bei behandelten Aderhautmelanomen {27,30} auf. Trotz der Entstehung von Mikrometastasen bei den meisten Patienten, die in Zukunft eine makroskopische Metastase entwickeln werden, ist bei Erstdiagnose des Melanoms im Auge bei nur 1% des gesamten Patientenkollektivs in dieser Zeit eine Feststellung von Filiae im Körper möglich {28}. Bei der Metastasierung ist in 93% der Fälle zuerst die Leber betroffen. In 24% der Fälle weisen die Lunge, in 16% die Knochen, in 11% die Haut und in 10% die Lymphknoten Absiedlungen auf {29}. Die Prognose ist äußerst ungünstig mit einer Todesrate von 80% nach einem Jahr und 92% nach zwei Jahren mit einer mittleren Überlebenszeit von 6 Monaten nach Metastasenentdeckung {27}.

Als negative prognostische Faktoren hinsichtlich Metastasierungs- und Mortalitätsrisiko werden in der Literatur folgende erwähnt {30,31}:

- Große Tumorbasis
- Unklare Tumorränder
- Papilleninfiltration
- Extraokulares Wachstum
- Epitheloider Melanomzelltyp
- Alter der Patienten

## 1.7 Therapiemöglichkeiten

### 1.7.1 Eukleation

Georg Bartisch (1535-1606), ein Barbier-Chirurg aus dem 16. Jahrhundert, hat als erster eine Operation zur Entfernung des tumorbefallenen Auges beschrieben. In seinem Buch „Ophthalmodouleia: Das ist Augendienst“ aus dem Jahre 1583 beschrieb er, wie der Chirurg mit einem löffelförmigen Instrument das Auge entfernen kann.

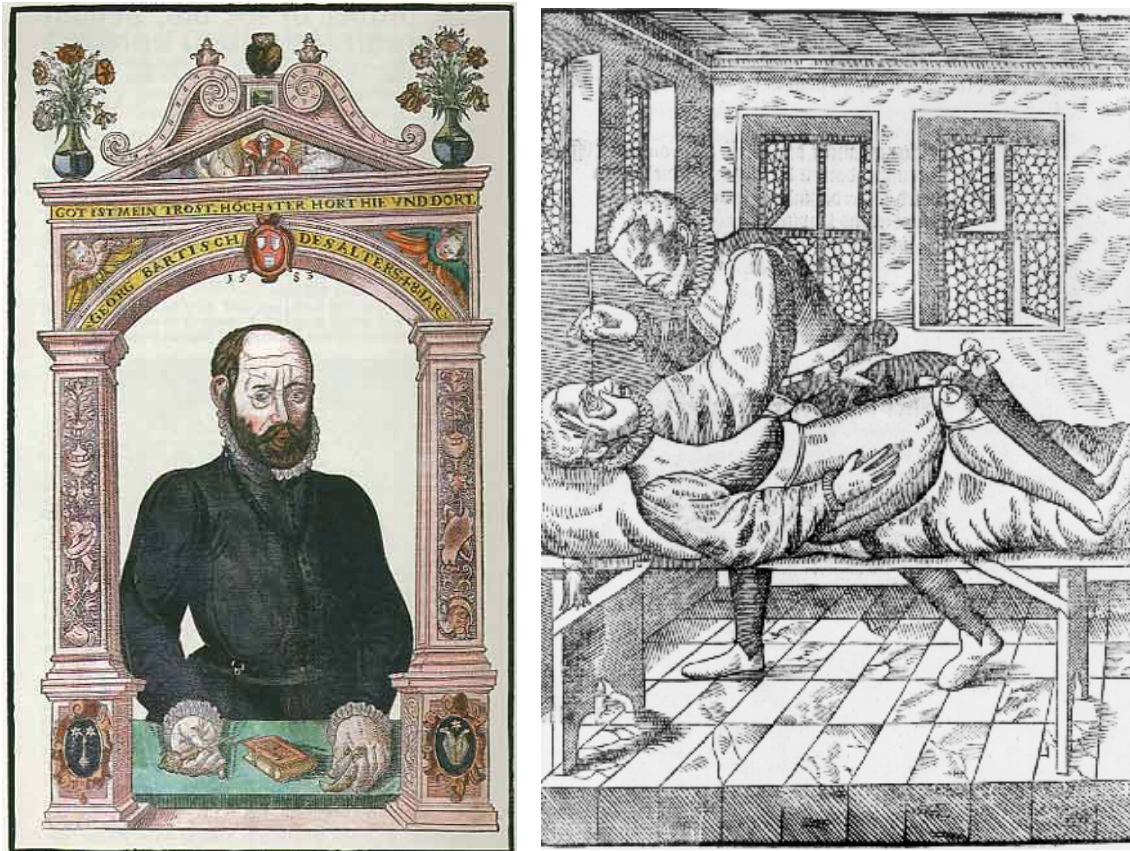


Abb. 14 - 15: Georg Bartisch beschrieb als erster die medizinisch indizierte Entfernung eines Auges. Er hat seine Methode in seinem Werk „Ophthalmodouleia“ im Jahre 1583 publiziert.

Seitdem schien die Eukleation für lange Zeit die einzige therapeutische Möglichkeit bei Aderhautmelanomen zu sein. Die Technik hat sich allerdings verbessert, und mehr verfeinerte Methoden wurden eingeführt. In den letzten Dekaden wurden mehrere neue alternative Therapiemöglichkeiten entwickelt, mit dem Ziel, das befallene Auge zu erhalten {32}. Ende der 70<sup>er</sup> Jahre postulierte Zimmerman, dass die Eukleation einen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung von Aderhautmelanompatienten im Vergleich zu bulbuserhaltenden Therapien habe {33}. Diese Aussage wurde in den folgenden Jahren durch mehrere Studien widerlegt {34-37}.

Heute besteht eine Indikation für eine Eukleation, wenn eine Tumorkontrolle mit bulbuserhaltenden Therapiemaßnahmen nicht mehr möglich ist oder das Auge infolge der Therapie erblinden würde. Einwände gegen die Implantation eines Silikon- oder Hydroxylapatit-Implantates bestehen nicht. Die heute zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren erlauben auch bei Verwendung von Orbitaimplantaten eine zuverlässige

postoperative Verlaufskontrolle. Die Maskierung eines sich eventuell entwickelnden lokalen Orbitarezidives ist nicht zu befürchten. Auch in diesen Fällen kann eine Nachbestrahlung der Orbita mit einer Zielvolumendosis von ca. 40-60 Gy erfolgen, sofern die Indikation bei histologisch nachgewiesenem extraokulären Wachstum besteht {38}.

#### Relative Indikationen zur Eukleation{39}

1. Tumordurchmesser  $\geq 17$ mm
2. Tumorprominenz  $> 6-7$ mm
3. Aderhaut-Ziliarkörpermelanom mit Ausbreitung in der pars plicata  $\geq 4$  Stunden
4. Sehnervinfiltration
5. Retinainfiltration
6. Schlechter Allgemeinzustand des Patienten

Bei ca. 10% der durch eine bulbuserhaltende Therapie behandelten Augen wird später eine sekundäre Eukleation nötig sein {39}. Der Grund kann ein lokales Rezidiv, eine Netzhautablösung oder ein Neovaskularisationsglaukom sein {40}.

### **1.7.2 Brachytherapie**

Der erste Versuch für eine Behandlung ohne Bulbusentfernung erschien im Jahre 1930, als Moore {41} durch die Implantation von strahlenden Radon-Teilchen in den Tumor eine Zerstörung der Tumorzellen schaffen wollte. Stallard verwendete zunächst Radon-Teilchen (Seeds) und später aus Kobalt ( $^{60}\text{Co}$ ) bestehende episklerale Applikatoren (Plaques){42}. Im Jahr 1966 berichtete er über mehr als 100 Patienten, welche mit  $^{60}\text{Co}$ -Applikatoren behandelt wurden{43}. Kurz darauf stellte Lommatzsch die Ruthenium-106 ( $^{106}\text{Ru}$ ) Applikatoren vor {44-46}. Er hatte 309 Patienten in einem Zeitraum zwischen 1964-1984 behandelt und behauptete, dass die Überlebensrate höher als bei Eukleationspatienten sei{46}.

Heute stehen für die Brachytherapie unterschiedliche Strahlenträger zur Verfügung. Die Strahlenträger, die in Europa am häufigsten eingesetzt werden, sind mit Ruthenium-106 beschichtet und emittieren eine  $\beta$ -Strahlung mit einer maximalen Energie von 3,53 MeV. Die 10% Isodose liegt in 6,8 mm Entfernung von der Oberfläche des Strahlenträgers im Gewebe. Diese Applikatoren sind in verschiedenen Größen und Formen kommerziell erhältlich und können aufgrund der Halbwertszeit des Rutheniums-106 von 366 Tagen ca. 2 Jahre benutzt werden {38}.

Tumoren, die eine maximale Tumorprominenz von mehr als ca. 6,5 mm aufweisen, können in der Regel mit diesen Strahlenträgern nicht mehr zuverlässig behandelt werden. In diesen Fällen kann eine lokale Strahlentherapie mit Jod-125 ( $^{125}\text{I}$ ) Strahlenträgern erfolgen. Im Gegensatz zu Ru-106 Strahlenträgern, deren Innenseite mit einer homogenen Schicht des strahlenden Materials beschichtet ist, wird bei den Jod-125 Applikatoren eine Kalotte aus Gold mit Jod-125 Seeds (4mm lange und 0,75 mm im Durchmesser messende Stäbchen aus  $^{125}\text{I}$ ) bestückt. Die Seeds werden mittels Kunststoffhaltern und Silikonklebern in der Goldkalotte fixiert. Hier liegt die 10% Isodose im Gewebe bei ca. 9 mm über der Applikatorinnenfläche.

Die von den Jod-125 Seeds emittierte  $\gamma$ -Strahlung mit einer mittleren Photonenenergie von 27-35 keV erlaubt die Behandlung bis einer maximalen Tumorprominenz von über 9 mm. Die höhere Eindringtiefe der  $\gamma$ -Strahlung und die Anwendung bei größeren Tumoren bewirken jedoch zwangsläufig, dass auch Anteile des Auges, die nicht vom Tumorwachstum direkt

betroffen sind, eine relevante Strahlendosis erhalten. Infolgedessen liegt die Komplikationsquote nach einer Therapie mit einem Jod-125 Applikator deutlich höher als nach einer Brachytherapie mit Rutheniumapplikatoren. Aus diesem Grund werden seit 2000 in der Augenklinik des Klinikums Benjamin Franklin keine Jod-Applikatoren mehr verwendet.

#### Indikationen zur Brachytherapie mittels Ru-106

1. Kleine Aderhauttumoren, die eine Aktivität aufweisen (Begleitablatio, Photopsien)
2. Tumorprominenz  $\leq 8$  mm und mehr als 2,5 mm von der Papille entfernt
3. Tumor im funktionell einzigen Auge

Die Einzelheiten der Methode werden in einem weiteren Kapitel (2.3.2) erwähnt.

### **1.7.3 Photokoagulation**

Für kleine Tumoren am hinteren Augenpol stellt die von Meyer-Schwickerath im Jahr 1972 eingeführte Photokoagulation eine Therapieoption dar {47-49}. Mittels Xenonkoagulator oder Argon-Grün-Laser (488 nm) werden die Tumoren zunächst mit Herden von mindestens 500  $\mu\text{m}$  Durchmesser konfluierend umstellt, um die Gefäßversorgung zu unterbinden {50}. Im Anschluss wird der Tumor mit Expositionszeiten von 1-1,5 s koaguliert. Diese Behandlung muß gegebenenfalls mehrfach wiederholt werden.

Als Kontraindikationen gelten Tumoren mit einer maximalen Tumorrhöhe von mehr als 3 mm und Melanome mit einer exsudativen Ablatio über dem Tumor. Da lokale Rezidive nach dieser Therapieform nicht selten auftreten, ist diese Methode der Behandlung durch neuere effizientere Methoden ersetzt worden.

### **1.7.4 Transpupillare Thermotherapie (TTT)**

Transpupillare Thermotherapie nennt sich die Zerstörung der Aderhauttumorzellen durch Überwärmung mit einer Lichtquelle (Hyperthermie). Die erste klinische Studie für die primäre Behandlung von uvealen Melanomen wurde 1995 von Oosterhuis et al. publiziert {52}. Heute ist bekannt, dass die TTT als Monotherapie eine Lokalrezidivrate von 20 % in den ersten 3 Jahren aufweist {53}.

Abb.16: Aderhautmelanom bevor (A), gerade nach (B) und 24 Monate nach TTT (C).

Im Gegensatz zur Photokoagulation wird bei dieser Therapieform mit einem Diodenlaser im Infrarotbereich (810 nm) eine Hyperthermie des Tumorgewebes mit Temperaturen zwischen 45° und 60°C erzeugt {52,54}. Der Tumor wird während der Therapiesitzung mit Expositionsherden von einem Durchmesser zwischen 1,2 mm und 3 mm und einer Expositionszeit von mehr als 60 Sekunden konfluierend abgedeckt. Diese Therapie wird gegebenenfalls mehrfach im Abstand von einigen Wochen wiederholt. Der Überwärmungseffekt hat als Folge die Zerstörung der Tumorzellen durch die Zerstörung ihrer zellulären Membranen, ihrer Mitochondrien und intrazelluläre Proteine zur Folge {52,54}.

Wesentliche Vorteile dieser Behandlungsmethode liegen in der Möglichkeit, die seitliche Ausdehnung des Behandlungsareals sehr präzise festlegen zu können sowie in der geringen Belastung für den Patienten. Indikationen sind daher kleine Tumoren am hinteren Pol, insbesondere bei juxtafoveolärer Lage, mit einer maximalen Tumorprominenz von unter 3 mm und ohne exsudative Begleitablato im Tumorareal.

Die transpupilläre Thermotheapie wird heute als Kombinationstherapie mit der Brachytherapie (sandwich therapy) oder der Protonentherapie angewandt, sowie als ergänzende Therapie bei flachen Aderhautmelanom-Rezidiven {55}.

### 1.7.5 Endoresektion

Für die Therapie juxtapapillärer Aderhautmelanome wurden neue Ansätze zur lokalen Tumorresektion ab interno entwickelt. Bei dieser Technik wird zunächst eine Vitrektomie durchgeführt, dann die Netzhaut vom darunterliegenden Tumor getrennt und so umgeklappt, dass der Tumor vom Auginnenraum her gut zugänglich wird. Die Gefäßversorgung des Tumors wird mittels Diathermie unterbunden und anschließend der Tumor entfernt. Dann wird die Netzhaut wieder mittels Laser fixiert und der Auginnenraum mit Silikon gefüllt. Die Operation ist, wie auch die transklerale lokale Tumorresektion, mit einer Brachytherapie-Nachbestrahlung oder einer Protonen-Vorbestrahlung {56} kombiniert, um verbliebene Tumorzellen zu zerstören.

#### Indikationen zur Endoresektion {57,58}

1. Tumorprominenz > 7 mm
2. Tumor mit Durchmesser ≤10mm
3. Tumorage posterior des Äquators
4. Tumor-Papillen-Abstand < 1 Papillendurchmesser (1,5 mm)
5. Juxtamakulär liegender Tumor (zentaler Visus gefährdet)

Als häufigste Nebenwirkungen könnte man die Glaskörper- und subretinale Blutung, das Sekundärglaukom und der Katarakt bezeichnen. Das Risiko eines lokalen Rezidives nach Endoresektion liegt bei 5-10 % {57,58}. In ca. 90% der behandelten Augen kann eine Enukleation vermieden werden.



### 1.7.6 Transsklerale lokale Tumor-Resektion (TTR)

Bei den hauptsächlich anterior des Äquators wachsenden Aderhautmelanomen und Ziliarkörpermelanomen treten Symptome häufig relativ spät auf. Diese Tumoren zeigen oft eine Tumorprominenz, die einer Therapie mit einem Ruthenium-Applikator nicht mehr zugänglich ist. Die lokale Strahlentherapie mit Jod-Applikatoren hat eine hohe Komplikationsrate. Ein alternativer operativer Ansatz wurde in diesen Fällen von Foulds und Damato publiziert {34}. Besonders anterior des Äquators sowie nasal gelegene, hochprominente Tumoren mit einem Durchmesser von 10 - 15 mm sind mittels dieser Therapie gut zu behandeln.

#### Indikationen zur transskleralen Tumorresektion (TTR)

1. Aderhautmelanom am Äquator oder anterior des Äquators
2. Aderhaut-Ziliarkörpermelanom mit weniger als 4 Stunden Ausbreitung in der pars plicata
3. Maximaler Durchmesser des Tumors bis 18 mm
4. Tumorprominenz  $\geq$  6mm

Kontraindikationen wie arterielle Durchblutungsstörungen, Gefäßstenosen, kardiale Vorerkrankungen, pulmonale Funktionsstörungen und neurologische Störungen sind zuvor auszuschließen.

Die Einzelheiten der Methode werden in einem weiteren Kapitel (2.3.1) beschrieben.

### 1.7.7 Protonen-Teletherapie

Die Protonentherapie kam am Berkeley Institut in Kalifornien/USA 1954 erstmals zur Anwendung. Am Harvard Zyklotron in Boston wurden seit 1961 fast 10000 Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten mit Protonen bestrahlt {51}. Als erstes europäisches Zentrum ist das Uppsala Institut in Schweden zu nennen, an dem erstmals 1957 Protonen in der Strahlentherapie genutzt wurden. Dort erfolgte die erste Bestrahlung eines Augentumors im Jahr 1989. Ein weiteres bedeutendes europäisches Zentrum ist das Schweizer Paul-Scherrer-Institut, an dem Protonenstrahlen seit 1984 zur Therapie von Augentumoren eingesetzt werden. In Europa kommt die Protonentherapie für Augentumoren seit 1989 auch in Clatterbridge/England zur Anwendung und seit 1991 in Nizza und Orsay. Es ist eine alternative Methode zur Bestrahlung, wobei der Tumor mit Protonen bestrahlt wird. Insgesamt sind Protonen wegen ihrer genauen Steuerbarkeit sehr gut zur Behandlung von Tumoren geeignet, die sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu strahlenempfindlichen Strukturen wie der Makula oder Papille befinden. Die Technik ist bei der Benutzung von Helium-Ionen ähnlich {60}.

Eine konventionelle Teletherapie mit Photonen oder Elektronen ist aufgrund der erzielbaren Dosisverteilung in konventioneller Technik zur Therapie eines uvealen Melanoms nicht geeignet. Es ist mit dieser Methode nicht möglich, vom Tumorwachstum nicht betroffene Anteile des Auges aus dem Strahlenfeld ausreichend auszublenden. Die Anwendung geladener Teilchen, z.B. in Form von beschleunigten Protonen, erlaubt jedoch eine präzise Bestrahlung auch kleiner Volumina im Auge. Für eine klinische Anwendbarkeit in der Medizin wird ein Zyklotron (Kreisbeschleuniger) benötigt. Die Gewebseindringtiefe der Protonenbestrahlung kann präzise gesteuert werden. Nach einem Aufbaueffekt im Gewebe

werden die Protonen bis zu einer spezifischen Gewebstiefe zunehmend stärker vom Gewebe absorbiert.

Für die Behandlung eines Aderhautmelanoms werden die Ränder des Tumors operativ mit röntgendichten Tantalumclips markiert, die episkleral aufgenäht werden. Der Bestrahlungsstrahl wird unter Röntgenkontrolle auf den Tumor ausgerichtet. Die eigentliche Bestrahlung erfolgt fraktioniert in 4-5 Sitzungen mit einer Zielvolumendosis von 50-60 GyE.

Die Protonentherapie von Augentumoren wird seit Juni 1998 vom Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Zusammenarbeit mit dem Hahn-Meitner-Institut in Berlin durchgeführt. Seit September 2004 hat sie die Ru-106-Brachytherapie in der adjuvanten Bestrahlung nach einer Transkleralen Tumorresektion von Aderhautmelanomen ersetzt.

#### Indikationen zur Protonen-Teletherapie

1. Juxtapapilläre oder juxtafoveale Tumoren
2. Iris- oder Ziliarkörper-Melanome
3. Prominenz < 6 mm
4. Prominenz > 7 mm in Kombination mit einer Resektion

Abb.17: Die Protonentherapie von Augentumoren wird seit Juni 1998 vom Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Zusammenarbeit mit dem Hahn-Meitner-Institut in Berlin durchgeführt

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Ziel der Studie**

Das Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Behandlungsergebnisse nach transskleraler Tumoresektion (TTR) von Aderhautmelanomen. Dabei interessierten sowohl der postoperative Visusverlauf als auch das Auftreten von Komplikationen, das Ansprechen des Tumors auf die Therapie (bzw. die Rate der lokalen Rezidive) und die Zahl der erforderlichen Enukleationen. Es sollte auch die Frage geklärt werden, ob es bestimmte Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gibt, die einen Einfluss auf den postoperativen Visusverlauf haben könnten und die Limitierungen für den Einsatz dieses operativen Verfahrens darstellen könnten.

## 2.2 Patienten

### 2.2.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten aller Patienten ausgewertet, die zwischen 1992 und 2005 aufgrund eines Aderhautmelanoms am Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Berlin mit einer transskleralen Tumorresektion operiert wurden (n=166).

Die Operationen wurden von drei erfahrenen Netzhautchirurgen durchgeführt. In den ersten 18 Monaten nach dem Einsatz der Methode erfolgte bei der Exzision keine adjuvante Bestrahlung des Tumorareals. Dies wurde im September 1993 mittels einer Ru-106 Brachytherapie eingeführt. Eine Ausnahme bietet eine Patientin, die bereits im Jahr 1993 mit Protonen bestrahlt und anschließend in Liverpool mit einer TTR operiert worden ist. Seit August 2004 ist die Ru-106 Brachytherapie durch eine vor der TTR stattfindende Protonenteletherapie im Hahn-Meitner-Institut ersetzt worden.

Adjuvante Bestrahlung	N der Patienten	% Prozent
Keine Bestrahlung	21	12,7
Ru 106	136	81,9
Protonen	9	5,4

Tab. 2: Art der adjuvanten Bestrahlung bei der transskleralen Tumorresektion

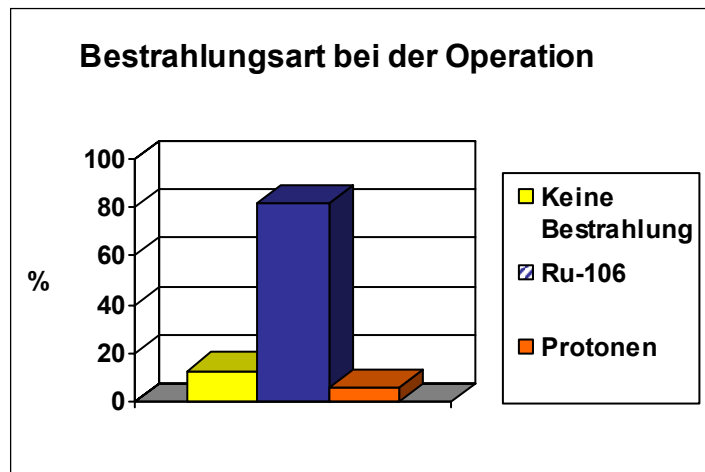


Abb. 18: Graphische Darstellung des prozentalen Anteils der Patienten je nach adjuvanter Bestrahlungsart

Bei 3 Patienten wurde der Tumor von einem Nävus Ota begleitet. In 5 Fällen wurde ein extraokulares Wachstum des Tumors in der Orbita festgestellt.

Die Patientendaten wurden durch Auswertung der Patientenakten erhoben. Die Untersuchungsergebnisse wurden in einem Computer Programm kodiert eingegeben und anschließend ins Statistikprogramm übertragen.

### 2.2.2 Erfasste Patientendaten

Bei allen Patienten wurden demographische Daten, wie Name, Vorname, Geburtsdatum, Erstuntersuchungsdatum, Datum der letzten Vorstellung, Operationsdatum und Geschlecht erhoben.

Vor der Therapie wurden bei den einzelnen Patienten folgende Untersuchungen routinemäßig zur Sicherung der Diagnose, des Befundes und der Therapieindikation durchgeführt.

- Bestimmung des bestkorrigierten Visus
- Spaltlampenuntersuchung
- Prüfung des afferenten Pupillendeffektes mittels Swinging Flashlight Test
- Augendruckmessung mittels Goldmann Applanationstonometrie
- A- und B-Scan Sonographie
- Indirekte Ophthalmoskopie
- Fotodokumentation des Augenfundus

Vor der Therapie wurden folgende Befunde dokumentiert:

- Bestkorrigierter Visus

Dezimalvisus	logMAR	Linien
1,0	0,0	21
0,8	0,1	20
0,7	0,2	19
0,5	0,3	18
0,4	0,4	17
0,3	0,5	16
0,25	0,6	15
0,2	0,7	14
0,16	0,8	13
0,12	0,9	12
0,1	1,0	11
0,08	1,1	10
0,06	1,2	9
0,05	1,3	8
0,04	1,4	7
0,03	1,5	6
0,02	1,6	5
Fingerzählen	1,7	4
Handbewegungen	2,0	3
Intakte Lichtprojektion	2,3	2
Defekte Lichtprojektion	2,6	1
Amaurose	3,0	0

Abb. 19: Der Visus wurde als Dezimalvisus, logMAR und in Linien dokumentiert.

- Ziliarkörper abgrenzbar: 1= nein, 2= ja
- Tumorage: 1= oben, 2= nasal, 3= unten, 4= temporal
- Tumorrand-Papillen Abstand in mm
- Tumorrand-Makula Abstand in mm
- Vorderkammerbeteiligung bei der Erstdiagnose (bzw. Tumoreinbruch in die Vorderkammer)
- Tumor-Linsen Kontakt bei der Erstdiagnose
- Ablatio retinae (ja/nein) und Ablatiofläche bei der Erstdiagnose: 0= keine Ablatio, 1= 1/4 der Fundusfläche, 2= 2/4 der Fundusfläche, 3= 3/4 der Fundusfläche, 4= Ablatio retinae totalis
- Pseudoexfoliationssyndrom
- Amblyopie
- Nävus Ota, okuläre Melanosis, Aderhautnävus
- Extraokulares Wachstum bei der Erstdiagnose
- Tumorprominenz in mm
- Maximaler Tumordurchmesser in mm
- Minimaler Tumordurchmesser in mm
- Melanomzelltyp: 1= spindelzellig, 2= gemischtzellig mit spindelzelliger Prädominanz, 3= gemischtzellig mit epitheloidzelliger Prädominanz, 4= epitheloidzellig, 5= keine Tumorzellen nachweisbar
- Art der adjuvanten Bestrahlung: 0= keine Bestrahlung, 1= Protonen-Teletherapie, 2= Ruthenium 106 Brachytherapie

### 2.2.3 Nachbeobachtung

Nach der Therapie wurden bei jedem Nachbeobachtungstermin folgende Befunde erhoben:

- Bestkorrigierter Visus

Es wurde der Visus nach 1,3,6,9,12 Monaten, dann alle 6 Monate und ab 7,5 Jahren jährlich dokumentiert (für Visuswerte siehe Abb.19).

- Komplikationen
  - Glaskörperblutung
  - Subretinale Blutung
  - Ablatio retinae
  - Lokales Tumorrezidiv
  - Cataracta complicata
  - Sekundärglaukom
  - Rubeosis iridis
  - Makulaödem
  - Epiretinale Gliose
  - Strahlenretinopathie
  - Strahlenneuropathie
  - Aderhautamotio
  - Doppelbilder, Strabismus
  - Aphakia operata
  - Phthisis bulbi
  - Dislokation der intraokularen Kunstlinse
  - Aderhautmelanometastase
  - Andere Malignität
  - Tod durch Tumormetastasen
  - Tod wegen anderer Ursache
  - Bulbushypotonie
  - Endophthalmitis

Bei jedem Komplikationsereignis wurde der Zeitpunkt des Auftretens dokumentiert. Als Rezidiv wurde jeder Verdacht auf eine erneute Tumoraktivität bezeichnet, der zu einer erneuten Behandlung (inklusive TTT) geführt hat.

- Chirurgische Maßnahmen zur Behandlung der Komplikationen
  - Phako + IOL
  - Lentektomie
  - Pars plana Vitrektomie
  - Pars plana Vitrektomie mit Gastamponade
  - Pars plana Vitrektomie mit Silikontamponade
  - Silikonentfernung
  - Eindellende Operation (ggf. Cerclage, Plombe)
  - Ru-106 Applikator Bestrahlung
  - Protonen-Teletherapie
  - Transpupillare Thermotherapie (TTT)
  - E nukleation, Exenteratio
  - Nachbestrahlung

## 2.2.4 Statistische Methoden

Die deskriptive Statistik umfasst absolute und relative Häufigkeiten für kategoriell skalierte Daten sowie die Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range (Minimum und Maximum) für metrisch skalierte Daten. Die Imputation fehlender Werte bei der Visuserhebung erfolgte durch die LOCF-Methode (*last observation carried forward*).

Für konfirmatorische Analysen bezüglich kategoriell skalierten Daten wurden der Chi-Quadrat- bzw. (falls der Anteil an Zellen mit erwarteter Häufigkeit kleiner als 5 oder mehr als 25% betrug) der exakte Fisher-Test verwendet. Da die metrisch skalierten Daten i.d.R. nicht normal verteilt waren, wurden für Zwei-Gruppen-Vergleiche hinsichtlich metrischer Daten bei unverbundener Fragestellung der U-Test von Mann-Whitney bzw. bei gepaarten Werten der Wilcoxon-Test verwendet, bei Vergleichen zwischen drei und mehr Gruppen dementsprechend der Kruskal Wallis- bzw. der Test von Friedman.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, das Signifikanzniveau auf  $\alpha = 5\%$  festgelegt. Die Analysen verstehen sich exploratorisch, alle p-Werte werden ohne Bonferroni-Korrektur präsentiert.

Univariate Überlebenszeitanalysen bzgl. der Zielparameter Rezidiv, Metastasierung und Eukleation wurden deskriptiv mittels Kaplan Meier Kurven durchgeführt und konfirmatorisch durch Log-Rank-Test abgesichert. Im Falle mehrerer signifikanter Prognosefaktoren wurde die Identifizierung unabhängiger Einflussgrößen mittels altersadjustierter multipler Cox-Regression durchgeführt.

Visusverläufe wurden mittels lokaler Anpassungsverfahren (Lowess-Regression) dargestellt und hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren punktweise in jährlichem Abstand analysiert.

Als Einflussgrößen wurden in dieser Auswertung nur die vom klinischen Standpunkt aus als bedeutende prognostische Faktoren angesehenen Variablen gewählt. Metrische Einflussvariablen wie präoperativer Visus oder Tumorprominenz wurden anhand von Stichprobenterzilen bzw. nach klinischen Kriterien gruppiert.

Einflussgrößen waren die Inzidenzen von:

1. Tumorage (nasal, temporal, oben, unten)
2. Ziliarkörperinfiltration
3. Melanomzell-Typ
4. Adjuvante Ru-106 Bestrahlung
5. Tumorprominenz
6. Tumorbasis
7. Tumor-Papillen-Abstand
8. Tumor-Makula-Abstand
9. Alter

Bei dem Zielereignis „lokales Tumorrezidiv“ wurde auch explorativ die Fläche der Tumorbegleitablatio bei der Erstdiagnose als Einflussfaktor eingebracht.

Bei dem Zielereignis „Aderhautmelanommetastase“ wurde als potenzieller Einflussfaktor auch das Auftreten eines lokalen Tumorrezidives ausgewertet. Wir brachten zusätzlich explorativ das Vorhandensein eines Tumor-Linsen-Kontaktes und einer Tumorbegleitablatio



bei der Erstdiagnose als Einflussfaktoren ein. Die Tumorumlage wurde in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt, da hier keine sinnvolle medizinische Bedeutung vermutet werden konnte.

Bei dem Zielereignis „Enukleation“ wurden die Faktoren: Tumorumlage, Ziliarkörperinfiltration und Melanomzelltyp nicht eingebracht.

Außerdem sollte bei dieser Studie die folgende Fragestellung beantwortet werden:

- Sind Variablen vorhanden, die einen signifikanten Einfluss auf die Visusentwicklung haben?

Als potenzielle Einflussfaktoren wurden bei dieser Fragestellung die folgenden analysiert:

1. Präoperativer Visus
2. Adjuvante Ru-106 Bestrahlung
3. Tumorprominenz
4. Maximaler Tumordurchmesser
5. Tumor-Papillen-Abstand
6. Tumor-Makula-Abstand
7. Alter

Hauptzielkriterien	Follow up (mittlere Überlebenszeit)	Potenzielle Einflussfaktoren	Explorativ analysierte potenzielle Einflussfaktoren
<u>Lokales Tumorrezidiv</u>	22,91 Monate	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tumorige</li> <li>2. Ziliarkörperinfiltration</li> <li>3. Melanomzelltyp</li> <li>4. Art der adjuvanten Bestrahlung</li> <li>5. Tumorprominenz</li> <li>6. Max. Tumorbasisdurchmesser</li> <li>7. Tumor-Papillen-Abstand</li> <li>8. Tumor-Makula-Abstand</li> <li>9. Alter</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fläche der Tumorbegleitablatio bei der Erstdiagnose</li> </ol>
<u>Aderhautmelanommetastase</u>	35,48 Monate	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lokales Tumorrezidiv</li> <li>2. Ziliarkörperinfiltration</li> <li>3. Melanomzelltyp</li> <li>4. Art der adjuvanten Bestrahlung</li> <li>5. Tumorprominenz</li> <li>6. Max. Tumorbasisdurchmesser</li> <li>7. Tumor-Papillen-Abstand</li> <li>8. Tumor-Makula-Abstand</li> <li>9. Alter</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tumor-Linsen-Kontakt bei der Erstdiagnose</li> <li>2. Tumorbegleitablatio bei der Erstdiagnose</li> </ol>
<u>Enukleation</u>	27,43 Monate	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Art der adjuvanten Bestrahlung</li> <li>2. Tumorprominenz</li> <li>3. Max. Tumorbasisdurchmesser</li> <li>4. Tumor-Papillen-Abstand</li> <li>5. Tumor-Makula-Abstand</li> <li>6. Alter</li> </ol>	

Abb. 20: Hauptzielkriterien der Studie

## 2.2.5 Ausgangsdaten aller Patienten

An der Studie nahmen 166 Patienten teil, die aufgrund eines Aderhautmelanoms zwischen 1992 und 2005 am Universitätsklinikum Benjamin Franklin behandelt wurden. 48,8 % (N=81) waren Frauen und 51,2 % (N=85) Männer (Abb. 21). Das mittlere Therapiealter aller behandelten Patienten lag bei 49,8 ( $\pm$  12,8) Jahren. Der jüngste Patient war 13 und der älteste 74 Jahre alt.

Geschlecht	N	% Prozent
weiblich	81	48,8
männlich	85	51,2

Tab.3: An der Studie nahmen 81 Frauen und 85 Männer teil.

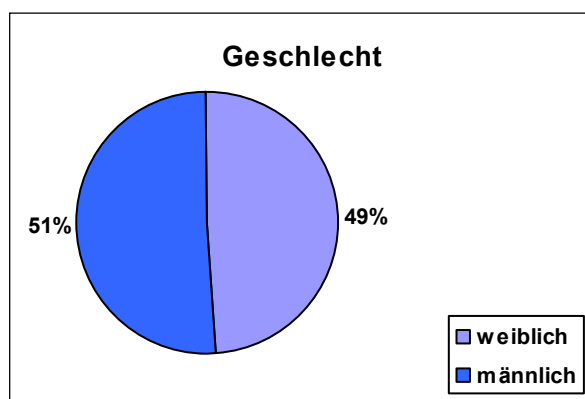


Abb.21: Graphische Darstellung der Geschlechtsverteilung der Patienten

Die Tumorumlage gestaltete sich:

- bei 8 Fällen oben
- bei 22 Fällen unten
- bei 58 Fällen nasal
- bei 76 Fällen temporal

Tumorumlage	N	% Prozent
oben	8	4,9
unten	22	13,4
nasal	58	35,3
temporal	76	46,3

Tab.4: Tumorumlageverteilung

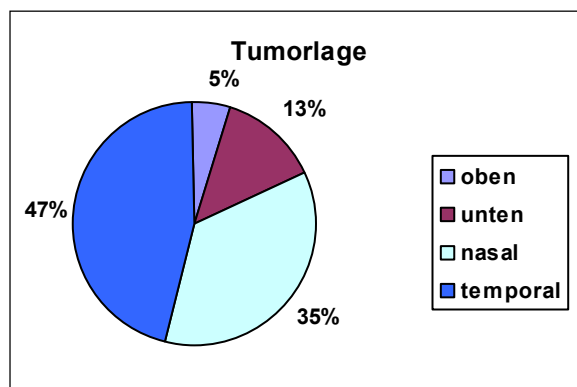


Abb.22: Graphische Darstellung der Lageverteilung der Melanome

Die Tumorprominenz wies vor der Behandlung einen Mittelwert von 9,49 mm ( $\pm$  1,98 mm) auf. Die niedrigste Tumorprominenz wurde mit 2,02 mm gemessen, die größte mit 14,60 mm.

Der maximale Tumordurchmesser hatte einen Mittelwert von 14,5 mm ( $\pm$  3,1 mm). Der niedrigste Wert wurde mit 6 mm und der größte mit 22,5 mm gemessen.

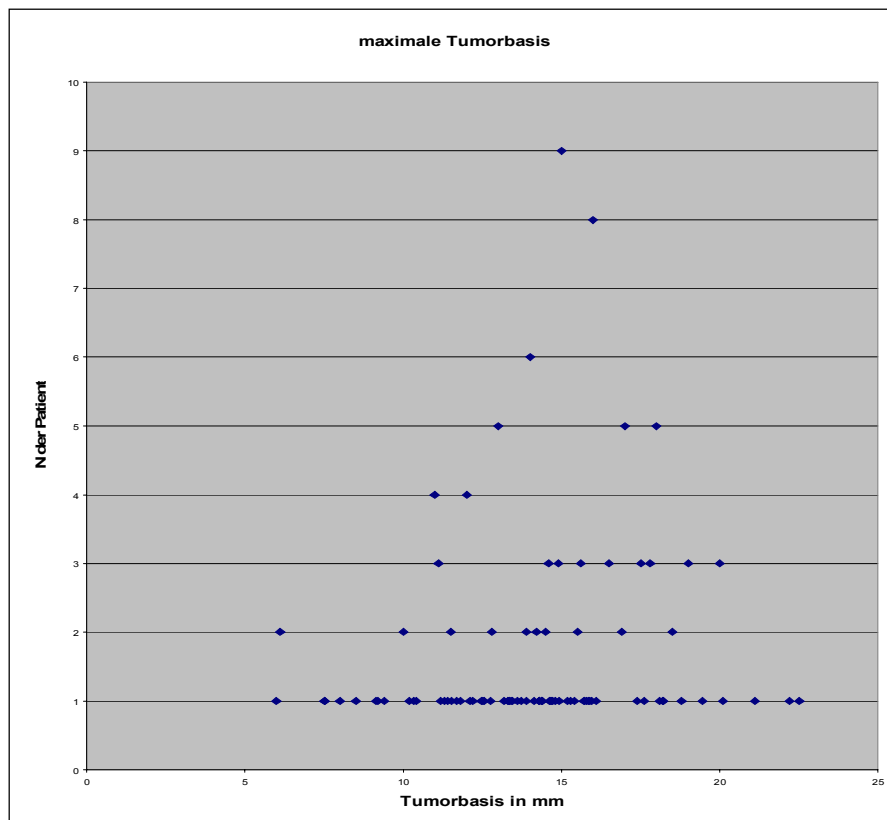
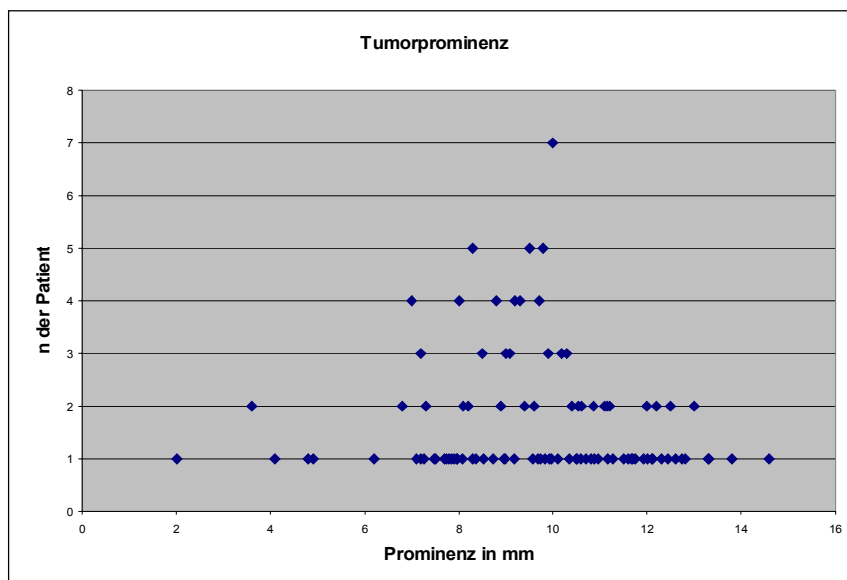


Abb.23: Graphische Darstellung der Verteilung des maximalen Basisdurchmessers der Melanome

Abb.24: Graphische Darstellung der Tumorprominenzverteilung in dem Patientenkollektiv



Der mittlere Abstand des zentralen Randes des Tumors von der Papille lag bei 10,82 mm ( $\pm$  4,41 mm), der kürzeste Abstand lag bei 3,13 mm und der längste bei 20,78 mm. Bei dem Tumorrand-Makula Abstand befand sich der Mittelwert bei 10,22 mm ( $\pm$  4,62 mm) mit dem minimalen Wert bei 0,00 mm (Makulabereich vom Tumor erfasst) und dem maximalen Wert bei 20,78 mm.

Unter den Aderhautmelanomen waren:

- 68 spindelzellig
- 75 gemischtzellig mit spindelzelliger Prädominanz
- 22 gemischtzellig mit epitheloider Prädominanz
- 1 epitheloidzellig

Zelltyp	N	% Prozent
spindelzellig	68	41
gemischtzellig mit SP-Prädominanz	75	45
gemischtzellig mit EP-Prädominanz	22	13
epitheloidzellig	1	1

Tab.5:  
Histopathologie der Melanome

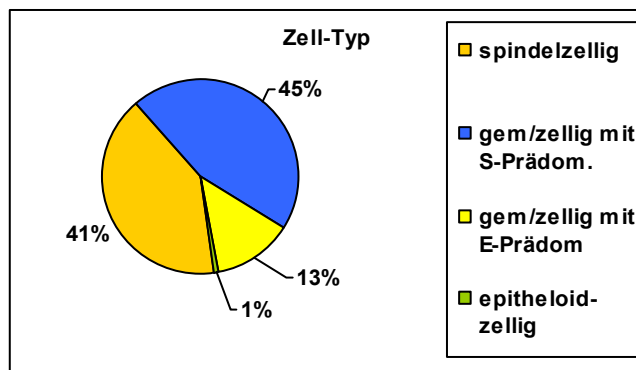


Abb.25: Überwiegend sind die Tumoren spindelzellig oder gemischtzellig mit spindelzelliger Prädominanz gewesen.

Bei 122 Patienten wurde eine Infiltration des Tumors im Ziliarkörper festgestellt. Die übrigen 44 Patienten des Kollektivs hatten keine Infiltration.

Ziliarkörperinfiltration	N	% Prozent
ja	122	73,5
nein	44	26,5

Tab.6:  
Anteil der Ziliarkörperinfiltration  
in dem Patientenkollektiv

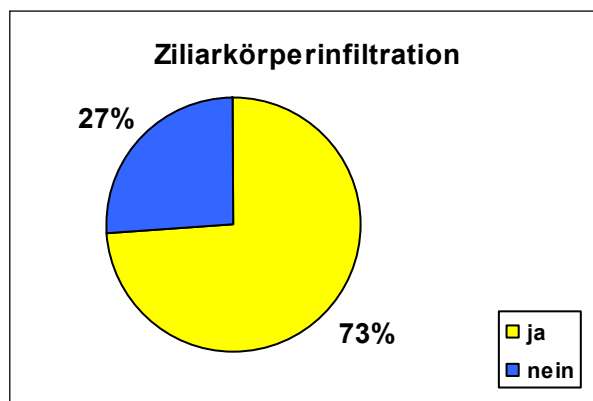


Abb.26: Bei 2/3 der Patienten wurde eine Ziliarkörperinfiltration zum Zeitpunkt der Erstdiagnose festgestellt.

Der mittlere Visus aller Patienten wies vor Behandlungsbeginn einen Wert von 16,42 Linien (ca. 0,32 als Dezimalvisus) mit einer Standardabweichung von 4,7 Linien auf. Der schlechteste Visus vor der Behandlung lag beim Erkennen von intakter Lichtprojektion und der beste bei 21 Linien (1,0 als Dezimalvisus).

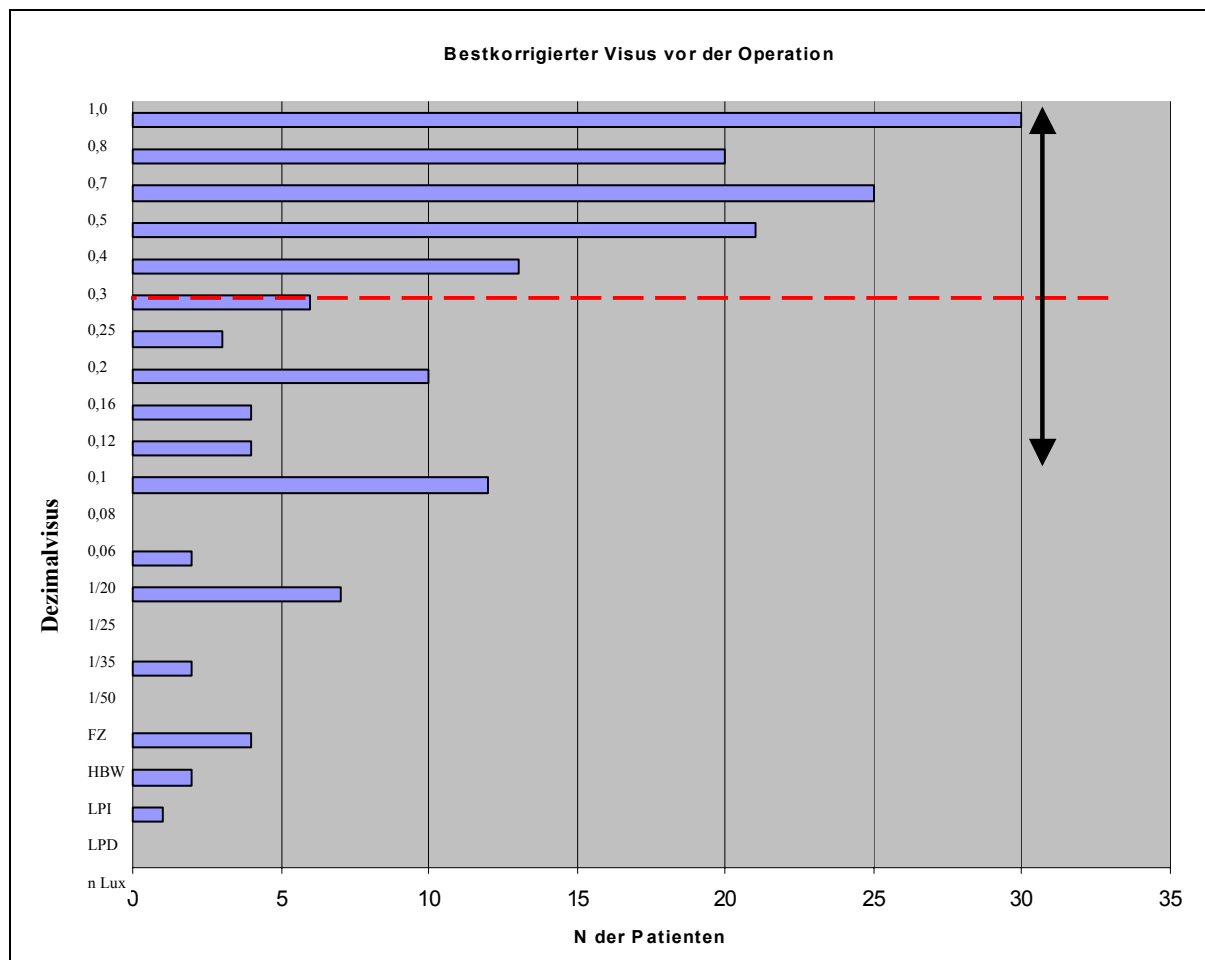


Abb.27: In der obigen Grafik sind der präoperative Visus in Linien sowie die Zahl der Patienten bei jeder Visusstufe dargestellt worden. In heller Farbe wird der mittlere Wert repräsentiert. Die schwarzen Pfeile zeigen die Standardabweichung.

## 2.3 Die transsklerale Tumorresektion und die adjuvanten Bestrahlungsmethoden

### 2.3.1 Transsklerale Tumorresektion

Die operative Technik entspricht im Wesentlichen der von Foulds entwickelten lamellierenden Sklerapräparation und anschließender Choroidektomie. Diese Methode wird in systemischer arterieller Hypotonie (auf 40 mmHg) und Vollnarkose durchgeführt. Aus diesem Grund musste der Patient strenge Kriterien der kardiovaskulären und zerebralen Belastbarkeit erfüllen. Durch die arterielle Hypotonie werden intraoperative Komplikationen, wie intraokulare Blutungen, reduziert.

Die Bindehaut wird eröffnet und die Tumorränder mittels Transillumination dargestellt. Ein Sklerafenster wird präpariert, so dass anschließend eine weitere tiefe Skleralamelle eingeschnitten wird. Der Tumor wird entfernt. Die Netzhaut bleibt intakt und wird nicht berührt. Die Entfernung des Tumors begünstigt eine Begleitablatio im Tumorbereich. Am Ende der Operation wird das Sklerafenster wieder zugenäht. Um eventuell übrig gebliebene Tumorzellen zu zerstören wird die Operation mit einer Brachytherapie-Nachbestrahlung oder einer Protonen-Vorbestrahlung kombiniert.

Abb. 28-29: Nach der Eröffnung der Bindehaut wird eine Skleralamelle über dem lokalisierten Tumorbett präpariert, die ca.  $\frac{2}{3}$  der Skleradicke aufweist

Abb. 30-31: In der Folge wird die tiefe Skleralamelle mit dem aufliegenden Tumor aus der Uvea freipräpariert und von der eventuell anhaftenden Netzhaut abgelöst

### 2.3.2 Ru-106 Brachytherapie

Das Behandeln von Aderhautmelanomen mittels radioaktiven Applikatoren besteht aus zwei Operationen in lokaler Anästhesie oder in Intubationsnarkose. Die Strahlenträger werden operativ auf der Sklera des betroffenen Auges fixiert. Die Tumorgrenzen werden intraoperativ mittels Diaphanoskopie oder Indentation auf der Sklera markiert, da die verwendeten Strahlenträger die Grenzen des Tumors allseits überlappen müssen. Um eine Darstellung der Tumorränder zu schaffen, es ist öfter notwendig, einen oder mehrere Musculi recti anzuschlingen.

Abb. 32: Bei einer Applikatorbestrahlung ist eine strahlende Kalotte auf die Sklera, korrespondierend zum Tumor gesetzt. Sie kann viele verschiedene Formen und Größen, je nach Tumorform und Tumorausdehnung, haben.

Wenn der Tumor gut markiert ist, kann der Operateur den Applikator auf die Sklera, direkt über den Tumor legen und mit unresorbierbaren Fäden befestigen. Falls in diesem Bereich der Sklera ein Muskelansatz liegt, muss der Muskel abgetrennt und an einer anderen Stelle befestigt werden, wobei der Muskelansatz selbst durch einen unresorbierbaren Faden markiert wird. Später, bei der Entfernung des Applikators, wird der Muskel wieder an seine primäre Stelle angenäht. Dieser zweite Eingriff findet statt, wenn die Bestrahlungszeit abgeschlossen ist. Die Liegedauer der Strahlenträger variiert in Abhängigkeit von der aktuellen Dosisleistung des Applikators und der maximalen Tumorprominenz zwischen 1 und 10 Tagen. Die Bindehaut muss wieder eröffnet und der Applikator entfernt werden. Für die relativ gering strahlenempfindlichen uvealen Melanome wird eine Bestrahlungsdosis von ca. 100 GyE an der Tumorspitze empfohlen {38}.

Abb. 33: Bei Anschlingen der m. recti kann der Tumor durch Transillumination dargestellt werden.



Abb. 34: Wenn der Tumor direkt unter einem Muskel liegt, wird der Muskel abgetrennt und an einer anderen Stelle befestigt, bis die Bestrahlung abgeschlossen ist.

Abb. 35: Der Operateur legt den Applikator auf die Sklera, direkt über den Tumor.

Häufige Nebenwirkungen sind radiogene Katarakt, radiogene Retinopathie sowie Optikusneuropathie und Sicca-Symptomatik. Das Risiko eines lokalen Rezidives liegt bei 10-30% {65}.

### **2.3.3 Protonenteletherapie**

Die Bestrahlung mit hochenergetischen Protonen bietet aufgrund der besseren Tiefendosisverteilung therapeutische Vorteile gegenüber den anderen klinisch verfügbaren Strahlenarten. Protonen zeigen eine „inverse“ Dosisverteilung in der Tiefe des bestrahlten Gewebes, d. h. die Dosis steigt mit wachsender Eindringtiefe nichtlinear an und erreicht in einer von der Ausgangsenergie abhängigen Tiefe ein Maximum, den sogenannten Bragg-Peak, danach kommt es zu einem steilen Dosisabfall. Die Lage des Bragg-Peak kann durch die Energie der geladenen Teilchen genau festgelegt werden. Außerdem ist die seitliche Streuung von Protonenstrahlen wesentlich geringer als die von Gamma- oder Elektronenstrahlen. Die physikalischen Eigenschaften dieser Strahlen erlauben eine präzise Dosisapplikation auf den Tumor, ohne gesundes Gewebe und die kritischen Strukturen am Augenhintergrund zu belasten. Der hohe technische Aufwand der Protonenbestrahlung lohnt sich bei gut lokalisierbaren Tumoren in unmittelbarer Nachbarschaft von Gewebe mit hohem Nebenwirkungsrisiko. Dies trifft vor allem für Tumoren zu, die dicht neben dem Sehnerv oder

der Makula liegen{66}. Durch die Protonentherapie gelingt in diesen Fällen die Zerstörung des Tumors bei weitgehender Erhaltung der Sehkraft.

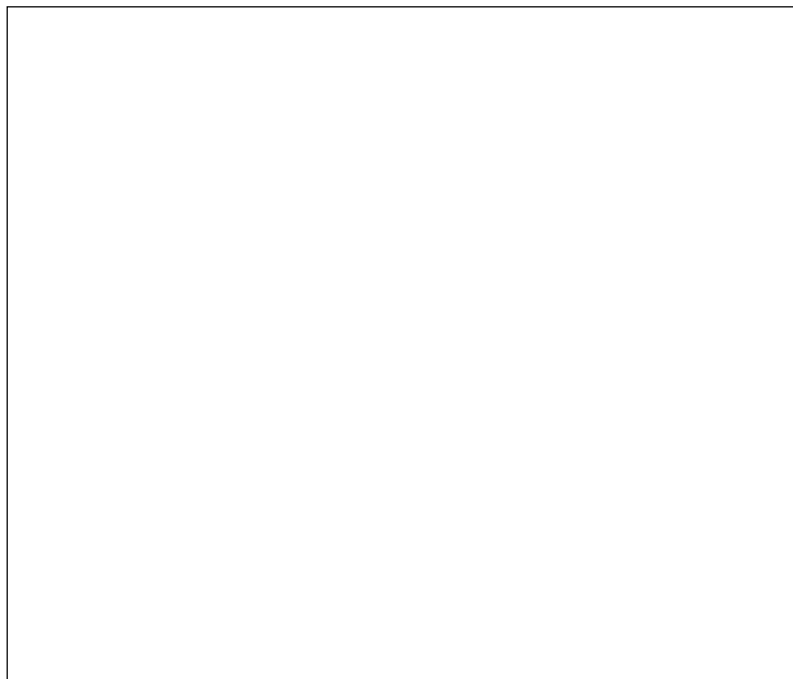


Abb. 36: Moduliertes Energieprofil des Protonenstrahls mit mehreren hintereinander liegenden Bragg-Peaks.

Die im Hahn-Meitner-Institut in Berlin angewendete Bestrahlungstechnik entspricht im Wesentlichen der des Schweizer Paul-Scherrer-Instituts {67}. Hierbei werden nach der Diagnose zunächst die Lage und die Ausdehnung des Augentumors bestimmt. Zur Vorbereitung auf die Bestrahlung und um die exakte Position des Patienten während der Bestrahlung zu gewährleisten, werden die Ränder des Tumors mit röntgendichten Tantalumclips markiert. Diese werden in Vollnarkose so auf die Sklera im Bereich der Tumorränder aufgenäht, dass sie das spätere Bestrahlungsfeld markieren. Die Abstände zu Sehnerv, Makula und Linse können sowohl aus diesen Informationen wie auch aus der sonographisch bestimmbaren Länge des Bulbus rekonstruiert werden.

Abb. 37: Schematische Darstellung der Protonenbestrahlung.

Weiterhin werden auf dem Behandlungsstuhl ein Beißblock und eine Gesichtsmaske angefertigt, die der Fixierung des Patienten auf dem Behandlungsstuhl dienen. In

Bestrahlungsposition werden vom erkrankten Auge mehrere Röntgenaufnahmen mit verschiedenen Blickrichtungen gemacht. Es wird ein Computermodell des erkrankten Auges erstellt. Durch eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung wird die optimale Bestrahlungsposition des Patienten ermittelt. Der mit Hilfe eines Kreisbeschleunigers erzeugte Protonenstrahl kann sowohl in seinem Durchmesser wie auch in seiner Eindringtiefe mit Hilfe eines Reichweitenmodulators und Blenden so moduliert werden, dass der Bragg-Peak gleichmäßig über das Zielvolumen verteilt ist. Dadurch erreicht man eine homogene Dosisverteilung über einen großen Tiefenbereich unter weitgehender Schonung benachbarter sensibler Strukturen.

Abb. 38: Patient in Bestrahlungsposition mit Gesichtsmaske, Beißblock und Lidhaltern.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Nachbeobachtungszeit

Die mittlere postoperative Beobachtungszeit des gesamten Patientenkollektivs betrug 42,29 ( $\pm$  34,10) Monate. Die längste Beobachtungszeit lag bei 12 Jahren.

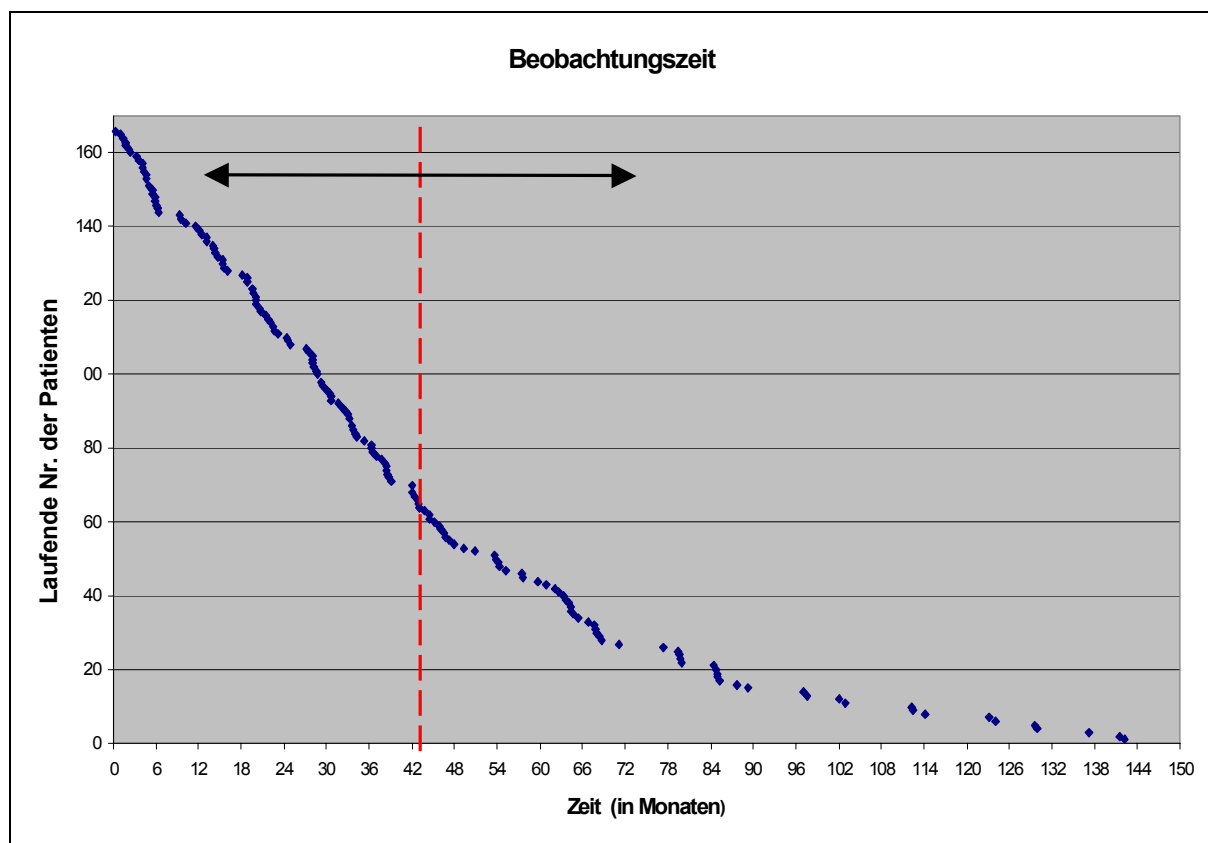


Abb. 39: Nachbeobachtungszeit jedes Patienten, mittlere Nachbeobachtungszeit durch die helle Linie dargestellt, Standardabweichung durch den schwarzen Pfeil dargestellt.

## 3.2 Therapiebezogene Komplikationen

In 124 von 161 Fällen (75,7%) kam es nach der Behandlung zu einer Blutung im Glaskörperraum. Die Wahrscheinlichkeit einer Glaskörperblutung nach 5 Jahren betrug laut der Überlebensanalyse 76,3%.

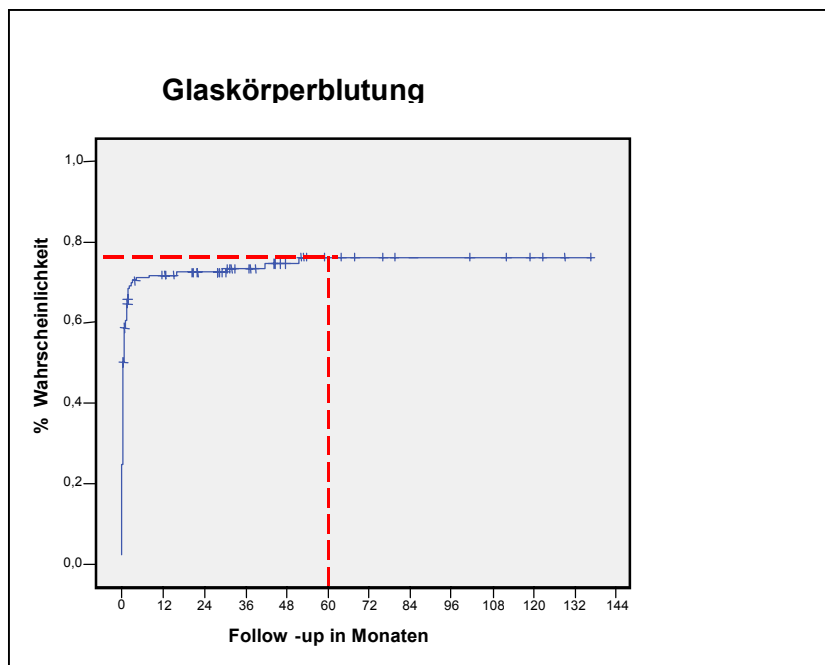


Abb. 40: Wahrscheinlichkeitskurve des Ereignisses „GK-Blutung“

Bei 106 Patienten (65,8 %) bildete sich die Blutung nur einmalig. Bei 16 Patienten (9,6%) kam es entweder nach Spontanresorption oder nach operativer Sanierung zu einem Rezidiv der Glaskörperblutung.

In 90 Fällen (55,9%) bildete sich eine subretinale Blutung. Bei einem Patienten (0,6%) trat die subretinale Blutung zum zweiten Mal auf. Die Wahrscheinlichkeit einer subretinalen Blutung betrug 56% nach 5 Jahren.

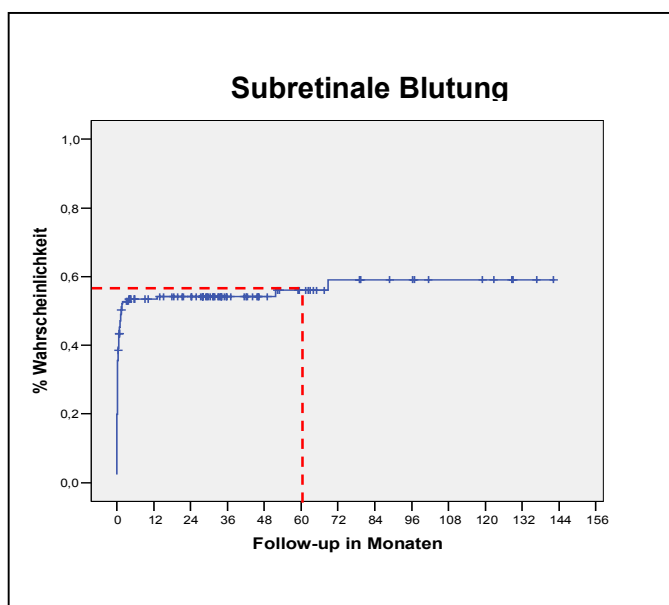


Abb. 41: Wahrscheinlichkeitskurve der Komplikation „subretinale Blutung“

In 63 Fällen bildete sich nach der Behandlung eine Ablatio retinae. Diese trat bei 41 Patienten (25,5%) einmalig, bei 15 Patienten (9,3%) zweimalig, bei 6 Patienten (3,7%) dreimalig und bei 1 Patienten (0,6%) viermalig auf. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Ablatio retinae war 43,3% nach 5 Jahren.

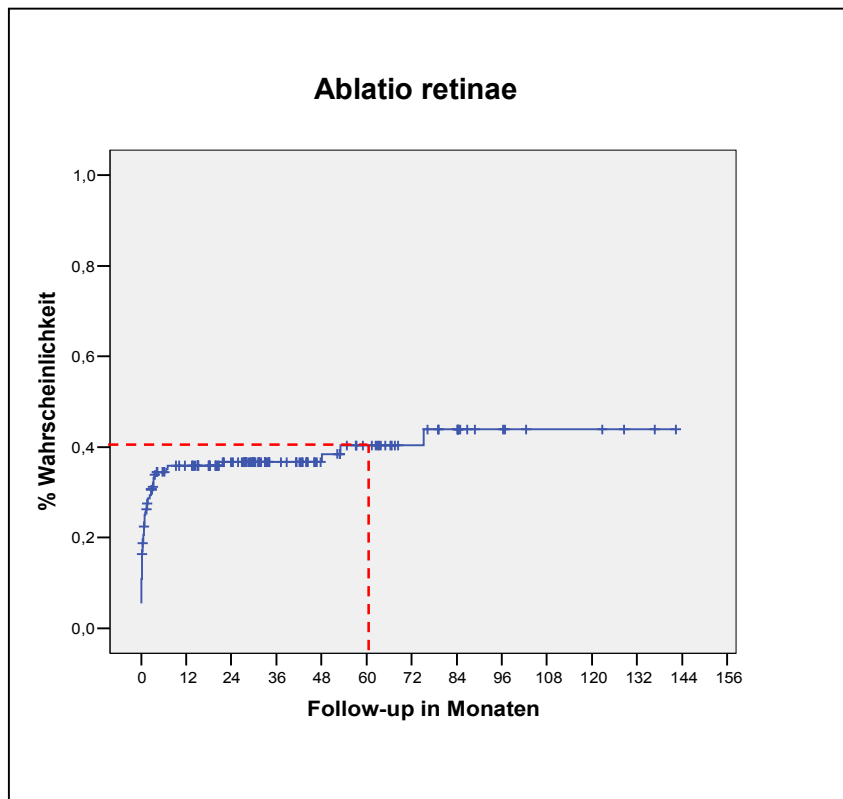


Abb. 42:  
Wahrscheinlichkeitskurve  
der Komplikation „Ablatio  
retinae“

Die Katarakt-Wahrscheinlichkeit betrug 54,9% nach 5 Jahren. Bereits bei der Erstdiagnose pseudophake Augen (n=3) wurden in die Auswertung nicht eingebracht.

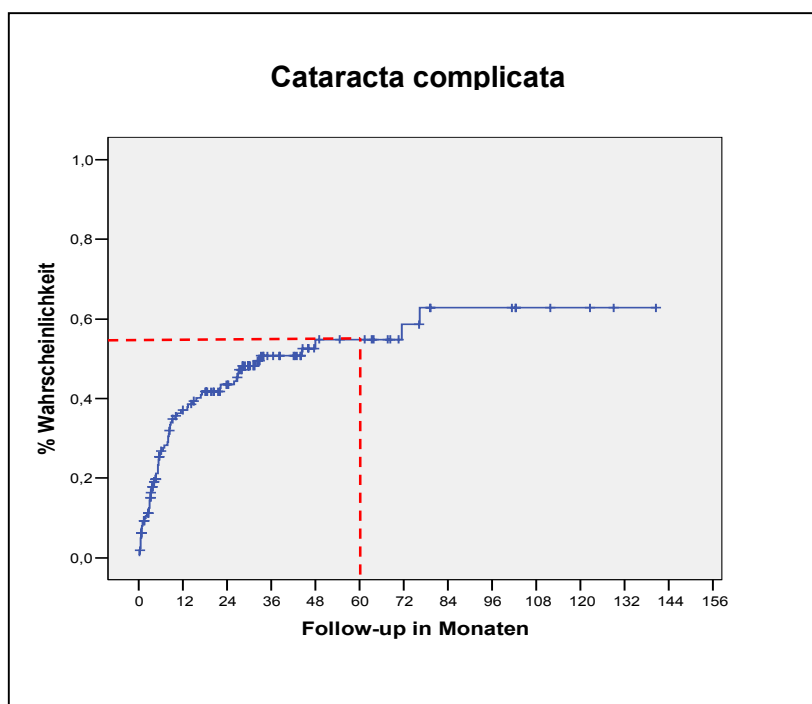


Abb. 43: Katarakt-  
Wahrscheinlichkeit in den  
ersten 5 Jahren

Auftreten von Strahlenkomplikationen: in 15 Fällen (9,3%) trat eine Strahlenneuropathie und in 14 Fällen (8,7%) eine Strahlenretinopathie auf. Die Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren betrug 10,6% für eine Strahlenneuropathie und 10,8% für eine Strahlenretinopathie.

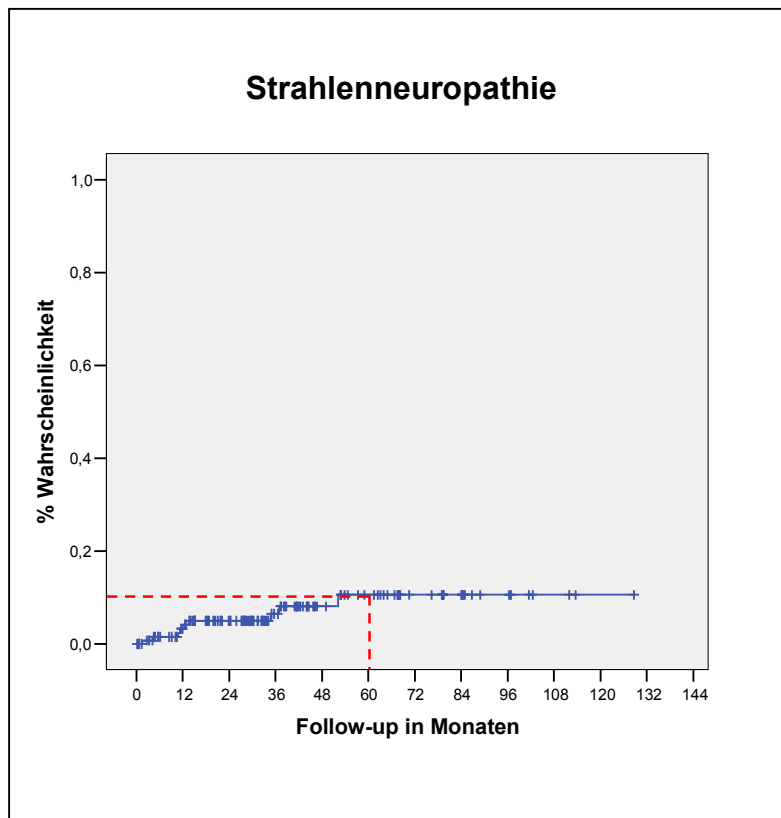


Abb. 44:  
Wahrscheinlichkeitskurve der  
Komplikation  
„Strahlenneuropathie“

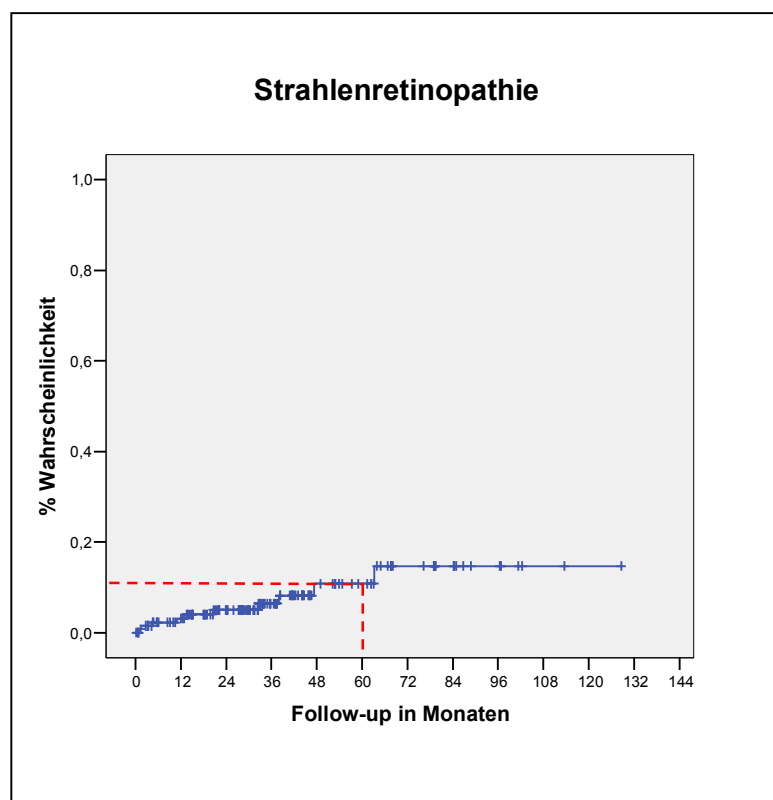


Abb. 45:  
Wahrscheinlichkeitskurve der  
Komplikation „  
Strahlenretinopathie“

In 14 Fällen (8,7%) kam es zu einem Sekundärglaukom und in 15 Fällen (9,3%) zu einer klinisch erkennbaren Rubeosis iridis. Die Wahrscheinlichkeit eines Sekundärglaukoms nach 5 Jahren betrug 11,2%. Der Anteil der Augen, bei denen sich nach 5 Jahren eine Rubeosis iridis entwickelt hat, betrug 11,6%.

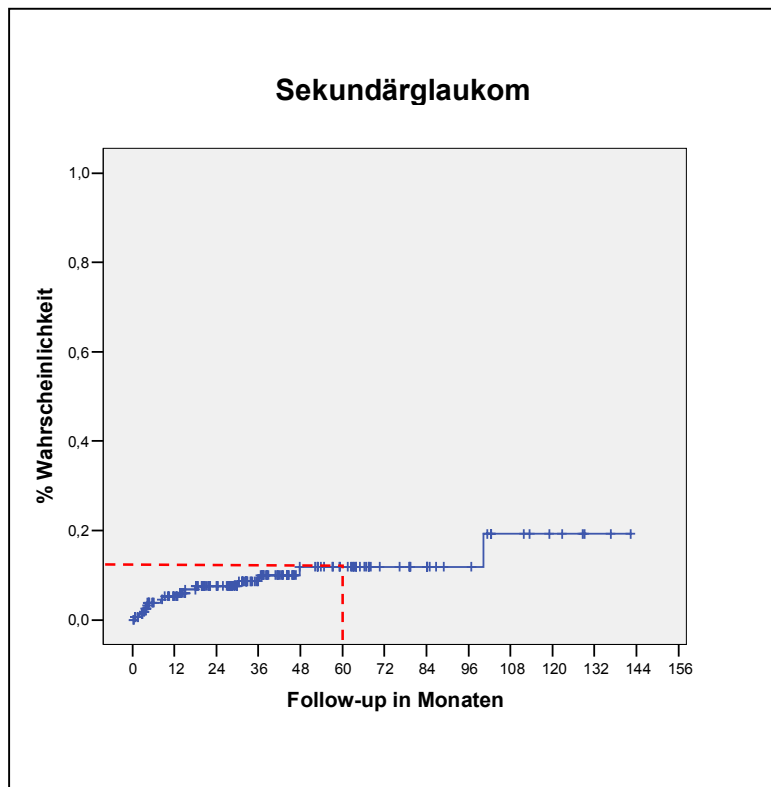


Abb. 46:  
Wahrscheinlichkeitskurve der  
Komplikation „Sekundärglaukom“

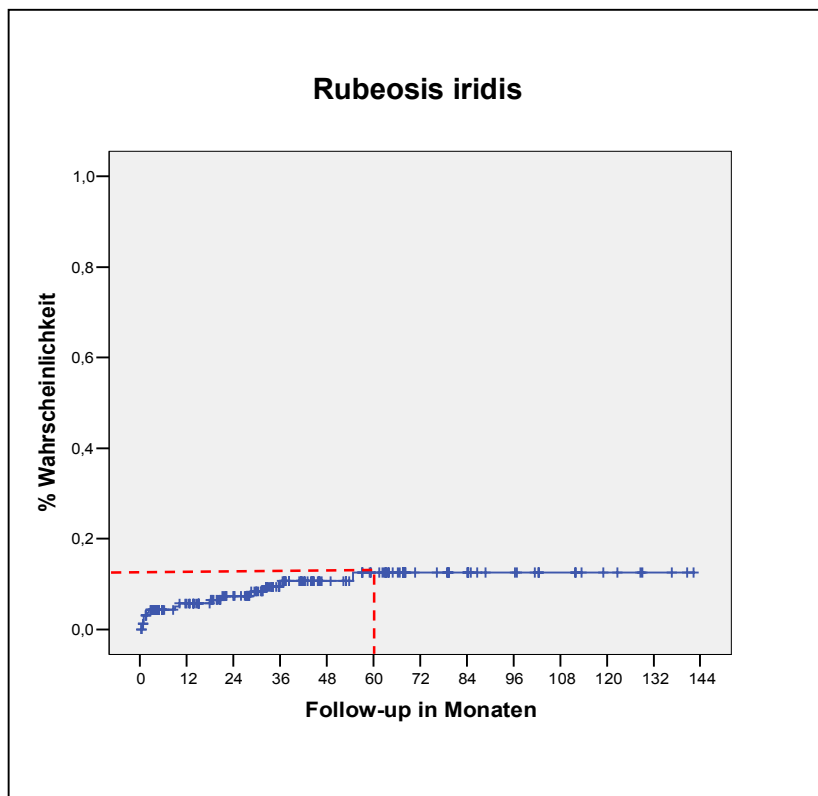


Abb. 47:  
Wahrscheinlichkeitskurve  
der Komplikation  
„Rubeosis iridis“



Bei 12 Patienten (7,4%) konnte nach der Behandlung ein Makulaödem und bei 24 Patienten (14,9%) eine epiretinale Gliose festgestellt werden. In 23 Fällen (13,13%) klagten die Patienten über Doppelbilder und in 12 Fällen (7,4%) kam es zu einer Bulbushypotonie oder einer Phthisis bulbi. Die folgende Abbildung fasst die Wahrscheinlichkeiten zur Entwicklung einer der o.g. therapiebezogenen Komplikationen in den ersten 5 postoperativen Jahren nach der Überlebensanalyse zusammen.

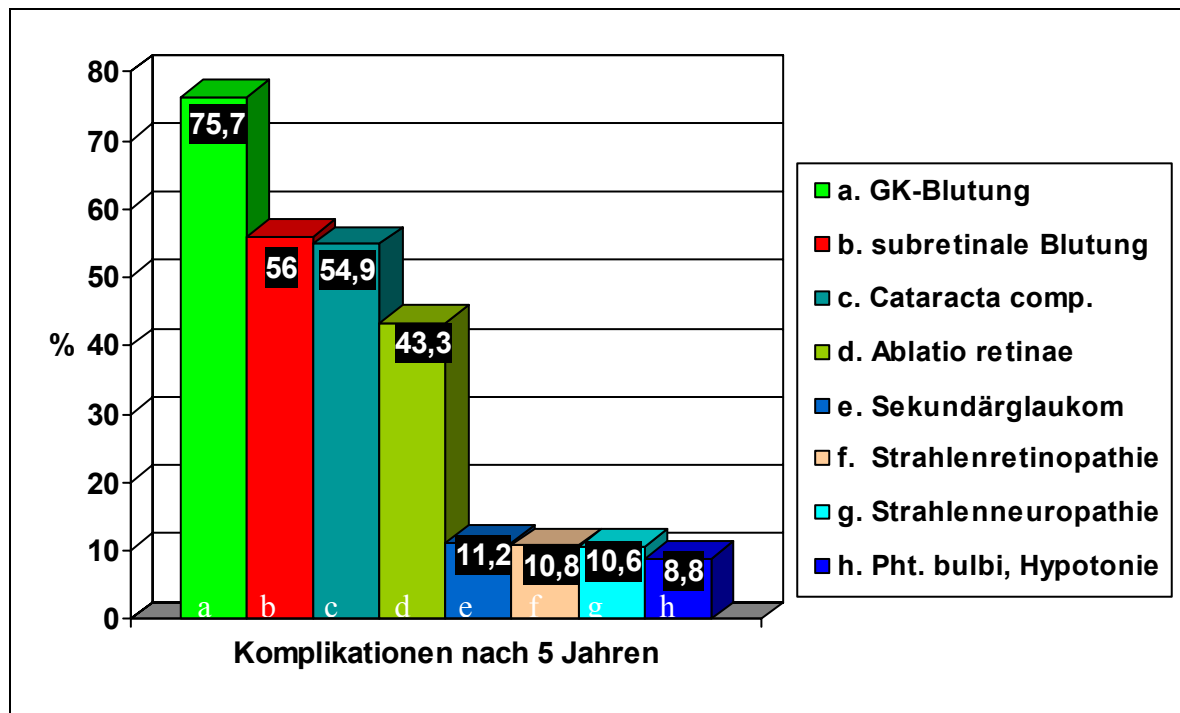


Abb. 48: Postoperative Komplikationen der ersten 5 postoperativen Jahren zusammengefasst

### 3.3 Lokales Tumorrezidiv

Nach der Analyse betrug die Wahrscheinlichkeit für ein lokales Tumorrezidiv 29% nach 5 Jahren. 35 Patienten entwickelten im Zeitraum nach der transskleralen Tumorresektion ein lokales Tumorrezidiv. Der Zeitpunkt des Auftretens war frühestens nach 19 Tagen, spätestens nach 79 Monaten (2370 Tagen = 6,58 Jahren), im Mittel nach 28,3 Monaten, Standardabweichung 20 Monate.

Zeitpunkt des Rezidives: Follow-up in Monaten		
N	Rezidiv: ja	35
	Rezidiv: nein	131
Mittelwert		28,3
Medialer Wert		10,3
Std. Abweichung		20
Minimum		0,62
Maximum		79,66

Tab. 6: 35 aus den 166 Patienten des Kollektivs wiesen ein lokales Rezidiv auf.

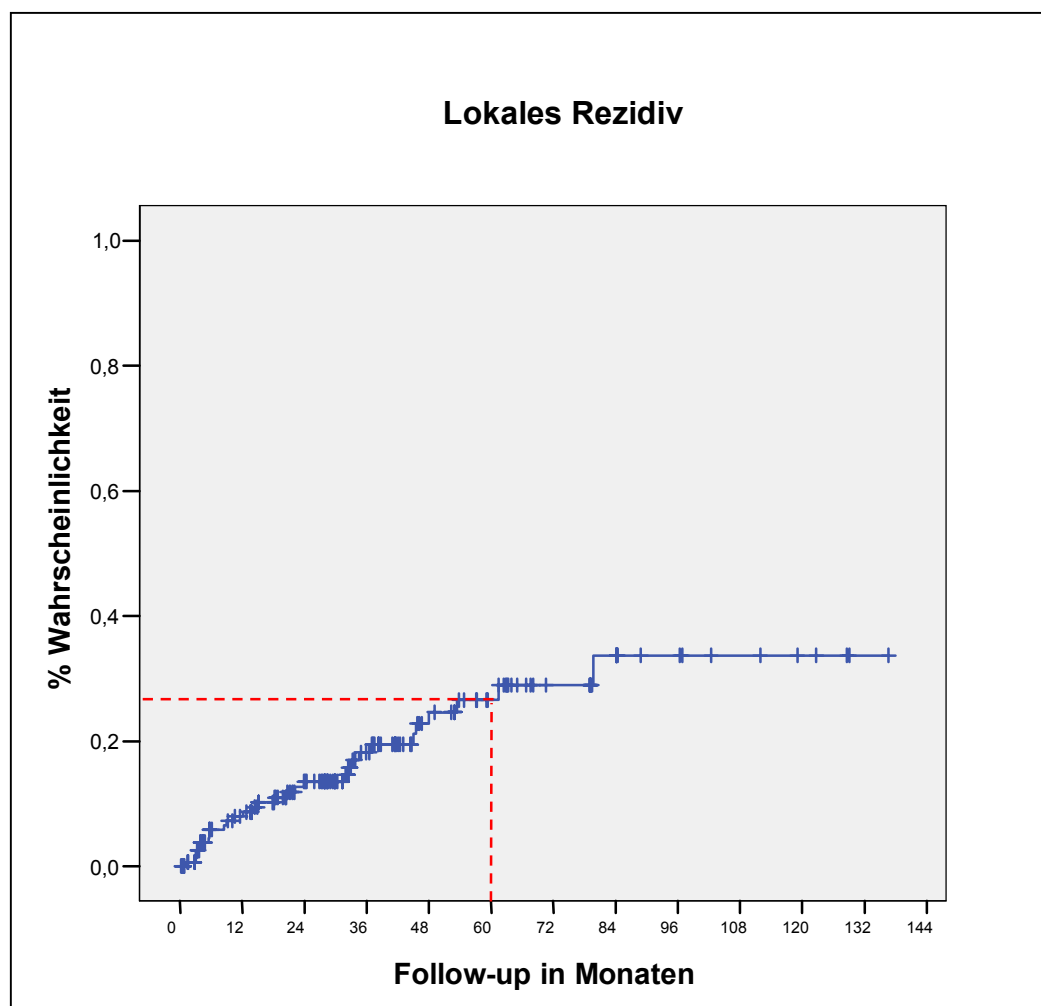


Abb. 49: Wahrscheinlichkeit der Komplikation „lokales Rezidiv“

Zunächst wurde die statistische Kaplan Meier Analyse für dieses Ereignis durchgeführt. Es wurden die folgende Einflussfaktoren eingebracht: Tumorlage, Ziliarkörperinfiltration Melanomzelltyp, Ru-106 adjuvante Bestrahlung, Tumorprominenz, Tumorbasis, Tumor-Papillen-Abstand, Tumor-Makula-Abstand, Alter.

Nach Durchführung des Log-Rank-Tests fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei zwei (2) Variablen:

- Ru-106 adjuvante Bestrahlung
- Tumorbasis.

Diese blieben auch in einer multiplen Cox-Regressionsanalyse als unabhängige prognostische Faktoren erhalten.

Variablen	p-Wert
Tumorlage	0,336
Ziliarkörperinfiltration	0,436
Melanomzelltyp	0,730
<b>Ru-106 adjuvante Bestrahlung</b>	<b>0,005</b>
Tumorprominenz*	0,274
<b>Tumorbasis**</b>	<b>0,046</b>
Tumor-Papillen-Abstand*	0,161
Tumor-Makula-Abstand*	0,443
Alter*	0,260

\* datenbasiert nach Terzilen gruppiert

\*\* nach klinischen Kriterien gruppiert

Tab. 7: Ein statistisch signifikanter Einfluss fand sich nur bei zwei Faktoren (Faktoren und p-Werte in fetter Schrift)

### 3.3.1 Lokales Tumorrezidiv und adjuvante Ru-106 Bestrahlung.

Bei der Rezidivrate zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei Patienten, die eine adjuvante Ru<sub>106</sub>-Brachytherapie bekommen haben, im Vergleich zu denen die keine Bestrahlung bekommen haben. Die Zahl der Patienten, die eine Protonen-Teletherapie bekommen haben, war sehr klein (9 Patienten = 5,4%), weshalb diese Gruppe nicht in die Vergleichsanalyse einbezogen wurde.

Ru <sub>106</sub> -Brachytherapie	ja	nein
Patientenzahl	136	21
Zahl der Rezidivfälle	25	10
% Rezidiv nach 5 Jahren	23	57
Rezidivfreie Zeit (in Monaten)		
Mittelwert	98	69
Maximaler Wert	128,61	136,67

Tab. 8: Daten von den zwei analysierten Gruppen bezüglich der Durchführung einer adjuvanten Ru-106 Bestrahlung

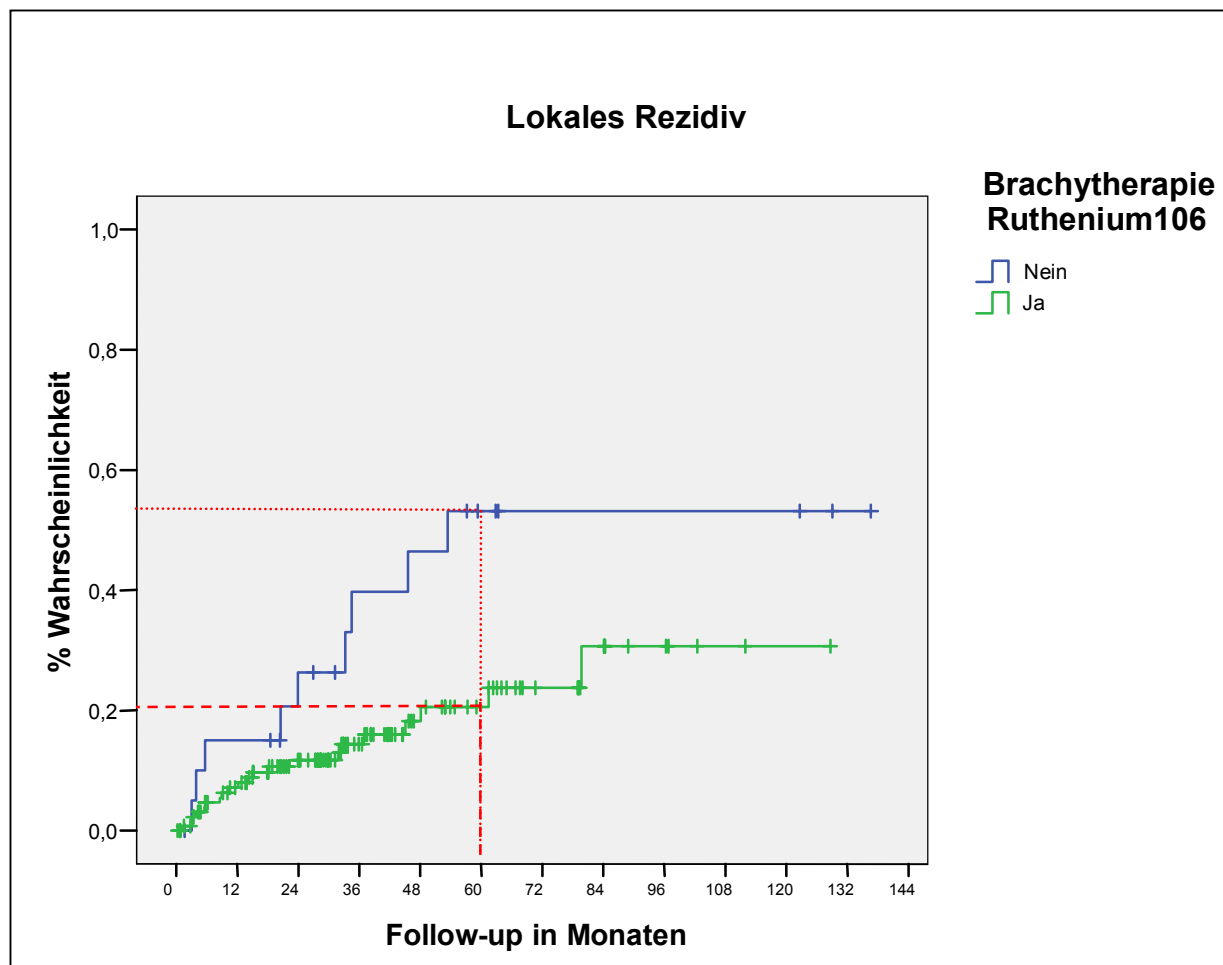


Abb. 50: Kaplan Meier Analyse des Ereignisses „lokales Rezidiv“ in Assoziation mit der adjuvanten Bestrahlung

Das Auftreten eines Rezidives war mit einer Wahrscheinlichkeit von 57% nach 5 Jahren signifikant häufiger in der Gruppe, die keine Bestrahlung bekommen hat ( $p=0,005$ ). In der Vergleichsgruppe (Ru<sub>106</sub>-Brachytherapie) war die Rezidivwahrscheinlichkeit nach 5 Jahren 23%.

### 3.3.2 Lokales Tumorrezidiv und maximaler Tumorbasisdurchmesser

Es fand sich eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos zur Entwicklung eines lokalen Tumorrezidives je größer die Tumorbasis war.

Tumorbasis	≤ 15 mm	> 15 mm
Patientenzahl	87	72
Zahl der Rezidivfälle	13	20
% Rezidiv nach 5 Jahren	20	37
Rezidivfreie Zeit (in Monaten)		
Mittelwert	110	75
Maximaler Wert	136,67	111,88

Tab. 9: Daten von den zwei analysierten Gruppen, in denen die Patienten nach dem Durchmesser der Tumorbasis eingeteilt wurden.

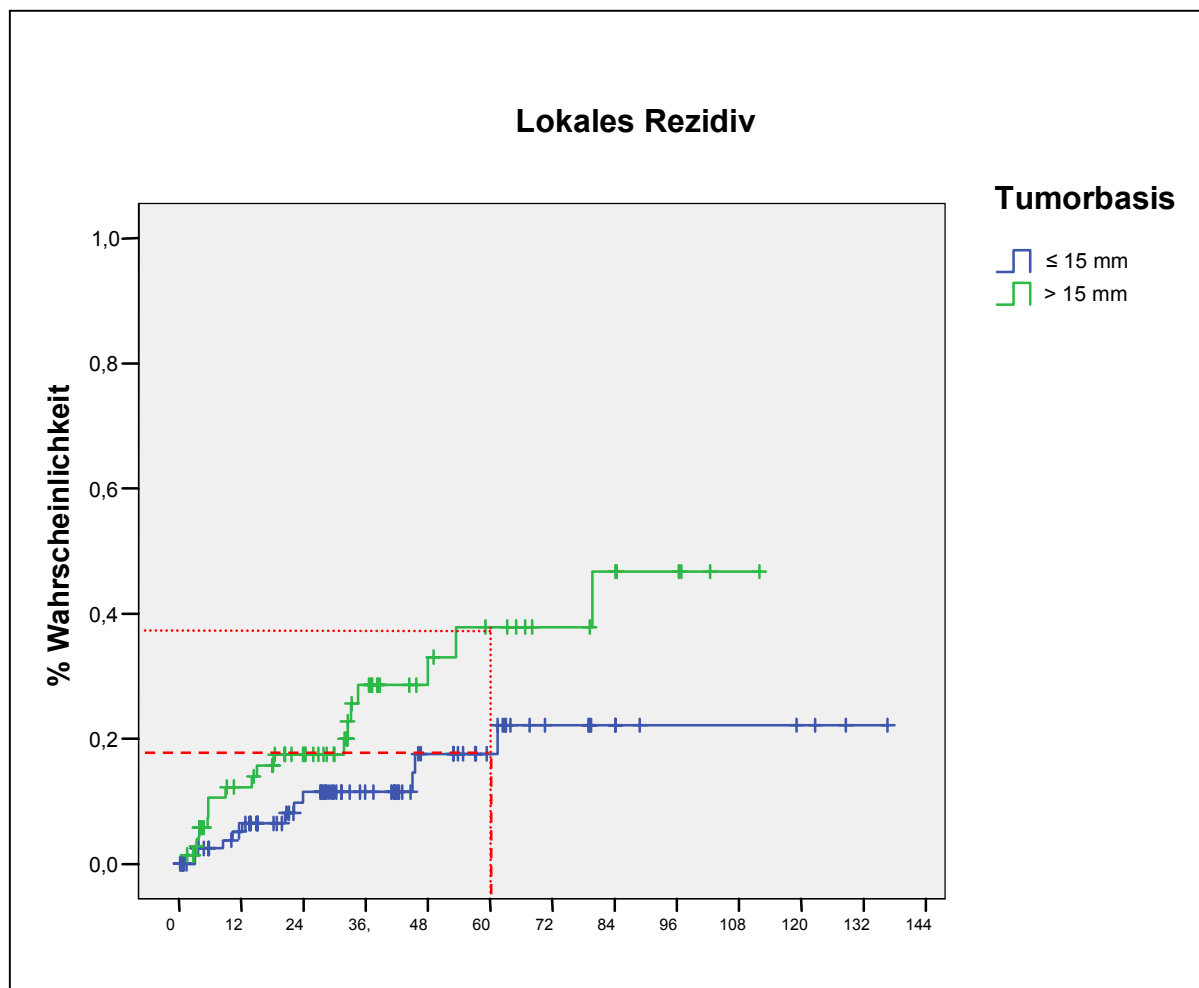


Abb. 51: Kaplan Meier Analyse des Ereignisses „lokales Rezidiv“ in Assoziation mit der Tumorbasis

Die Patienten wurden je nach Tumorbasisgröße in 2 Gruppen eingeteilt.

- Gruppe 1: maximaler Tumorbasisdurchmesser  $\leq 15$  mm
- Gruppe 2: maximaler Tumorbasisdurchmesser  $> 15$  mm

Das Auftreten eines Rezidives war signifikant häufiger in der Gruppe, in der der maximaler Tumorbasisdurchmesser  $> 15$  mm war. In dieser Gruppe betrug die Anzahl der Patienten, die ein lokales Tumorrezidiv in 5 Jahren aufwiesen 37%, im Gegensatz zu 20% in der Vergleichsgruppe 1.

### 3.3.3 Lokales Tumorrezidiv und die Fläche der Tumorbegleitablatio bei der Erstdiagnose

Es wurde auch explorativ die Tumorbegleitablatio bei Erstdiagnose als Einflussfaktor auf das Ereignis „lokales Tumorrezidiv“ mittels Kaplan Meier Analyse und Log-Rank-Test ausgewertet.

Variablen	p-Wert
Fläche der Tumorbegleitablatio bei der Erstdiagnose	<b>0,011</b>

Tab. 10: Ein statistisch signifikanter Einfluss fand sich bei der Fläche der Tumorbegleitablatio

Es zeigte sich beim Vergleich der Patienten die eine ausgedehnte Tumorbegleitablatio vor der Behandlung aufwiesen, mit denen, die keine Tumorbegleitablatio aufwiesen, ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,011$ ).

Fläche der Ablatio retinae	Keine	1/4	> 1/4
Patientenzahl	38	79	36
Zahl der Rezidivfälle	2	20	13
% Rezidiv nach 5 Jahren	6,2	35	41
Überlebenszeit (in Monaten)			
Mittelwert	112,61	91,6	54,6
Maximaler Wert	136,67	128,6	84,4

Tab. 11: Daten von den analysierten Gruppen, in denen die Patienten nach der Ablatiofläche eingeteilt wurden.

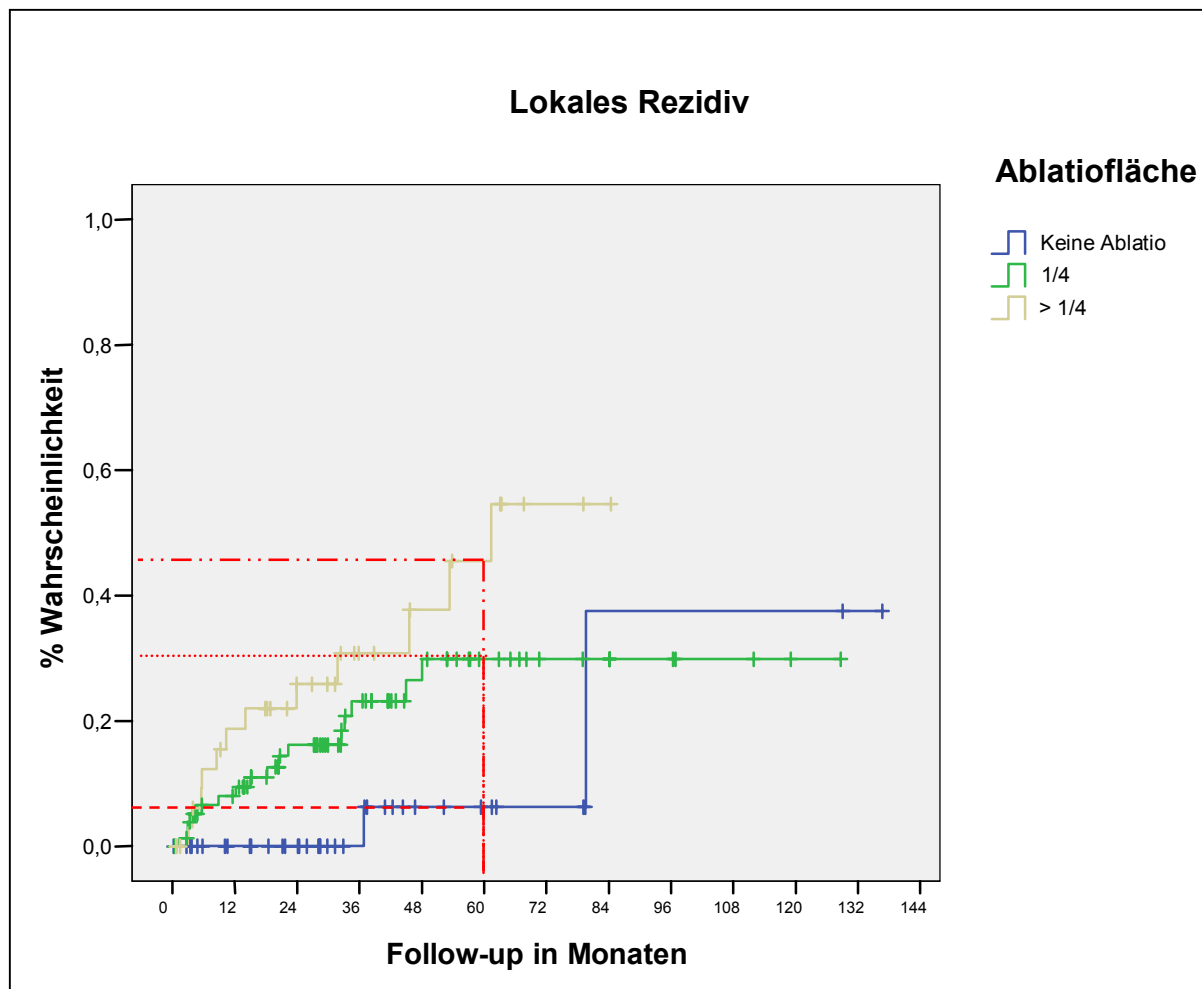


Abb. 52: Kaplan Meier Analyse in Assoziation mit der Ablatiofläche

Das Auftreten eines Rezidives war signifikant häufiger in den Gruppen, bei denen bei der Erstuntersuchung die Tumorbegleitablatio mehr als einen Quadranten betrug.

### 3.4 Aderhautmelanommetastase

32 Patienten entwickelten im Zeitraum nach der transskleralen Tumorresektion eine Aderhautmelanommetastase. Der Zeitpunkt des Auftretens der Metastase war frühestens nach ca. 4 Tagen (bei diesem Fall wurde die Metastase praktisch gleichzeitig mit dem primären Tumor entdeckt) spätestens nach 96,72 Monaten (ca. 8 Jahren), im Mittel nach 35,48 Monaten (ca. 1064,4Tagen = ca. 3 Jahren), Standardabweichung 24,56 Monate. Bei der Überebensanalyse betrug der Anteil der metastasenfreien Patienten nach 5 Jahren 70,3%. Das bedeutet, dass sich bei 29,7% der Patienten eine Metastase in dem gleichen Zeitraum entwickelte.

Aderhautmelanommetastase		
N	Metastase	32
	Keine Metastase	134
Zeitpunkt der Metastase (in Monaten)		
Mittelwert		35,48
Medialer Wert		32,48
Std. Abweichung		24,56
Minimum		0,13
Maximum		96,72

Tab. 11: Daten des Patientenkollektivs im Bezug auf das Ereignis „Aderhautmelanommetastase“

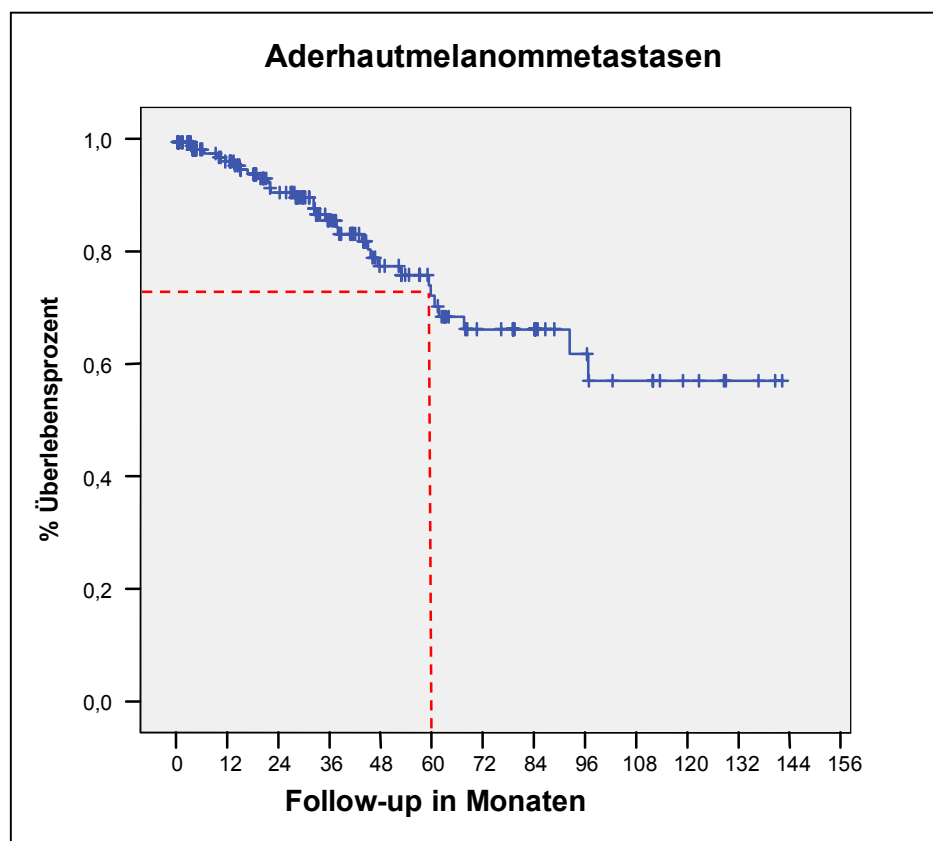


Abb. 53: Überlebenskurve der Komplikation Aderhautmelanommetastase



Bei der Kaplan Meier Analyse im Bezug auf die Aderhautmelanometastase wurden folgende Einflussfaktoren eingebracht: Ziliarkörperinfiltration, Melanomzelltyp, Ru-106 adjuvante Bestrahlung, Lokales Tumorrezidiv, Tumorprominenz, Tumorbasis, Tumor-Papillen-Abstand, Tumor-Makula-Abstand, Alter.

Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei zwei Variablen:

- der Tumorprominenz
- Tumor-Makula-Abstand

Variablen	p-Wert
Ziliarkörperinfiltration	0,7169
Melanomzelltyp	0,3633
Ru-106 adjuvante Bestrahlung	0,4491
Lokales Tumorrezidiv	0,1472
<b>Tumorprominenz**</b>	<b>0,0001</b>
Tumorbasis*	0,1165
Tumor-Papillen-Abstand*	0,3167
<b>Tumor-Makula-Abstand*</b>	<b>0,0290</b>
Alter*	0,0866

\* datenbasiert nach Terzilen gruppiert

\*\* nach klinischen Kriterien gruppiert

Tab. 12: Bei der Analyse zeigten die Tumorprominenz und der Tumor-Makula-Abstand einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eine Aderhautmelanometastase in der Nachbeobachtungszeit.

Nach multipler Cox-Analyse blieb nur die Tumorprominenz als unabhängiger Prognosefaktor erhalten.

### 3.4.1 Aderhautmelanometastase und Tumorprominenz

Es fand sich eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos zur Entwicklung einer Aderhautmelanometastase bei Tumoren mit größerer Prominenz. Die Tumoren wurden in zwei Gruppen geteilt:

- Gruppe 1: Tumorprominenz  $\leq 10$  mm
- Gruppe 2: Tumorprominenz  $> 10$  mm

Tumorprominenz	$\leq 10$ mm	$> 10$ mm
Patientenzahl	101	64
Melanometastasefälle	11	21
% Melanometastase nach 5 Jahren	15,0	48
Metastasefreie Zeit (in Monaten)		
Mittelwert	118,07	76,35
Maximaler Wert	140,58	142,25

Tab. 13: Die Patienten wurden für die Kaplan Meier Analyse nach der Tumorprominenz in 2 Gruppen eingeteilt. In der Tafel werden die Daten für jede Gruppe dargestellt.

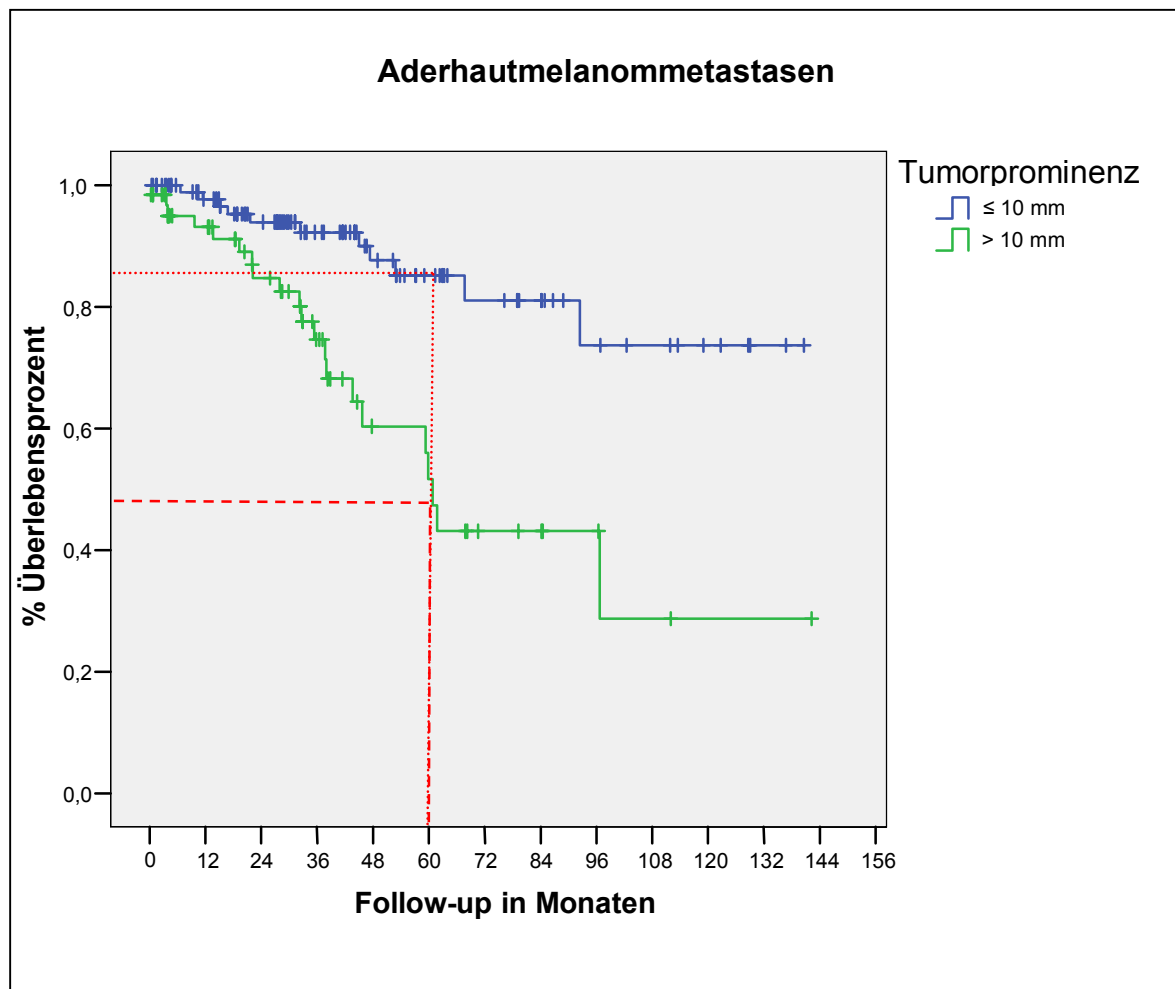


Abb. 54: Kaplan Meier Analyse bezüglich des Ereignisses „Aderhautmelanommetastase“ in Assoziation mit der Tumorprominenz

In der Gruppe 1, die aus 101 Patienten bestand, gab es 11 Aderhautmelanomfälle. In der Gruppe 2, mit 64 Patienten, gab es 21 Aderhautmelanomfälle. Nach der Überlebensanalyse fand sich nach 5 Jahren 85% metastasefreie Patienten in der Gruppe 1 und 52% metastasefreie Patienten in der Gruppe 2. Die statistische Signifikanz war  $p=0,0001$ .

### 3.4.2 Aderhautmelanommetastase und explorative Kaplan Meier Analyse

Es wurden auch explorativ die folgenden Einflussfaktoren bezüglich des Ereignisses „Aderhautmelanommetastase“ mittels einer Kaplan Meier-Analyse und Log-Rank-Test ausgewertet:

- Tumor-Linsen Kontakt bei der Erstuntersuchung
- Ablatio retinae bei der Erstdiagnose

Hierbei ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang feststellen.

Variablen	p-Wert
Tumor-Linsen-Kontakt	0,0758
Ablatio retinae bei der Erstdiagnose	0,8857

Tab. 14: Die explorative K-M-Analyse ergab keine statistisch signifikante Ergebnisse.

### 3.5 Enukleation

Bei 21 Patienten wurde nach der transskleralen Tumorresektion eine sekundäre Enukleation des betroffenen Auges erforderlich. Bei 13/21 (62%) der enukleierten Patienten war ein Tumorrezidiv, bei 5 (24%) Patienten eine Phthisis bulbi, bei 2 (9%) Patienten eine Ablatio retinae und bei einem Fall (5%) ein schmerzhaftes Sekundärglaukom die Ursache für die Entfernung des Auges.

Enukleation		
Zeitpunkt der Enukleation in Monaten		
N	Enukleation	21
	Keine Enukleation	145
Zeitpunkt der Enukleation (in Monaten)		
	Mittelwert	27,43
	Medialer Wert	18,87
	Std. Abweichung	23,54
	Minimum	2,89
	Maximum	83,84

Tab. 15: Zahl und Zeitpunkt der durchgeführten Enukleationen in dem Patientenkollektiv

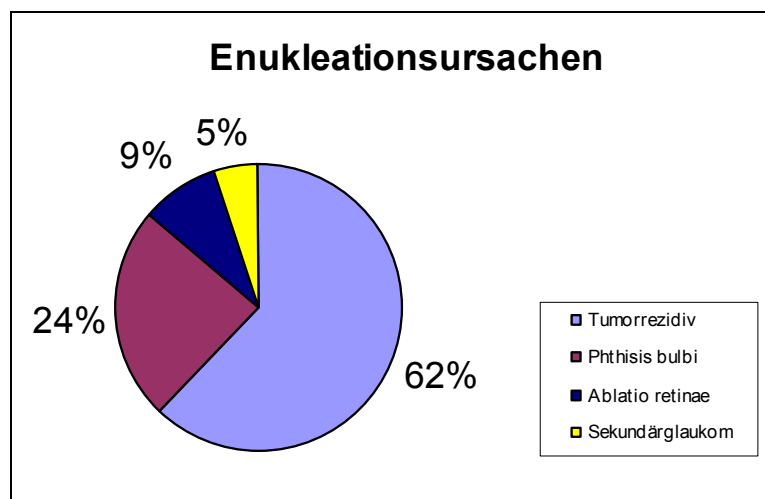


Abb. 55: Die Ursache, die zu einer Enukleation geführt hat, war bei den meisten Fällen ein Tumorrezidiv

Die Enukleation fand frühestens nach 2,89 Monaten (ca. 86 Tagen) spätestens nach 83,84 Monaten (2515 Tagen = ca. 7 Jahren), im Mittel nach 27,43 Monaten (ca. 823 Tagen = ca. 2,28 Jahren), Standardabweichung 23,54 Monate statt. Nach 5 postoperativen Jahren betrug der Anteil der enukleierten Augen 16,9%. Das entspricht einem Augenerhalt von 83,1% für den gleichen Zeitraum.

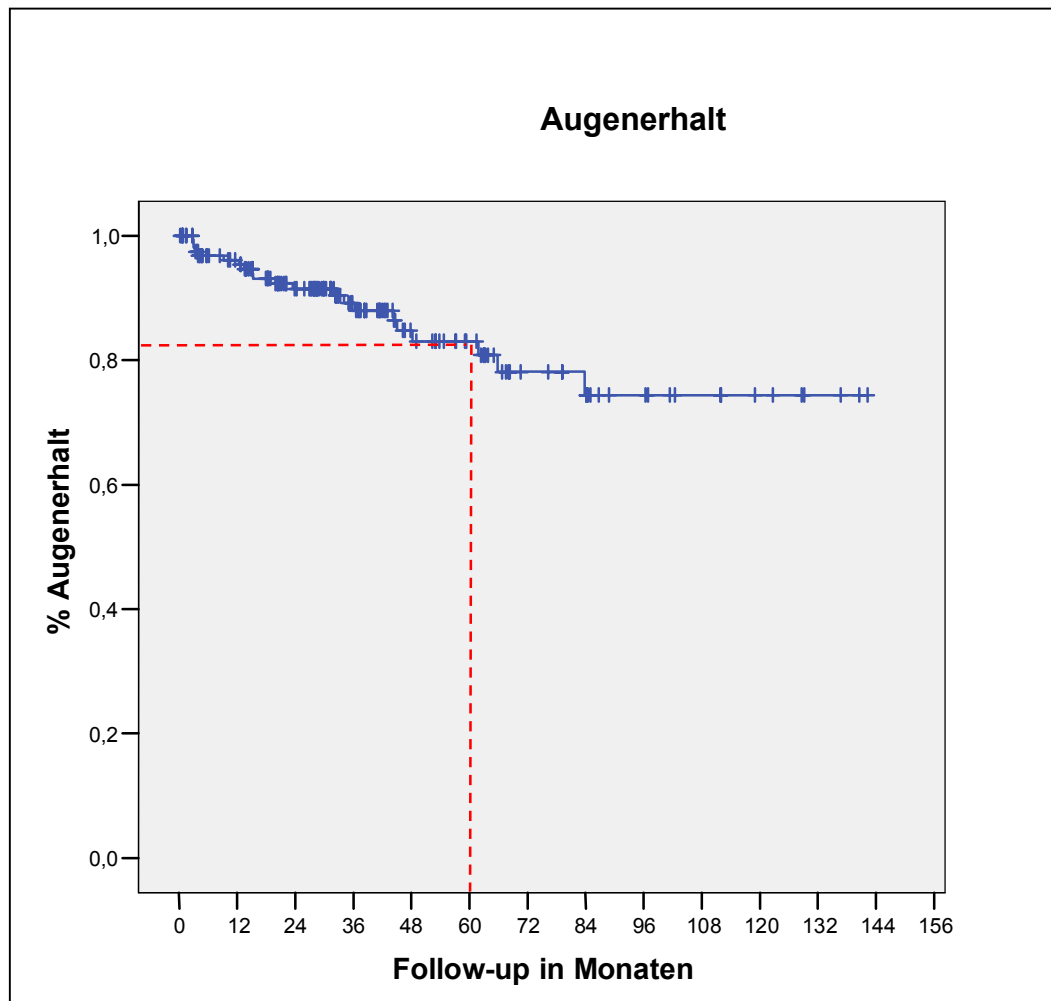


Abb. 56: Überlebenskurve in Bezug auf die Enukleation

Bei der Kaplan Meier Analyse wurde die Durchführung einer Ru-106 adjuvanten Bestrahlung, die Tumorprominenz, die Tumorbasis, der Tumor-Papillen-Abstand, der Tumor-Makula-Abstand und das Alter als Einflussfaktoren eingebracht.

Hierbei ließ sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters der Patienten bei dem Ereignis „Enukleation“ feststellen.

Variablen	p-Wert
Ru-106 adjuvante Bestrahlung	0,2846
Tumorprominenz *	0,7968
Tumorbasis*	0,4964
Tumor-Papillen-Abstand*	0,4804
Tumor-Makula-Abstand*	0,7464
<b>Alter**</b>	<b>0,0470</b>

\* datenbasiert nach Terzilen gruppiert

\*\* nach klinischen Kriterien gruppiert

Tab. 16: Nur das Alter der Patienten hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten der Indikation zur Eukleation.

### 3.5.1 Enukleation und Alter der Patienten

Es zeigte sich, dass die Durchführung einer Enukleation als ultimative Behandlungsmöglichkeit häufiger bei älteren Patienten erforderlich wurde. Der p-Wert bei diesem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen ist 0,047.

Die zwei Gruppen sind:

1. Gruppe 1: Patientenalter  $\leq 58$  Jahre
2. Gruppe 2: Patientenalter  $> 58$  Jahre

Alter	$\leq 58$ Jahre	$> 58$ Jahre
Patientenzahl	111	55
Anzahl der Enukleationen	11	10
% Enukleationsrate	9,9	18,2
Zeit bis zur Enukleation (in Monaten)		
Mittelwert	123,8	92,9
Maximaler Wert	142,26	136,7

Tab. 17: Die Patienten wurden für die Kaplan Meier Analyse nach ihrem Alter in 2 Gruppen eingeteilt. In der Tafel werden die Daten für jede Gruppe dargestellt.

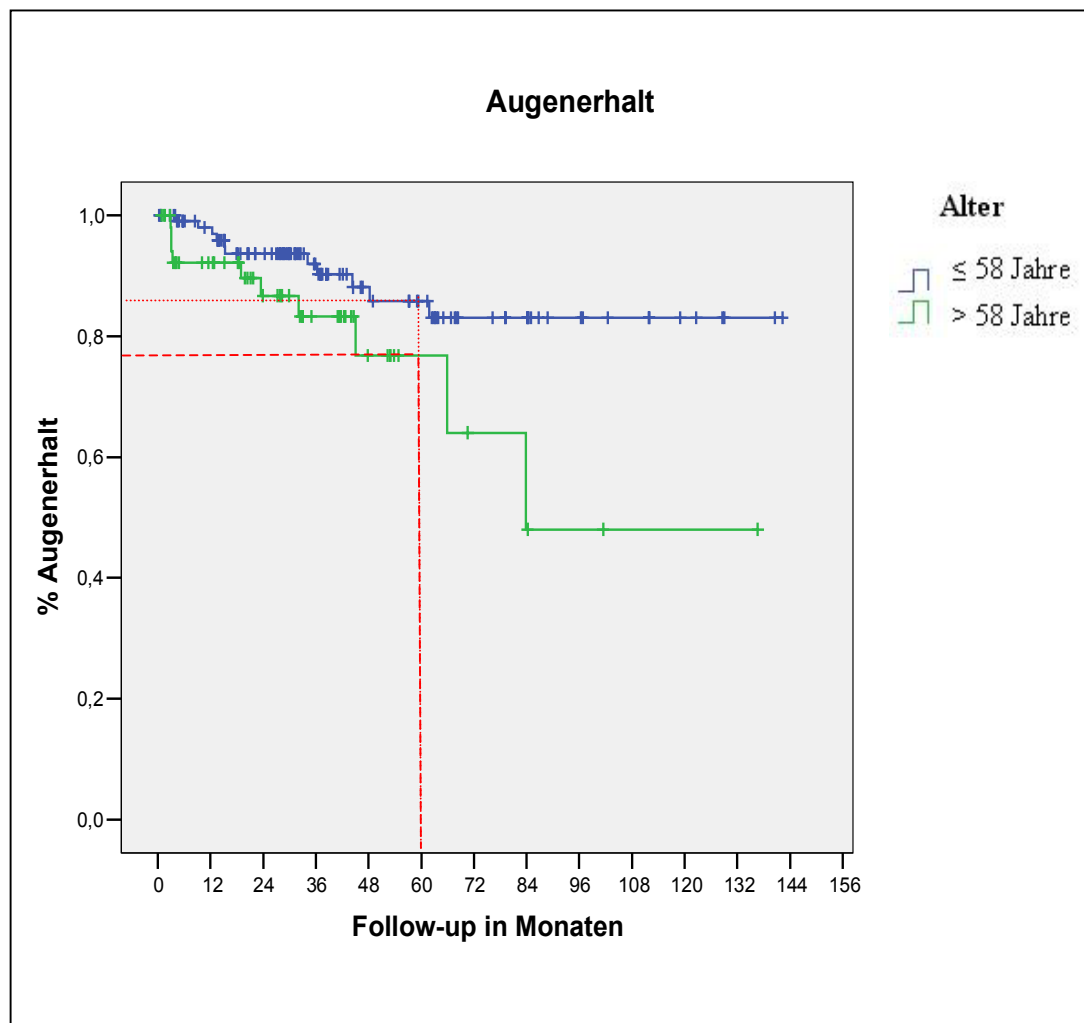


Abb. 57: Kaplan Meier Analyse bezüglich des Ereignisses „Enukleation“ in Assoziation mit dem Patientenalter

Der Augenerhalt betrug nach 5 Jahren in der Gruppe 2 77% im Vergleich zu 90% in der Gruppe 1.

### 3.6 Visusverlauf

Der mittlere Wert der Sehschärfe lag bei 16,42 Linien vor und bei 10,52 Linien nach der Therapie während einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten.

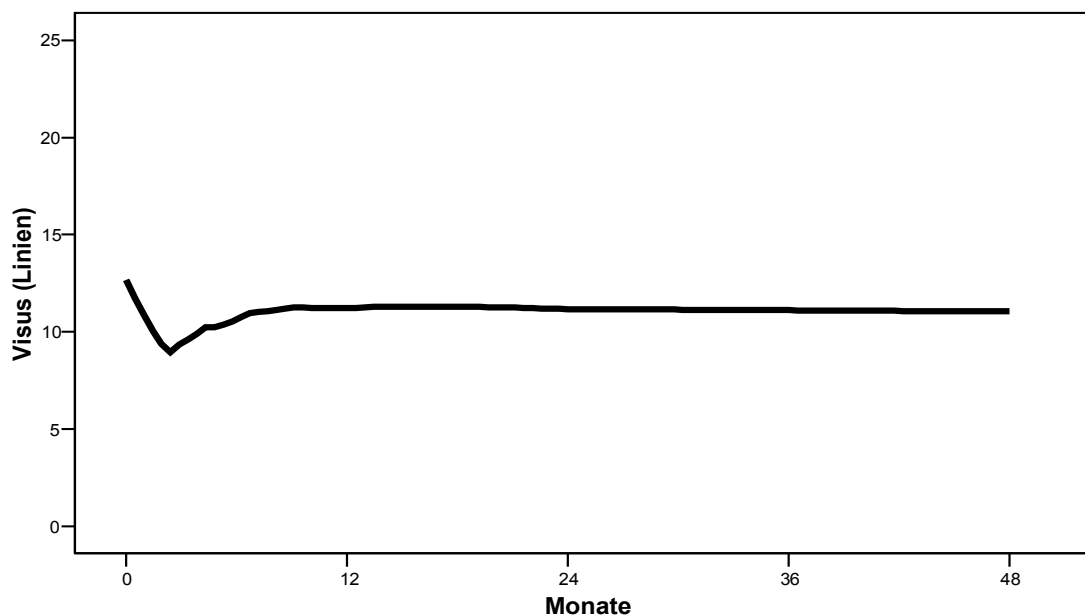


Abb. 58: Darstellung des Visusverlauf mittels Lowess Grafik für die erste 4 postoperative Jahre

Visusverlauf													
Zeit	präop	1 Monat	3 Monate	6 Monate	9 Monate	1 Jah r	1,5 Jahre	2 Jahre	2,5 Jahre	3 Jahre	3,5Jahre	4 Jahre	
N der Patienten	166	147	159	146	134	129	121	104	91	74	64	47	
Vi s u s i n L i n e n	Mittel- wert	16,43	7,44	9,99	11,12	11,28	11, 43	11,09	11,19	11,12	10,53	11,29	11,00
	Media- ne	18,00	6,00	11,00	11,00	11,00	11, 00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00
	S.A.*	4,71	5,27	5,21	5,02	4,64	4,7 9	5,18	5,37	5,35	5,83	6,31	6,29
	Min.	2	1	1	0	0	10	0	0	0	0	0	0
	Max.	21	20	20	21	21	21	21	21	21	20	21	21

\*Standardabweichung

Tab. 18: Visusverlaufsdaten für die ersten 4 Jahre postoperativ



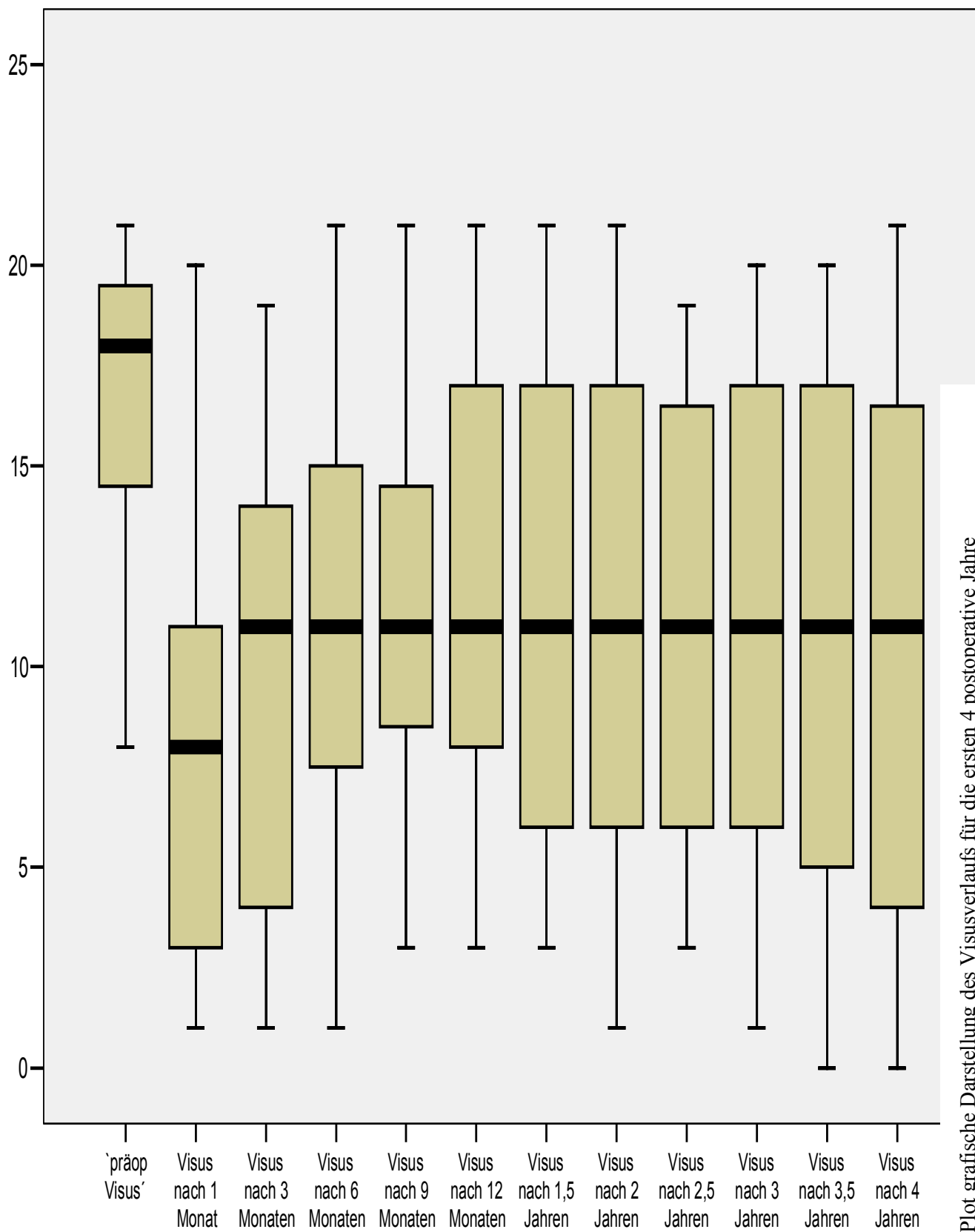


Abb. 59: Box Plot grafische Darstellung des Visusverlaufs für die ersten 4 postoperative Jahre

Visusverläufe wurden mittels lokaler Anpassungsverfahren (Lowess-Regression) dargestellt und hinsichtlich potentieller Einflussfaktoren punktweise in jährlichem Abstand analysiert. Metrische Einflussvariablen wie präoperativer Visus oder Tumorprominenz wurden anhand von Stichprobenterzilen gruppiert.

### 3.6.1. Präoperativer Visus

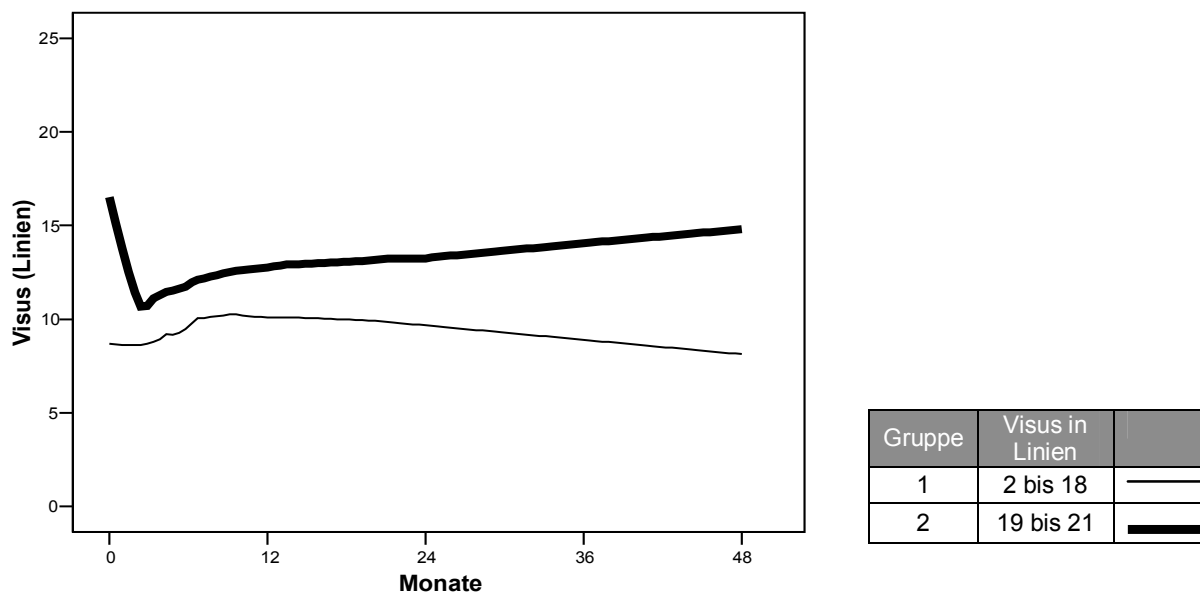


Abb. 60: Visusverlauf in Assoziation mit dem präoperativen Visus

- Gruppe 1: präoperativer Visus 2 bis 18 Linien
- Gruppe 2: präoperativer Visus 19 bis 21 Linien

Der Visusverlauf ist direkt mit dem präoperativen Visus assoziiert. In der Gruppe 2 mit dem besten Ausgangsvisus ist der Verlauf nach der Operation durchgängig steigend, obwohl unmittelbar nach der Operation ein Visusabfall zu verzeichnen ist. In der Gruppe 1 verbessert sich der Visus nach der Operation, um sich nach dem 12. postoperativen Monat dann wieder zu verschlechtern.

Die konfirmatorische Analyse der Resultate erfolgte durch den Mann Whitney Test. Die p-Werte werden in der Tabelle 19 dargestellt.

Postop. Zeit		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
N der Patienten	Gruppe 1	71	57	41	27
	Gruppe 2	58	47	31	20
p-Wert		0,001	0,001	0,002	0,001

Tab. 19: Die Ergebnisse zeigten sich nach 1, 2, 3 sowie nach 4 Jahren statistisch signifikant nach dem Mann Whitney Test.

### 3.6.2 Adjuvante Ru-106 Brachytherapie

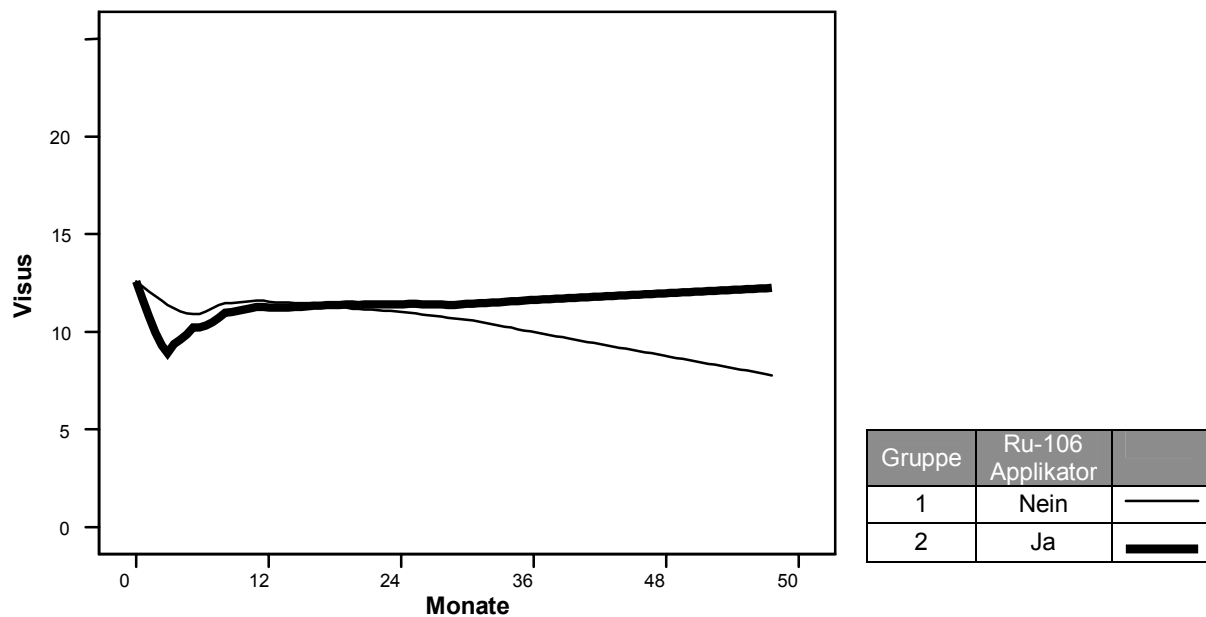


Abb. 61: Visusverlauf in Assoziation mit der adjuvanten Bestrahlung

- Gruppe 1: keine adjuvante Ru-106 Brachytherapie
- Gruppe 2: adjuvante Ru-106 Brachytherapie

In dieser Grafik beginnen beide Kurven von circa dem gleichen Anfangspunkt und laufen bis nach 10 Monaten postoperativ sehr eng zusammen. Dann zeigt sich bei Gruppe 2 ein steigender Verlauf im Gegensatz zu dem abfallenden Verlauf bei der Gruppe 1.

Die konfirmatorische Analyse der Resultate erfolgte durch den Mann Whitney Test.

Die p-Werte werden in der Tabelle 20 dargestellt.

Postop. Zeit		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
N der Patienten	Gruppe 1	19	16	14	11
	Gruppe 2	109	87	59	35
p-Wert		0,938	0,432	0,423	0,106

Tab. 20 :Die Ergebnisse zeigten sich statistisch nicht signifikant nach dem Mann Whitney Test.

### 3.6.3 Tumorprominenz

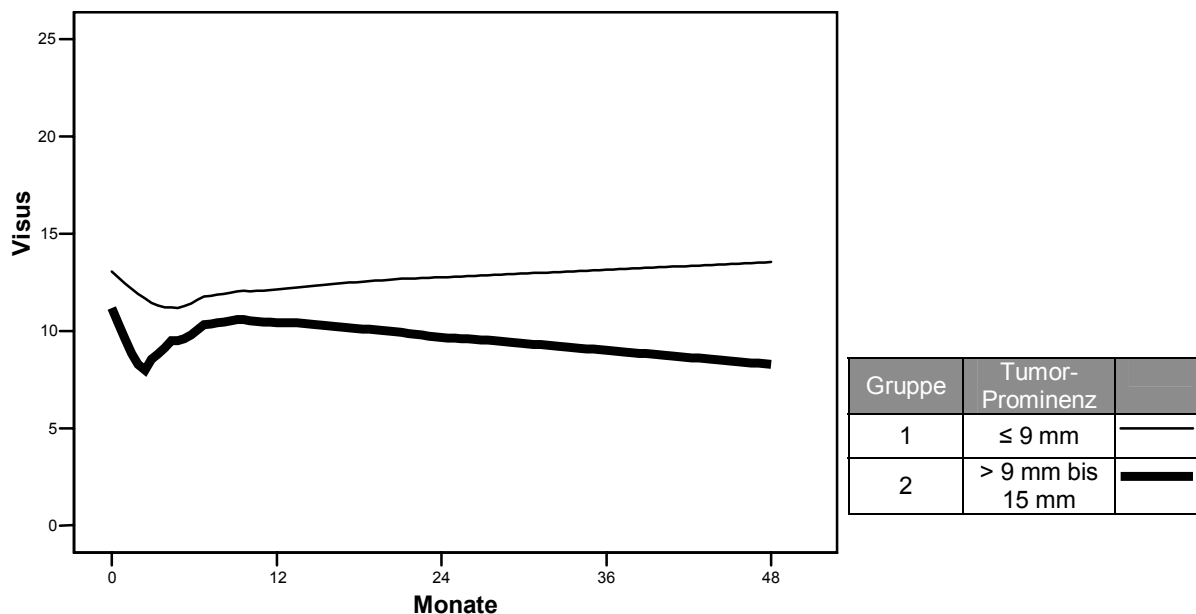


Abb. 62: Visusverlauf in Assoziation mit der Tumorprominenz

- Gruppe 1: Tumorprominenz  $\leq 9$  mm
- Gruppe 2: Tumorprominenz  $> 9$  mm bis 15 mm

In dieser Grafik zeigt sich, dass bei der Gruppe 1, trotz einer vorübergehenden Visusabsenkung, sich im Verlauf eine Verbesserung abzeichnet. In der Gruppe 2 (höhere Tumorprominenz) liegt der präoperative Visus tiefer und fällt ca. nach 10 Monaten deutlich und permanent ab.

Die konfirmatorische Analyse der Resultate erfolgte durch den Mann Whitney Test.

Die p-Werte werden in der Tabelle 21 dargestellt.

Postop. Zeit		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
N der Patienten	Gruppe 1	63	51	37	26
	Gruppe 2	66	52	37	21
p-Wert		0,078	0,004	0,002	0,002

Tab. 21 :Die Ergebnisse zeigten sich nach 2,3 sowie nach 4 Jahren statistisch signifikant nach dem Mann Whitney Test.

### 3.6.4 Maximaler Tumorbasisdurchmesser

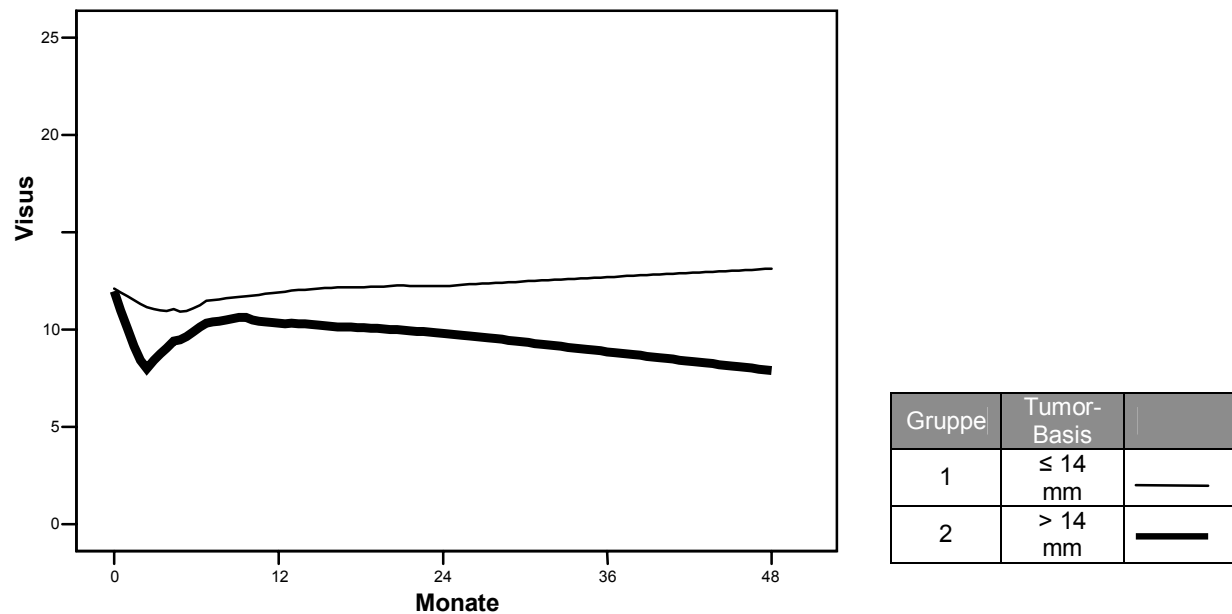


Abb.63: Visusverlauf in Assoziation mit dem maximalen Tumorbasisdurchmesser

- Gruppe 1: Tumorbasis  $\leq 14$  mm
- Gruppe 2: Tumorbasis  $> 14$  mm

In der Grafik laufen die zwei Kurven getrennt. Der Visus bleibt in der Gruppe 1 besser im Vergleich zu Gruppe 2, die aus Patienten mit größeren Tumordurchmessern besteht. Hier verläuft die Visusentwicklung tendenziell fallend.

Die konfirmatorische Analyse der Resultate erfolgte durch den Mann Whitney Test.

Die p-Werte werden in der Tabelle 22 dargestellt.

Postop. Zeit		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
N der Patienten	Gruppe 1	64	53	38	25
	Gruppe 2	60	46	33	20
p-Wert		0,107	0,012	0,042	0,005

Tab. 22 :Die Ergebnisse zeigten sich in dem 2. dem 3. und dem 4. Jahr statistisch signifikant nach dem Mann Whitney Test.

### 3.6.5 Tumor-Papillen-Abstand

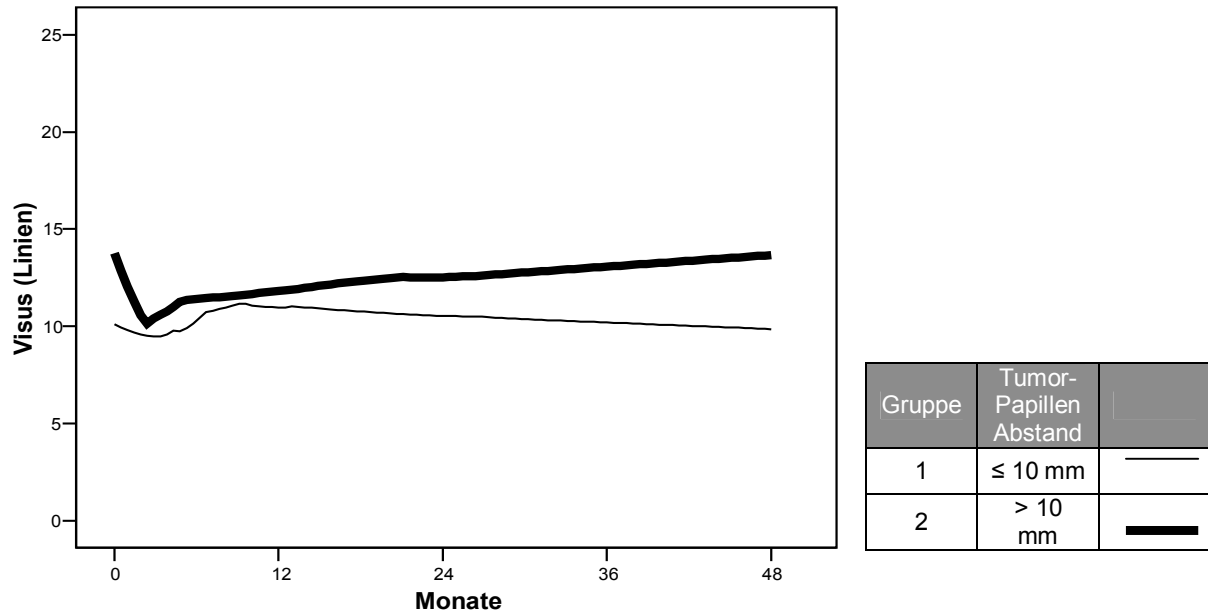


Abb. 64: Visusverlauf in Assoziation mit dem Tumor-Papillen-Abstand

- Gruppe 1: Tumor-Papillen-Abstand  $\leq 10$  mm
- Gruppe 2: Tumor-Papillen-Abstand  $> 10$  mm

Hier stellt sich dar, dass je weiter weg der Tumor von der Papille entfernt war, desto besser die Visusentwicklung. Bei der Gruppe 2 ist ein steigender Verlauf nach ca. 8 Monaten zu dokumentieren. Der Visus der Gruppe 1 senkt dagegen ab. Die Ergebnisse nach 2 und 4 Jahren sind statistisch signifikant.

Die konfirmatorische Analyse der Resultate erfolgte durch den Mann Whitney Test.

Die p-Werte werden in der Tabelle 25 dargestellt.

Postop. Zeit		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
N der Patienten	Gruppe 1	68	55	43	29
	Gruppe 2	57	43	28	17
p-Wert		0,692	0,029	0,213	0,012

Tab. 25: Die Ergebnisse zeigten sich statistisch signifikant nach dem Mann Whitney Test.

### 3.6.6 Tumor-Makula-Abstand

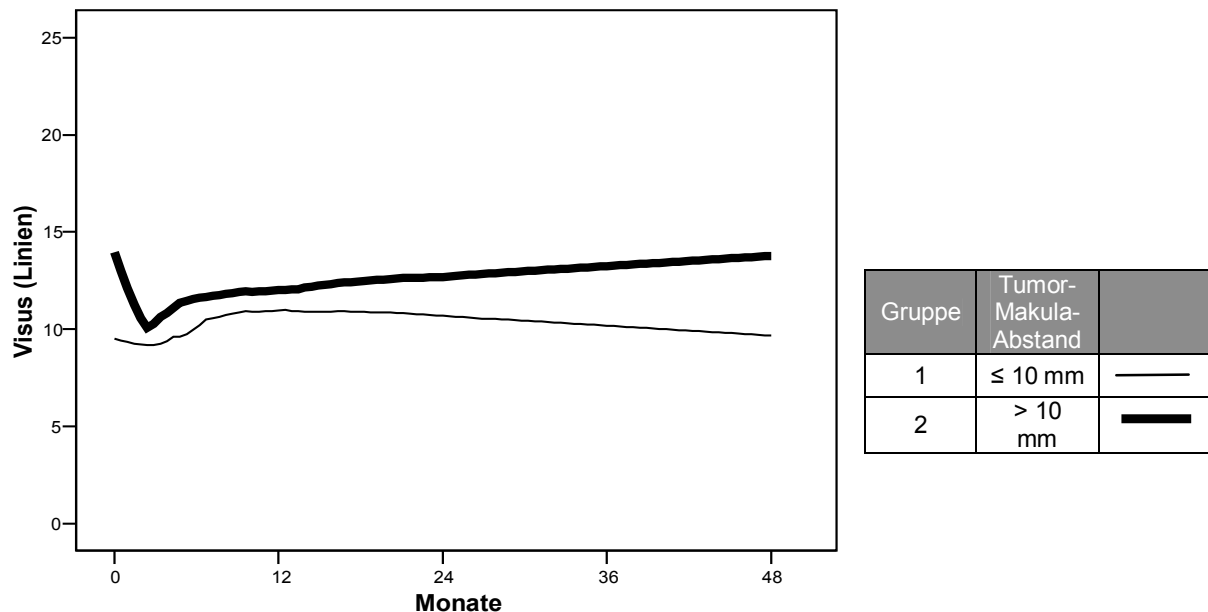


Abb. 65: Visusverlauf in Assoziation mit dem Tumor-Makula-Abstand

- Gruppe 1: Tumor-Makula-Abstand  $\leq 10$  mm
- Gruppe 2: Tumor-Makula-Abstand  $> 10$  mm

Wie auch klinisch erwartet, zeigt sich eine Korrelation des Tumorrand- Makula Abstandes mit der Visuserholung. In Gruppe 1, bei der der Tumor nah der Makula liegt, findet sich einer Visusabfall nach ca. 20 Monaten. Im Vergleich dazu, zeigt sich in Gruppe 2 eine Visusverbesserung fast bis auf die 15 Linien. Die Ergebnisse sind nur im postoperativen 2. Jahr statistisch signifikant.

Die konfirmatorische Analyse der Resultate erfolgte durch den Mann Whitney Test.

Die p-Werte werden in der Tabelle 27 dargestellt.

Postop. Zeit		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
N der Patienten	Gruppe 1	45	39	31	20
	Gruppe 2	51	36	22	15
p-Wert		0,382	0,045	0,169	0,203

Tab. 27: Die Ergebnisse zeigten sich nach dem 2. Jahr statistisch signifikant

### 3.6.7 Alter

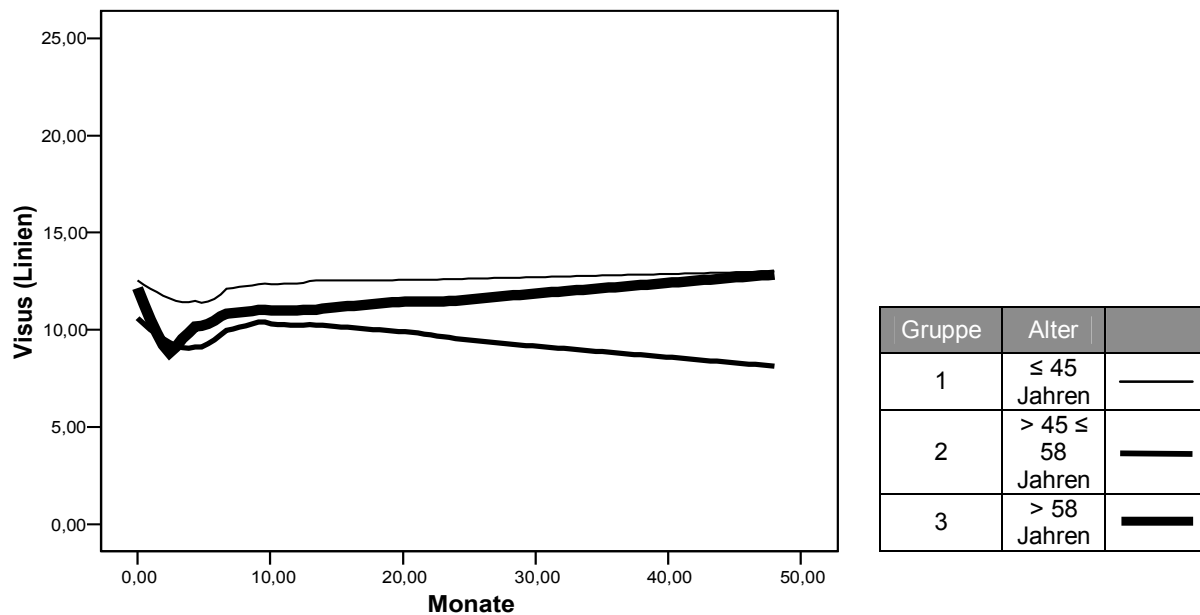


Abb. 66: Visusverlauf in Assoziation mit Patientenalter

- Gruppe 1: Alter  $\leq 45$  J
- Gruppe 2: Alter  $> 45$  J und  $\leq 58$  J
- Gruppe 3: Alter  $> 58$  J

Die Ergebnisse sind in diesem Fall klinisch nicht erklärbar und werden deswegen weiter nicht berücksichtigt.

Die konfirmatorische Analyse der Resultate erfolgte durch den Kruskal Wallis Test.

Die p-Werte waren:

Postop. Zeit		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
N der Patienten	Gruppe 1	43	38	26	18
	Gruppe 2	44	37	26	16
	Gruppe 3	42	29	22	13
p-Wert		0,127	0,211	0,037	0,303

Tab. 28: p-Wert nach dem Kruskal Wallis Test



### 3.6.8 Transsklerale Tumorresektion bis oder ab 1999

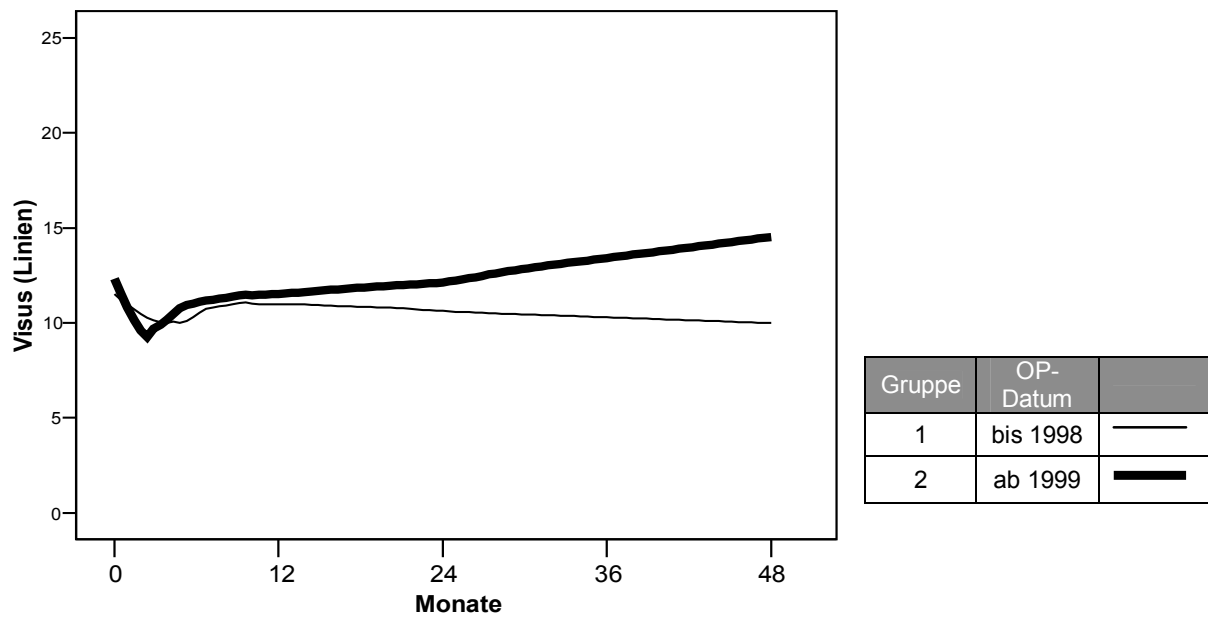


Abb. 67: Visusverlauf in Assoziation mit dem Operationsdatum

- Gruppe 1: Operationsdatum bis einschließlich 1998
- Gruppe 2: Operationsdatum ab 1999

Patienten operiert ab 1999 zeigten einen besseren Visusverlauf. In der Gruppe 2 fand sich nach den ersten vorübergehenden Absenkung der postoperative Verlauf steigend. Im Gegensatz dazu war in der Gruppe 1 nach der ersten Absenkung und Wiederansteigerung der Visusverlauf nach ca. 8 Monaten progredient wieder absinkend. Die Ergebnisse zeigten sich nach dem Mann Whitney Test in dem 3. und 4. Jahr statistisch signifikant.

Postop. Zeit		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
N der Patienten	Gruppe 1	56	50	44	34
	Gruppe 2	73	53	30	13
p-Wert		0,182	0,109	0,039	0,008

Tab. 29: Die Ergebnisse zeigte sich nach dem Mann Whitney Test im postoperativen 3. und 4. Jahr statistisch signifikant.

## **4 Diskussion**

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die transsklerale Tumorresektion hinsichtlich ihrer Effektivität (bzw. lokale Tumorkontrolle, Visus) und ihrer Komplikationen zu untersuchen und ihre Rolle in der Behandlung von uvealen Melanomen zu analysieren. In der Literatur sind einige Berichte über die transsklerale Tumorresektion von Aderhautmelanomen vorhanden {61,71-75}. Jedoch spielt diese Therapieform immer noch eine begrenzte Rolle und wird nur in wenigen Zentren angewandt, wenn eine primäre Strahlentherapie nicht indiziert ist. Die Gründe dafür sind der hohe Schwierigkeitsgrad der Methode, der Aufwand der arteriellen Hypotonie, und die Sorge von Tumorzellenausbreitung während der Operation.

### **4.1 Lokale Tumorkontrollrate nach transskleraler Tumorresektion**

In unserem Kollektiv fanden wir ein lokales Rezidiv bei 29% der Patienten nach 5 Jahren. Ähnliche Rezidivrate sind in der Literatur beschrieben. In einer Serie von 344 Patienten {64,75} berichtet Damato über eine 24,8% Rezidivrate bei Abwesenheit von Risikofaktoren, 28,8% wenn ein Risikofaktor vorhanden ist und 52,9% wenn mehr als einer vorhanden sind, in einem Zeitraum von 8 Jahren. Als Risikofaktoren stellte er 1) Tumorbasis größer als 15,4 mm, 2) Tumor-Papillen oder Tumor-Fovea Abstand weniger als 3 mm, 3) Vorhandensein von Epitheloidzellen.

#### **4.1.1 Andere Modalitäten**

Auf den ersten Blick zeigen sich diese Ergebnisse im Vergleich zu anderen angewendeten Modalitäten für die Therapie des Aderhautmelanoms als nicht zufriedenstellend. Die Tumorkontrollraten von Brachytherapie und Protonenteletherapie sind in der Literatur wesentlich höher. Allerdings beziehen sich diese Zahlen meist auf kleinere Tumore mit besserer Prognose. Bei großen Tumoren ist die Prognose deutlich ungünstiger, unabhängig von der angewendeten Behandlungsmethode.

Generell wird bei der Brachytherapie mit strahlenden Applikatoren (Palladium-103, Jod-125, Ruthenium-106) von verschiedenen Zentren eine 19% bis ca. 0% (mittlerer Wert 7,2%) Rezidivrate berichtet {77-80}. Bezüglich der Brachytherapie mit Ruthenium-106 publizierten Summanen et al eine Rezidivrate von 19% für die ersten 3 Jahre. Nach 5 Jahren aber, stieg das Rezidivrisiko auf 59% {90}. Eine zweite Studie von Rouberol et al zeigte nach 5 Jahren eine 21,7%, und nach 10 Jahren eine 24,3% Rezidivrisiko {91}. Schließlich berichtet Lommatzsch über 26,8% Rezidivrate nach 17,3 Jahren {76}. Die Brachytherapie ist für Melanome von 2,5 bis 8 mm Höhe und bis 18 mm Basisbreite indiziert {81,82}. Ein Grund dafür ist, dass bei der Brachytherapie von Tumoren, die höher als 10 mm and breiter als 16 mm im Basisbereich sind, entwickeln sich im behandelten Auge schwere Strahlenkomplikationen, einschließlich Neuropathie und Retinopathie. Diese Raten sind von der Strahlendosis, Tumorage, Tumorgroße und Nachbeobachtungszeit abhängig.

Die Bestrahlung mittels Protonen ist eine teure Modalität zur Behandlung von Aderhautmelanomen, die die Anwendung eines Kreisbeschleunigers benötigt. Aus diesem Grund wird diese Therapie nur in wenigen Zentren auf der Welt durchgeführt. Aus unserer Erfahrung sowie der von Behandlungszentren in San Francisco, Boston und der Schweiz ist die Tumorkontrollrate >95% {68}, kann aber bei sehr großen Tumoren bis auf 67% in den ersten 2 Jahren absinken {89}. Die Rezidiven entwickeln sich fast immer in den ersten 3

Jahren. Da nach einer Protonenbestrahlung erst nach längerer Zeit Regressionszeichen im Tumor beobachtet werden können, ist die rechtzeitige Diagnose eines lokalen Tumorrezidives klinisch erschwert. In diesen Fällen besteht eine sehr hohe Mortalität.

Auch hier ist, wie bei der Brachytherapie, die Prognose und sowie das Auftreten von Komplikationen von der Tumorgöße und der Lokalisation des Melanoms abhängig. Allerdings treten die Komplikationen häufiger in der Vorderkammer des Auges als in der Retina oder dem Sehnerv auf. Behandelte Augen mit großen Aderhautmelanomen weisen > 30% ein Neovaskularisationsglaukom auf. Die Folgen können nicht nur visusbedrohend sein, sondern können bis zu einer Enukleation führen.

Man kann behaupten, dass die Rezidivrate in der Gruppe der großen Aderhautmelanome bei der TTR denen der anderen Behandlungsalternativen ähnlich ist. Nur bei der Protonentherapie zeigte sich diese Rate besser. Allerdings sind für die optimale Behandlung von großen Aderhautmelanomen auch andere Faktoren wie der postoperative Visus, das Auftreten von Komplikationen und die Metastasenrate von Bedeutung.

#### **4.1.2 Einflussfaktoren in Hinblick auf das Auftreten eines lokalen Rezidives**

Durch Auswertung nach Kaplan Meier wurde für das gesamte Patientenkollektiv nach Risikofaktoren gesucht, die einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines lokalen Rezidives haben.

Bei der Kaplan Meier Berechnung hatten von 11 untersuchten Variablen die Ru-106 adjuvante Bestrahlung ( $p=0,005$ ), die Tumorbasis ( $p=0,046$ ), sowie die Ablatiofläche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms ( $p=0,011$ ) einen signifikanten Einfluss auf ein lokales Rezidiv.

##### **4.1.2.1 Adjuvante Ru-106 Bestrahlung**

Bei der Variable „adjuvante Ru-106 Bestrahlung“ wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe bestand aus 21 Patienten, die keine Brachytherapie mit Ruthenium 106 oder andere Bestrahlung des Tumors gleichzeitig mit der TTR, bekommen haben. Sie sind alle bis September 1993 operiert worden. Bei diesen Patienten kam es signifikant häufiger zu einem lokalen Rezidiv. Nach 5 Jahren betrug der Anteil der Rezidiven 57%. Eine Erklärung dafür wäre das Vorhandensein von Mikroinfiltration maligner Zellen außerhalb der makroskopisch (mittels Fundoskopie oder Diaphanoskopie) beurteilbaren Ränder des Melanoms, die bei der Operation nicht entfernt worden sind. Es ist auch nicht zu übersehen, dass die Patienten dieser Gruppe die ersten waren, die im Klinikum Benjamin Franklin mit einer TTR behandelt wurden und sich aus diesem Grund noch innerhalb der Lernkurve befanden.

Die zweite Gruppe bestand aus 136 Patienten die gleichzeitig mit der TTR eine Ruthenium 106 Brachytherapie bekommen haben. Diese Patienten sind alle in dem Zeitraum ab September 1993 bis August 2004 operiert worden. Dadurch ist die Rezidivrate nach 5 Jahren auf 23% gesunken. Neun Patienten (5,4 %), die nach der Ersetzung der Brachytherapie durch die Protonenteletherapie ab August 2004 behandelt wurden, sind aufgrund der geringen Anzahl und der kurzen Nachbeobachtungszeit von der Analyse ausgeschlossen, da keine statistische Auswertung möglich war.

Als Aussage stellt sich die absolute Indikation einer adjuvanten Bestrahlung bei der TTR. In der Literatur berichtet Damato über die gleiche Aussage in einer Serie von 310 Patienten im Jahre 1996 {63, 64}. In der o.g. Serie lag der Anteil der rezidivbetroffenen Patienten mit einer adjuvanten Brachytherapie bei ca. 10 % und bei denen ohne adjuvanten Brachytherapie bei ca. 33% nach 5 Jahren.

#### 4.1.2.2 Maximale Tumorbasis

In der durchgeführten Kaplan Meier Analyse hatte die Tumorbasis einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Rezidives. Bei Tumoren mit einer maximalen Basis  $> 15$  mm kam es häufiger zu einem Rezidiv als bei Tumoren mit einer kleineren Basis.

Die Gruppe der Melanome, die eine Tumorbasis  $\leq 15$  mm aufwiesen, bestand aus 87 Patienten. Von denen entwickelten 13 ein Rezidiv. Die Rezidivrate war nach der Analyse 20% nach 5 Jahren. In der Gruppe mit den Melanomen, die eine Tumorbasis  $> 15$  mm aufwiesen und die aus 72 Patienten bestand, kam es zu einer Melanomrezidiv in 20 Fällen. Die Rezidivrate war 37% nach 5 Jahren.

Aus den oben berichteten Zahlen lässt sich folgende Aussage ableiten: Das Rezidivrisiko ist doppelt so hoch bei Tumoren mit einer Basis  $> 15$  mm als bei kleineren Tumoren. Eine Erklärung dafür wäre die logische Hypothese, dass bei größeren Melanomen das Risiko für klinisch unsichtbaren Mikroinfiltrationen von malignen Zellen höher ist, bzw. der Operateur näher am Tumorrand operiert, oder dass der Applikator nicht den gesamten Randbereich abgedeckt hat. Auch dieser Aussage stimmt mit den Ergebnissen von Damato im Jahre 1996 überein {64}. In seiner Studie kam es zu einer Rezidivrate von ca. 16% bei Melanomen mit einer Basis  $< 11$  mm, ca. 26% bei denen mit einer Basis 11 – 15 mm und ca. 38% bei Tumoren breiter als 15 mm. Ein geringer methodischer Unterschied beider Studien ist, dass Damato die Tumorgruppen nach Messung der exzidierten Präparate eingeteilt hat, während wir die Einteilung nach sonographischen Angaben vor der TTR vornahmen.

#### 4.1.2.3 Ablatiofläche bei der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms

In der vorliegenden Arbeit entwickelten 2 der 38 Patienten ohne Begleitablatio bei Erstdiagnose ein Rezidiv. 20 der 79 Patienten mit einer Ablatio retinae in  $1/4$  der Fundusfläche und 13 der 36 Patienten mit einer Ablatio retinae in  $> 1/4$  der Fundusfläche entwickelten ein Tumorrezidiv. In der Kaplan Meier Analyse zeigte sich nach 5 Jahren eine 6,2% Rezidivrate bei den Patienten ohne Begleitablatio, 35% bei denen mit einer Ablatio in  $1/4$  der Fundusfläche, 41% mit einer Ablatio in  $> 1/4$  der Fundusfläche. In dieser Auswertung konnte gezeigt werden, dass die Fläche der Begleitablatio einen Einfluss auf die Prognose bezüglich des Rezidives hat. Dieses Ergebnis ist in der Literatur nicht berichtet und soll mit Vorbehalt betrachtet werden, könnte aber ein Hinweis für die Aktivität des Tumors sein. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist, dass es durch die subretinale Flüssigkeitsansammlung zu Tumorzellabsiedlungen im gesamten Ablatiobereich kommen könnte.

#### 4.1.2.4 Andere Einflussfaktoren

In der Literatur sind das Vorhandensein von Epitheloidzellen in dem Tumor, die Infiltration des Ziliarkörpers und eine Lokalisation des zentralen Tumorrandes  $< 1,5$ mm von der Papille entfernt mit einer schlechteren Prognose begleitet {64}. In der durchgeführten Kaplan Meier Analyse unserer Studie hatten die oben genannten Variablen keinen signifikanten Einfluss.

Diese Aussage ist mit besonderem Vorbehalt zu betrachten, da alle oben genannten Variablen in der Literatur als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten eines Melanomrezidives gelten.

Das Ergebnis kann aber eventuell an den verschiedenen Charakteristika unseres Patientenkollektivs im Vergleich zu den anderen Studien liegen. In unserer Arbeit befanden sich die Mehrheit der Melanome peripherer als bei den anderen Studien. Nur in 14 Fällen war der zentrale Rand des Melanoms  $< 5$  mm und nur in einem Fall  $< 3$  mm von der Papille entfernt. Eine andere Folge der peripheren Lokalisation der Aderhautmelanomen in unserer Studie ist die höhere Rate von Ziliarkörperinfiltrationen. Von 166 Aderhautmelanomen, wiesen 122 (74%) eine Ziliarkörperinfiltration auf, im Vergleich zu Damato, dessen Patientenkollektiv ein 30% eine Ziliarkörperinfiltration aufwies.

Weitere Variablen wie die Tumorage, die Tumorprominenz sowie das Alter hatten in der Kaplan Meier Berechnung dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Aderhautmelanomrezidives.

## 4.2 Die Aderhautmelanommetastase nach TTR

Nach der TTR bildete sich in der vorliegenden Studie bei 32 von 166 Patienten (19,2%) eine Aderhautmelanommetastase. Die statistische Auswertung mittels Berechnung nach Kaplan Meier ergab eine Metastasenrate von 30% nach 5 Jahren, und 43% nach 10 Jahren.

Es ist bekannt dass trotz einer erfolgreichen Behandlung 50% der Patienten eine Metastase bekommen {26,83}, eine in 99% der Fällen zum Tod führende Komplikation. Die COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) weist eine Metastasenrate von 25% in den 5 ersten Jahren und 34% in den 10 ersten Jahren bei behandelten Aderhautmelanomen {27} nach. Shields et al berichteten im Jahre 1996 über eine Metastasenrate von 16% in drei Jahren, 24% in fünf Jahren und 36% in zehn Jahren bei diffusen Aderhautmelanomen {30}. In einer Studie aus Schweden, mit großen Melanomen die zwischen 1960 und 1998 behandelt wurden, lag die melanomassoziierte Mortalität bei 41% nach 10 Jahren {84}. In einer zweiten Studie aus Finnland wurden die Daten von Patienten, die aufgrund eines Aderhautmelanoms von 1962 bis 1981 enukleiert wurden, ausgewertet. Die melanomassoziierte Mortalität lag bei 40% nach 10 Jahren, 48% nach 20 Jahren, 50% nach 30 Jahren. Unsere Kaplan Meier Modelle zeigen im Vergleich zu den oben vorgestellten Studien keine Erhöhung des Risikos bezüglich der Erscheinung von Aderhautmelanommetastasen bei Patienten, die mit einer TTR behandelt wurden.

Damato et al publizierten 1996 eine Arbeit mit 322 Patienten und einer mittleren Beobachtungszeit von 33 Monaten über das Auftreten von Aderhautmelanommetastasen nach einer TTR {31}. Diese Arbeit ist nach unseren Kenntnissen die größte bezüglich dieser Behandlungsmodalität. Risikofaktoren mit einem statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Aderhautmelanommetastasen waren: 1) Alter  $> 60$  Jahre, 2) Vorhandensein von Epitheloidzellen, 3) Tumorbasis  $\geq 16$  mm, 4) keine adjuvante Bestrahlung, 5) sekundäre Enukleation aufgrund eines Rezidives. Sie beschrieben eine 73% Rezidivrate nach 3,5 Jahren bei der Patientengruppe mit mehr als drei Risikofaktoren, 43% bei der Gruppe mit drei und 24% bei der Gruppe mit zwei Risikofaktoren. Bei den Patienten mit weniger als zwei Risikofaktoren fand sich die Rezidivrate 8% nach 15 Jahren {31}.

#### 4.2.1 Einflussfaktoren in Hinblick auf das Auftreten einer Aderhautmelanometastase

Als Einflussparameter für die Entwicklung einer Aderhautmelanometastase wurden in der vorliegenden Studie folgende aus klinischem Standpunkt sinnvolle Variablen untersucht: Ziliarkörperinfiltration, Melanomzelltyp, Ru-106 adjuvante Bestrahlung, lokales Tumorrezidiv, Tumorprominenz, maximaler Tumorbasisdurchmesser, Tumor-Papillen-Abstand, Tumor-Makula-Abstand und das Alter der Patienten. Es wurden auch explorativ zwei zusätzliche Parameter eingebracht: das Vorhandensein eines Tumor-Linsen-Kontaktes bei der Erstdiagnose und das Vorhandensein einer Ablatio retinae bei der Erstdiagnose.

##### 4.2.1.1 Tumorprominenz

Von den 11 untersuchten Variablen hatte die Tumorprominenz ( $p=0,00001$ ) und der Tumor-Makula-Abstand ( $p=0,0290$ ) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Aderhautmelanometastasen. Nach multipler Cox-Analyse blieb nur die Tumorprominenz als unabhängiger Prognosefaktor erhalten. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen geteilt. Die eine bestand aus allen Aderhautmelanomen mit einer Prominenz  $\leq 10$  mm und die andere aus den restlichen Melanomen, die eine Prominenz  $> 10$  mm aufwiesen. Bei der ersten Gruppe kam es zu einer Metastase bei 11 von den 101 Patienten (10,9%) im Vergleich zu 21 von den 64 Patienten (33%) bei der zweiten Gruppe. Bei der Kaplan Meier Berechnung zeigte sich eine Metastasenrate von 15% nach 5 Jahren und 26% nach 10 Jahren in der ersten Gruppe im Vergleich zu 48% nach 5 Jahren und 71% nach 10 Jahren in der zweiten Gruppe.

Als Aussage lässt sich behaupten, dass eine Tumorprominenz höher als 10 mm die Entwicklung einer Aderhautmelanometastase positiv beeinflusst. Dieses Ergebnis ist noch nicht in der Literatur berichtet worden und sollte deswegen mit Vorbehalt betrachtet werden.

### 4.3 Sekundäre Enukleation nach transskleraler Tumorresektion

Bei 21 der 166 Patienten (12,65%) wurde in der vorliegenden Studie eine sekundäre Enukleation durchgeführt. Die Berechnung mittels Kaplan Meier Analyse ergab einen Augenerhalt von 83% nach 5 Jahren. Andere Studien zeigen ein ähnliches Ergebnis. In diesen Studien wird bei 12% -32% der behandelten Augen später eine sekundäre Enukleation nötig sein {59,62-64}. In unserer Arbeit wurde die Enukleation bei 13 (62%) von den 21 Patienten aufgrund eines Tumorrezidives, bei 5 (24%) aufgrund einer Phthisis bulbi und bei 2 (9%) aufgrund einer Ablatio retinae durchgeführt. Bei einem weiteren Patienten (5%) wurde die Enukleation wegen eines schmerzhaften Sekundärglaukoms durchgeführt.

Der genaue Vergleich unserer Behandlungsergebnisse mit Resultaten anderer Behandlungsmodalitäten aus der Literatur ist schwierig. Die Ru-106-Brachytherapie hat keine Indikation für Melanome höher als 6,5 mm und für solche die sehr papillennah liegen. Bei der Protonen-Teletherapie wird eine Enukleationsrate von 16% nach 15 Jahren berichtet {68}. Eine retrospektive Studie von 1632 Patienten in 2004 ergab einen Augenerhalt von 89% nach 5 Jahren nach einer konservativen (bzw. augenerhaltenden) Therapie {40}. Als Behandlungsmöglichkeit in dieser Studie wurden bei 31,3% der Patienten eine Brachytherapie, bei 16,7% einer Protonenteletherapie, bei 11% eine transsklerale Tumorresektion, bei 3,7% eine Endoresektion, bei 2,5% eine transpupillare Thermotherapie und bei 0,1% eine Photokoagulation angewendet. Das Kollektiv in der oben genannten Arbeit

bestand im wesentlichen aus kleineren und deswegen besser behandelbaren Melanomen als die Melanome bei denen die transsklerale Tumorresektion indiziert ist.

#### **4.3.1 Einflussfaktoren in Hinblick auf die Durchführung einer sekundären Enukleation**

Es wurde der statistisch signifikante Einfluss von 6 Variablen auf die Indikation der Durchführung einer sekundären Enukleation in unserem Patientenkollektiv untersucht. Die o.g. Variablen waren: die Durchführung einer adjuvanten Ru-106 Brachytherapie, die Tumorprominenz, der maximale Tumorbasisdurchmesser, der Tumor-Papillen-Abstand, der Tumor-Makula-Abstand und das Alter der Patienten. Hierbei ließ sich nur ein statistisch signifikanter Einfluss ( $p=0,047$ ) bei dem Alter der Patienten feststellen.

Aufgrund der technischen Schwierigkeiten der TTR und der Tatsache dass sie nur in spezifischen Zentren durchgeführt wird, gibt es nur limitierte Berichte über das Thema. Damato berichtet über einen Augenerhalt von 81% nach 8 Jahren bei keinen Risikofaktoren, von 71,3% bei der Patientengruppe mit einem Risikofaktor und von 57,1% wenn mehr als ein Risikofaktor vorhanden sind [75]. Als Risikofaktoren wurden eine hohe Tumorprominenz, ein großer maximaler Tumorbasisdurchmesser und eine zentrale Lage des Tumors  $< 1,5$  mm von der Papille entfernt festgestellt.

##### **4.3.1.1 Alter der Patienten**

Das gesamte Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe bestand aus 111 Patienten die alle nicht älter als 58 Jahre gewesen sind. Die zweite Gruppe bestand aus den 55 restlichen Patienten. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass das Patientenkollektiv generell aus jüngeren Personen besteht als bei anderen Therapieverfahren, da die TTR in arterieller Hypotension durchgeführt wird und ein guter Allgemeinzustand Voraussetzung ist.

Bei 11 der 111 Patienten (9,9%) in der ersten Gruppe ist eine Enukleation durchgeführt worden. In der Kaplan Meier Analyse zeigte sich ein Augenerhalt von 86% nach 5 Jahren. In der zweiten Gruppe wurde bei 10 von den 55 Patienten eine Enukleation durchgeführt. Nach der Kaplan Meier Berechnung betrug der Augenerhalt 77% nach 5 Jahren.

Der Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen ist nicht groß, ist aber statistisch signifikant. Eine mögliche Aussage könnte sein, dass ältere Patienten ein höheres Risiko für eine Enukleation haben. Eine Erklärung dafür ist, dass bei älteren Patienten beim Auftreten von exzisionsbedingten Komplikationen die Bereitschaft für Folgeoperationen in Vollnarkose gering ist, sodass die Entscheidung zur Entfernung des Auges erleichtert wird.

## **4.4 Postoperative chirurgische Komplikationen**

Nach der Kaplan Meier Analyse entstanden in unserem Kollektiv innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre bei 76% der Patienten eine Glaskörperblutung, bei 56% eine subretinale Blutung, bei 43% eine rhegmatogene Netzhautablösung, bei 11% eine Sekundärglaukom, bei

12% eine Rubeosis iridis und bei 9% eine Augenphthisis. Die strahlenbedingten Komplikationen (Strahlen-Retinopathie, -Neuropathie) lagen bei 11% für den gleichen Zeitraum. Unsere Ergebnisse sind ähnlich mit den bisher publizierten. Shields hat im Jahre 1991 eine >80% Glaskörperblutungsrate nach transskleraler Tumorresektion beschrieben {61}.

In Vergleich zu allen anderen Behandlungsmöglichkeiten wie der Brachytherapie und der Protonenbestrahlung zeigt die TTR (mit oder ohne adjuvanter Brachytherapie) eine hohe Zahl von postoperativen operationsbedingten Komplikationen {61}. Diese Komplikationen sind meistens behandlungsbedürftig, führen aber nur selten zu einem Verlust des Auges. Trotz der hohen Rate von Glaskörper- und subretinalen-Blutungen kam es nur selten zu einer Rubeosis iridis, eine Strahlenretinopathie oder eine Strahlungsneuropathie. Die letztgenannten Komplikationen sind keine Seltenheit wenn die Bestrahlung des Auges als Monotherapie angewendet wird. Puusaari et al berichten über eine 60 % Rubeosis-iridis-Rate, 60% Neovaskularisationsglaukomrate, 80% Cataracta complicata, 50% Strahlenneuropathierate und 55% Strahlenmakulopathierate nach 3,5 Jahren bei großen Aderhautmelanomen behandelt mittels Jod<sup>125</sup> Brachytherapie {86,87}. Bechrakis et al berichten auch über eine Rubeosis-iridis-Rate von 33% in den ersten 18 postoperativen Monaten nach Jod<sup>125</sup> Brachytherapie, die bei den meisten Fällen zu einen Neovaskularisationsglaukom geführt hat {88}. Auch bei der Anwendung einer Protonen- oder Helium-Teletherapie ist der Anteil des Neovaskularisationsglaukom hoch und liegt über 30% {28}.

## 4.5 Visusverlauf nach transskleraler Tumorresektion

Der Mittelwert der Sehschärfe 3 Jahre nach der primären Behandlung lag bei 10,52 Linien in der vorliegenden Studie. Das entspricht ein Dezimalvisus von 0,1. Insgesamt sank der Visus circa 6 Linien postoperativ. Bei Betrachtung der Verlaufskurve nach der Lowess-Analyse (Abb. 58) ist eine rasche Abnahme der Sehschärfe in den ersten Monaten zu dokumentieren. Dann stieg die Sehschärfe wieder leicht an und stabilisierte sich circa nach 10 Monaten postoperativ. Die kurzfristige Visusabnahme ist mit den postoperativen chirurgischen Komplikationen direkt assoziiert. Die hohe Rate der subretinalen Blutungen, der Ablatio retinae so wie der Blutungen in dem Glaskörperraum in den ersten Monaten nach der TTR beeinflusst den Visus. Da die Revisions-Operationen meistens ca. 2-6 Wochen nach der primären Operation stattfinden, erholt bzw. stabilisiert sich der Visus auch erst im entsprechenden Zeitraum.

### 4.5.1 Einflussfaktoren in Hinblick auf den postoperativen Visusverlauf

Von den bis heute durchgeführten Studien ist bekannt, dass die funktionellen Resultate mit der Lage der Tumoren korrelieren. Eine gute Visusprognose besteht bei einer nasalen Tumorlage und einem Abstand zwischen Papille und zentralem Tumorrand von mehr als einem Papillendurchmesser. Eine temporale oder zentrale Tumorlage ergeben erwartungsgemäß schlechtere Visusresultate {62}.



Als potenzielle präoperative Einflussfaktoren der Visusentwicklung wurden in der Arbeit folgende in Betrachtung gezogen: präoperativer Visus, adjuvante Ru-106 Brachytherapie, Tumorprominenz, maximaler Tumorbasisdurchmesser, Tumor-Papillen-Abstand, Tumor-Makula-Abstand, das Alter der Patienten, sowie der Zeitpunkt der Operation (bis 1998 oder nach 1999). Statistisch signifikanten Einfluss auf den Visusverlauf hatte der präoperative Visus, die Tumorprominenz, der maximaler Tumordurchmesser, der Tumor-Makula-Abstand und der Zeitpunkt der Operation.

#### 4.5.1.1 Präoperativer Visus

Das Patientenkollektiv wurde zunächst in 2 Gruppen hinsichtlich des präoperativen Visus aufgeteilt. Die erste Gruppe bestand aus den Patienten die direkt vor der primären Behandlung ein Visus von 2 bis 18 Linien aufwiesen. In die zweite Gruppe wurden die Patienten mit einem präoperativen Visus von 19 bis 21 Linien eingeteilt. Anhand der Lowess-Grafik (Abb.59) lässt sich zeigen, dass je besser der präoperative Visus desto besser der postoperative Visusverlauf war. Bei der zweiten Gruppe ist, nach einen initialen Visusabfall tendenziell eine Verbesserung des Sehens dokumentiert, während das Sehen bei der ersten Gruppe weiter absinkt. Das Ergebnis war für alle vier analysierten postoperativen Jahre statistisch signifikant.

#### 4.5.1.2 Tumorprominenz

Bei der Einflussvariable „Tumorprominenz“ wurde das Patientenkollektiv ebenso in 2 Gruppen geteilt. Die erste bestand aus Patienten mit Aderhautmelanomen bis 9 mm in Höhe, die zweite aus denen mit einem Melanom ab 9 mm bis 15 mm in Höhe. Es zeigte sich, dass je höher der Tumor desto schlechter der Visusverlauf. Die zweite Gruppe wies eine postoperative zeitabhängige Visusabnahme auf. Dieses Ergebnis war nach 2, 3 und 4 Jahren statistisch signifikant, ist aber schwierig zu interpretieren, da die Tumorprominenz weder auf die Exzisionsfläche, noch auf die Bestrahlungsdosis, die in diesem Fall immer gleich war, einen Einfluss haben sollte.

#### 4.5.1.3 Maximaler Tumorbasisdurchmesser

Bei Betrachtung der maximalen Tumorbasisdurchmessers wurde das Patientenkollektiv wieder in 2 Gruppen geteilt. In der ersten hatten die Melanome einen maximalen Tumorbasisdurchmesser bis 14 mm, in der zweiten eine Tumorbasis >14 mm und bis 22,5 mm. Die schlechtere Prognose bezüglich des Sehens hatten die breiteren Tumoren ( Gruppe 2). Wenn man die erste mit der zweiten Gruppe vergleicht, ist der Einfluss für das 2., 3. und 4. Jahr statistisch signifikant. Es ist möglich, dass der statistisch signifikante Unterschied zwischen diesen zwei Gruppen an die Größe der Exzisionsfläche und ihr Einfluss auf den funktionellen postoperativen Ergebnis aufweist.

#### 4.5.1.4 Tumor-Papillen Abstand

Hierbei zeigte sich auch ein statistisch signifikanter Unterschied. Je näher der Tumor an der Papille lag, desto ungünstiger war der postoperative Visusverlauf. Das funktionelle Ergebnis war besser in der zweiten Gruppe (Abstand des Tumors von der Papille > 10mm) als in der ersten Gruppe (Abstand des Tumors von der Papille  $\leq$  10mm). Es war nach dem 2. und 4. Jahr statistisch signifikant, ist aber aus klinischer Sicht für die gesamte postoperative Zeit nachvollziehbar.

#### 4.5.1.5 Tumor-Makula-Abstand

Wie beim Tumor-Papillen-Abstand, kam es auch beim Tumor-Makula-Abstand zu einem ähnlichen Ergebnis: je näher der Tumor an der Makula lag, desto ungünstiger war der postoperative Visusverlauf. In der Lowess-Kurve (Abb. 66) sank der Visus nur bei der ersten Gruppe (Abstand des Tumors von der Makula  $\leq 10\text{mm}$ ) kontinuierlich in der postoperativen Zeit. Im Gegensatz dazu, ist in der zweiten Gruppe (Abstand  $> 10\text{mm}$ ) eine Verbesserung des Sehens mit der Zeit dokumentiert worden. Bei der jährlichen Stichprobeanalyse war das Ergebnis nur nach 2 Jahren statistisch signifikant. Die Aussage ist aber aus klinischer Sicht für die gesamte postoperative Zeit nachvollziehbar.

#### 4.5.1.6 Transsklerale Tumorresektion bis 1998 oder ab 1999

Die Grafik 67 zeigt deutlich, dass die funktionellen Ergebnisse sich mit der Zeit verbessert haben. Die Lowess-Kurve zeigt, dass Patienten, die bis 1998 operiert wurden, einen schlechteren Visusverlauf aufweisen im Vergleich zu Patienten die ab 1999 operiert wurden. Dieses Ergebnis ist nach dem Mann Whitney Test nach 3 und 4 Jahren statistisch hoch signifikant und die Erklärung dafür ist, dass sich mit der Zeit die Lernkurve (die chirurgische Leistung der Ophthalmochirurgen) verbessert hat.

#### 4.5.1.7 Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien

Damato berichtet über einen Visus von Fingerzählen (4 Linien) oder besser nach 8 Jahren bei 63,9% der Patienten ohne Risikofaktoren, 60,1% der Patienten mit einem Risikofaktor und 43,5% der Patienten mit mehr als einen Risikofaktoren {75}. Als Risikofaktoren wurden betrachtet: 1) Tumorbasis  $> 15,4\text{ mm}$ , 2) Tumorprominenz  $> 8,4\text{ mm}$ , 3) Tumor-Papillen oder Tumor-Makula-Abstand  $< 3\text{ mm}$ .

Der Vergleich zwischen unserer Arbeit und der von Damato gestaltet sich aufgrund der unterschiedlichen Berechnungsmethoden schwierig. Es ist aber wichtig zu bemerken, dass in beiden Studien die für eine negative Visusentwicklung verantwortlichen Variablen dieselben sind. Es ist auch nicht zu übersehen, dass die „cutting points“ zwischen den verschiedenen Gruppen für die Tumorbasis und Tumorprominenz ähnlich sind. Auf der anderen Seite liegen, die Unterschiede in den „cutting points“ der Variablen „Tumor-Papillen-Abstand und „Tumor-Makula-Abstand“ eventuell an der Tatsache, dass sich die Mehrheit der Melanome in der vorliegenden Arbeit peripherer als bei der Damato Studie befanden.

## **5 Zusammenfassung**

Bei der Behandlung von großen Aderhautmelanomen mittels transskleraler Tumorresektion konnten insgesamt gute Ergebnisse in Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle, das Vermeiden einer Eukleation und die Erhaltung eines funktionellen Visus ohne Erhöhung des Metastasenrisikos erzielt werden. Die Zahl der behandlungsbedingten Glaskörperblutungen, subretinale Blutungen und rhegmatogenen Ablationes retinae war postoperativ hoch. Allerdings waren diese Komplikationen nur sehr selten augenbedrohlich. Auf der anderen Seite war das Risiko zur Entwicklung eines Neovaskularisationsglaukom niedrig, im Vergleich zu anderen Behandlungsformen.

Eine Berechnung der Ergebnisse der Patienten die mittels TTR und einer adjuvanten Protonenteletherapie behandelt wurden, war nicht möglich, da bei diesen Patienten die Nachbeobachtungszeit bei dem Zeitpunkt des Abschlusses unserer Studie sehr kurz war.

Es lässt sich sagen dass in unserer Studie folgende Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf das Entstehen eines lokalen Tumorrezidives hatten:

1. Tumorbasis: Je größer der maximale Tumorbasisdurchmesser desto größer war das Risiko eines lokalen Rezidives. Der maximale Tumorbasisdurchmesser, bei der ein signifikanter Anstieg dieser Komplikation zu verzeichnen war, betrug 15 mm.
2. Adjuvante Bestrahlung: Die Durchführung einer adjuvanten Brachytherapie führte zu einer Absenkung des Risikos für ein lokales Tumorrezidiv.
3. Begleitablatio: Die Fläche der Begleitablatio bei dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Melanoms war von Bedeutung für die Prognose im Bezug auf die Entwicklung eines Tumorrezidives. Je größer die Ablatiofläche desto wahrscheinlicher war das Auftreten eines Rezidives.

Das Auftreten einer Melanommetastase im Körper wurde öfter bei Patienten beobachtet, die folgende Charakteristika aufwiesen:

1. Tumorprominenz: Je größer die Tumorprominenz desto höher das Metastaserisiko. Die Tumorprominenz, bei der ein signifikanter Anstieg dieser Komplikation zu verzeichnen war, betrug 10 mm.

Die Risikofaktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die Durchführung einer Eukleation hatten, waren folgende:

1. Alter: Je älter der Patienten desto höher das Risiko einer Eukleation. Ein signifikanter Anstieg dieser Komplikation verzeichnete sich nach dem 58. Lebensjahr.

Ein signifikanter Einfluss auf den postoperativen Visusverlauf hatten folgende Patientencharakteristika:

1. Präoperativer Visus: Die Patienten mit gutem Visus vor der TTR hatten einen besseren postoperativen Visusverlauf.
2. Tumorprominenz: Patienten mit einem Aderhautmelanom höher als 9 mm wiesen einen schlechteren Visusverlauf postoperativ auf.

3. Maximaler Tumorbasisdurchmesser: Patienten mit einem maximalen Tumordurchmesser von mehr als 14 mm wiesen einen ungünstigeren Visusverlauf postoperativ auf.
4. Tumor-Papillen-Abstand und Tumor-Makula Abstand: Je näher der Tumor an wichtigen für das Sehen Strukturen lag, desto ungünstiger war der Visusverlauf. Besonders Tumoren, die näher als 10 mm an der Papille oder der Makula lagen, zeigten einen kontinuierlichen Visusabfall nach der TTR.
5. Lernkurve: Ein signifikanter Einfluss auf das visuelle Ergebnis hatte auch die operative Erfahrung des Operateurs bei der transskleralen Tumorresektion.

Hierbei wird belegt, dass die transsklerale Tumorresektion eine echte Alternative für die Behandlung von großen Aderhautmelanomen darstellt. Sie ermöglicht, ohne Erhöhung des Metastasenrisikos, einen funktionell brauchbaren Visus des betroffenen Auges in Fällen bei denen die primäre Enukleation die einzige Alternative darstellt.

## **6 Literaturverzeichnis**

1. Dvorak - Theobald G, (1937) Neurogenic origin of the choroidal sarcoma. Arch Ophthal (Chicago) 18:971-997
2. Laenec, René Théophile Hyacinthe (1819) De l' auscultation mediate. Ou traite du diagnostic des maladies des poumons et du coer. Bd.1, S. 288. Brosson & Chaude, Paris. Zit. nach: Fuchs E, Das Sarkom des Uvealtractus. Braunmüller, Wien 1882, 110
3. Lawford ET, Collins (1891) Sarcoma of the uveal tract with notes of one hundred and three cases. Roy. Lond. Ophthal. Hosp. Rep. 13: 104. Zit. Nach Duke-Elder, S(Ed.) : System of Ophthalmology. Vol. IX. Diseases of the uveal tract. Henry Kimpton, London 1966
4. Sichel (1851) Ann Oculist (Paris) 26:148 Zit. nach Duke-Elder, S (Ed.) System of Ophthalmolgy. Vol. IX. Diseases of the uveal tract. Henry Kimpton, London 1966
5. Unna P. (1893) Naevi und Naevocarcinome. Berl Klin Wschr 30: 14-16
6. Graefe A.v. (1868) Zusätze über intraokulare Tumoren. Arch. Ophthalmol. 14: 103-144
7. Knapp H. (1868) Die intraokuläre Geschwülste. CF Müller, Carlsruhe
8. Hirschberg J. (1868) Casuistische Mitteilungen über Geschwülste der Orbita und des Bulbus. 3. Sarcoma episclera et choroidis. Klin Mbl Augenheilk 6: 163-178
9. Hirschberg J (1869) Casuistische Mitteilungen über Geschwülste der Orbita und des Bulbus. Klin Mbl Augenheilk 7: 65-105
10. Hirschberg J. (1876) Ein Fall von Aderhautgeschwulst nebst anatomischen Bemerkungen. Graefes Arch Ophthal 22: 135-148
11. Hirschberg J.(1879) Geschwülste der Augen. 26. Sarcoma chorioidis. Arch Augenheilk 8: 189-190
12. Hirschberg J. (1881) Fragment über die bösartige Geschwülste des Augenfels. Arch Augenheilk 10: 40-71
13. Hirschberg J., Happe L. (1870) Über einige seltene Augengeschwülste. Graefes Arch Ophthal 16: 297-310
14. Nettleship E. (1875) Three cases of malignant tumour. Roy. Lond. Ophthal. Hosp. Rep. 8: 264-273. Zit. nach Duke-Elder, S(Ed.) : System of Ophthalmology. Vol. IX. Diseases of the uveal tract. Henry Kimpton, London 1966
15. Fuchs E. (1882) Das Sarkom des Uvealtractus. Braunmüller, Wien
16. Pannas M, Rochon-Duvigneaud M, (1898) Reserches anatomiques et cliniques sur le glaukome et les neoplasmes intraoculaires. Zit. nach Duke-Elder, S (Ed.) : System of Ophthalmology. Vol. IX Diseases of the uveal tract. Henry Kimpton, London 1966
17. Pawel E. (1899) Beitrag zur Lehre von den Choroidalsarkomen. Graefes Arch Ophthal 49: 71-124
18. Kerschbaumer R.P. (1900) Das Sarkom des Auges. J.F. Bergmann, Wiesbaden
19. Singh AD, Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. Ophthalmology. 1998 Jan;105(1):195-198
20. Bechrakis N.E. Aderhautnävus-Aderhautmelanom. In. Heimann H., Kellner U., Foerster M.H. eds. Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes, Georg Thieme Verlag 2004
21. Shields CL, Schields JA, Clinical features of small choroidal melanoma. Curr Opin Ophthalmol. 2002 Jun;13(3)135-141
22. Hogan MJ, Zimmermann LE, (1962) Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook. 2<sup>nd</sup> Ed. WB Saunders, Philadelphia
23. Callender G, Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic type in 111 cases. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1931;36:133-142
24. Zimmerman LE, (1986) Malignant melanoma of the uveal tract. In Spencer WH (Ed) Ophthalmic Pathology WB Saunders Comp, Philadelphia

25. Scotto J, Fraumeni JF Jr, Lee JA, Melanomas of the eye and other noncutaneous sites. *Epidemiology aspects. JNCI* 1976;56:489-491
26. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T, Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4651-9
27. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Hawkins BS, Hayman JA, Jaiyesimi I, Jampol LM, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Straatsma BR, Thoma J; Collaborative Ocular Melanoma Study Group Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol.* 2005 Dec;123(12):1639-43)
28. Char DH, Phillips Theodore, Daftari I, Proton Teletherapy of Uveal Melanoma. *International Ophthalmology Clinics. Vol. 46, Number 1, Winter 2006*
29. Assessment of Metastatic Disease Status at Death in 435 Patients with Large Choroidal Melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), COMS Report No.15. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:670-676
30. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Cater J, Tardio D, Barrett J, Diffuse choroidal melanoma. Clinical features predictive of metastasis. *Arch Ophthalmol* 1996 Aug;114(8):956-63
31. Damato BE, Paul J., Foulds WS, Risk factors for metastatic uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:109-116
32. Damato B, *Ocular Tumours: Diagnosis and Treatment. Oxford, United Kingdom: Butterworth Heinemann, 2000; 57-83*
33. Zimmerman LE, McLean IW, An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1979;87:741-760
34. Foulds WS, Damato BE, Alternatives to enucleation in the management of choroidal melanoma. *Aust N Z J Ophthalmol* 1986; 14:19-27
35. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: Initial mortality findings. COMS report no.10 *Am J Ophthalmology.* 1998; 125:779-796
36. Char DH, Kroll S, Quivey JM, Castro J, Long term visual outcome of radiated uveal melanomas in eyes eligible for randomisation to enucleation versus brachytherapy. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:117-124
37. Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Howard S, Fante RG, Albert DM, Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma *Ophthalmology* 1990; 97:769-777
38. Schuler AO, Bornfeld N, Current therapy aspects of intraocular tumours *Ophthalmologie* 2000 Mar; 97(3):207-22
39. Damato B, Developments in the management of uveal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 32:639-647
40. Damato B, Lecuona K, Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit of 1632 patients. *Ophthalmology* 2004; 111:977-83
41. Moore RF, Choroidal sarcoma treated by intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol* 1930; 14:145-152
42. Stallard HB, A case of malignant melanoma of the choroid successfully treated by radon seeds. *Tr Ophthalmol Soc UK* 1949; 69:293-296
43. Stallard HB, Radiotherapy for malignant melanoma of the choroids. *Br J Ophthalmol* 1966; 50:147-155
44. Lommatzsch P, Treatment of choroidal melanomas with 106-Ru/106-Rh Beta ray applicators. *Surv Ophthalmol* 1974; 19:85-100
45. Lommatzsch PK, B-irradiation of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh applicators. 16 years experience. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:713-717

46. Lommatzsch PK Results after B-irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanomas: 20 year's experience. *Br J Ophthalmol* 1986; 70:844-851
47. Meyer-Schwickerath G, Further progress in the field of light coagulation. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1957;77:440
48. Meyer-Schwickerath G, The preservation of vision by treatment of intraocular tumors with light coagulation. *Arch Ophthalmol* 1961; 66:458-466
49. Vogel MH, Histopathologic observations of photokoagulated malignant melanomas of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1972; 74:466-474,
50. Jalkh AE, Trempe CL, Nasrallah FP, et al. Treatment of small choroidal melanomas with photocoagulation. *Ophthalmic Surg* 19:738, 1988
51. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, et al. Proton beam irradiation: an alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology*. 1980; 87:571-581
52. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, et al. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995;113:315-321
53. Shields CL, Schields JA, Perez N, Singh AD, Cater J, Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanomas in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2002; 109: 225-34
54. Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, Kakebeeke-Kemme HM, Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol* 1992;82:185-191
55. Robertson DM, TTT as rescue treatment for choroidal melanoma not controlled with iodine-125 brachytherapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2002; 10:247-252
56. Bechrakis NE, Hocht S, Martus P, Kreusel KM, Heese J, Foerster MH, Endoresection following proton beam irradiation of large uveal melanomas. *Ophthalmologie* 2004 Apr;101(4):370-6
57. Damato B, Groenewald C, McGalliard J, Wong D, Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:213-18
58. Bechrakis NE, Foerster MH, Neoadjuvant Proton Beam Radiotherapie Combined With Subsequent Endoresection of Choroidal Melanomas International *Ophthalmology Clinics*. Vol. 46, Number 1, Winter 2006
59. Foulds WS, Current options in the management of choroidal melanoma. *Tran Ophthalmol Soc U K* 1983;103(pt 1):28-34
60. Char DH, Saunders W, Castro JR, et al. Helium ion therapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 1983; 90:1219-1225
61. Shields JA, Schields CL, Shah P, Sivilingam V, Partial lamellar sclerouvectomy for ciliary body and choroidal tumors. *Ophthalmology* 1991;98:971-983
62. Damato B.E., Paul J., Foulds W.S.. Predictive factors of visual outcome after local resection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77:616-623
63. Damato BE, Adjunctive plaque radiotherapie after lokal resection of uveal melanoma. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 30:123-32
64. Damato BE, Paul J, Foulds WS, Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after transscleral local resection. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:102-108
65. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no.19. *Ophthalmology* 2002; 109: 2197-206
66. Heese J, [www.hmi.de](http://www.hmi.de)
67. Alberti, WE, Sagerman RH, Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris: Springer-Verlag. 1993; 57-71
68. 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; 120:2197-206

69. Desjandins L, Levy C, d'Hermies F, Frau E, Schlienger P, Habrand JL, Mammar H, Schwartz L, Mazal A, Delacroix S, et al. Initial results of proton therapy in choroidal melanoma at the d'Orsey Center for Proton Therapy; the first 464 cases. Resultats preliminaires de la protontherapie de la choroide au centre de protontherapie d'Orsay (CPO): les 464 premiers cas. *Cancer Radiother I* : 1997, 222-226
70. Egan KM, Ryan LM, Gragoudas ES (1998) Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma: an example of regression on time-dependent covariates. *Arch Ophthalmol*. 116:366-370
71. Stallard HB, Partial choroidectomy. *Br J Ophthalmol* 1966;50:660-662
72. Foulds WS, Experience of local excision of uveal melanomas. *Trans Ophthalmol Soc U.K.* 1977;97:412-415
73. Peyman GA, Gremillion CM, Eye wall resection in the management of uveal neoplasms. *Jpn J Ophthalmol*. 1989;33:458-471
74. Char DH, Miller T, Grawford JB, Uveal tumour resection. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1213-1219
75. Damato BE. The role of eyewall resection in uveal melanoma management. *International Ophthalmology Clinics*. Vol. 46, Number 1, Winter 2006
76. Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E, Long term follow up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238:129-137
77. Packer S, Stoller S, Lesser ML, et al. Long term results of iodine-125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1992;99:767-774
78. Char DH, Quivey JM, Castro JR, et al. Helium ions versus iodine-125 brachytherapie in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology* 1993;100:1547-1554
79. Fontanesi J, Meyer D, Xu S, et al. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:619-623
80. Lommatzsch PK, Kirsch IH, 106Ru/106Rh plaque radiotherapy for malignant melanomas of the choroid. With follow up results more than 5 years. *Doc Ophthalmol* 1988;68:225-238
81. Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E, Long term follow up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238:129-137
82. Aaberg TM, Current clinical management options for uveal melanoma. *Ophthalmol Clin North Am* 1999;12:177-181
83. Jensen OA, Malignant melanomas of the uvea: a recent follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1970;48:1113-28
84. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, et al. Uveal melanoma survival in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3282-3287
85. Damato BE, The role of eyewall resection in uveal melanoma management. *International Ophthalmology Clinics*. Vol. 46, Number 1, Winter 2006,
86. Puusaari I, Heikkonen J, Kivela T, Effect of radiation dose on ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: empirical data and simulation of collimating plaques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 Oct;45(10):3425-34
87. Puusaari I, Heikkonen J, Kivela T, Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2004 Sep;111(9):1768-77
88. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, Foerster MH, Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2002 Oct;109(10):1855-61
89. Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, Weinberg V, Chung JE, O'Brien JM, Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 2006 Jun;124(6):838-43



90. Summanen P; Immonen I; Heikkonen J; Tommila P; Laatikainen L; Tarkkanen A, Ophthalmic Surg 1993 Feb;24(2):82-90
91. Rouberol F; Roy P; Kodjikian L; Gerard JP; Jean-Louis B; Grange JD, Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). Am J Ophthalmol 2004 May;137(5):893-900

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Nikolaos E. Bechrakis für die spontane Bereitschaft, diese Arbeit zu betreuen. Ohne seine kritischen Anmerkungen wäre es mir unmöglich gewesen, die Dissertation in dieser Form durchzuführen.

Ich danke auch Frau Andrea Stroux aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité, die mich mit der statistischen Bearbeitung der Daten vertraut gemacht hat.

Für aufmerksames Durchsehen des Textes, bedanke ich mich bei Bianca Dobner, Amir Hamed, Anne-Katrin Köhler, Christiane Kneifel, Sibille Thormann, und Christan Ritter.

Insbesondere möchte ich an dieser offiziellen Stelle meinen Eltern Danke sagen, die mir eine Universitätsausbildung so selbstverständlich erscheinen lassen haben und mich von jeher in jeder Hinsicht unterstützt haben.

## Erklärung

„Ich, **Vasileios Petousis** erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Indikationen und Limitierungen der transskleralen Tumorresektion beim Aderhautmelanom** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

**Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.**