

3 Einleitung

Das Melanom der Aderhaut ist der häufigste maligne Tumor des Auges bei Erwachsenen. Jährlich treten ca. 6 Neuerkrankungen pro 1 Millionen Einwohner auf (1). Die Diagnose wird in der Regel mittels Ophthalmoskopie und Ultraschalluntersuchung mit einer Treffsicherheit von 95% gestellt. Die Enukleation, die früher die Standardtherapie des Aderhautmelanoms darstellte, wurde in den letzten Jahrzehnten durch bulbuserhaltende Maßnahmen, wie der lokalen Brachytherapie, der chirurgischen Resektion und der Protonenbestrahlung abgelöst und muss heute seltener in ausgewählten Situationen angewendet werden. Mehrere große und gut dokumentierte klinische Serien zeigten, dass die lokalen Therapieverfahren der Enukleation bezüglich der Prognose der Patienten gleichwertig sind (2).

Obwohl durch die Entwicklung dieser modernen lokalen Therapieverfahren erhebliche Verbesserungen beim Visus- bzw. Bulbuserhalt erzielt werden konnten, hat sich das Metastasierungsrisiko und das Überleben der Patienten in den letzten Jahrzehnten nicht verändert. Etwa 35 - 40% aller Patienten mit Aderhautmelanom erkranken im Laufe der Zeit an Fernmetastasen (3). Wegen der fehlenden Lymphdrainage des Auges spielt die lymphogene Metastasierung keine Rolle. Die Metastasierung tritt hämatogen auf. Durch einen bisher ungeklärten Tropismus des Aderhautmelanoms zur Leber, ist die Leber bei mehr als 90 % der Patienten die erste klinisch manifeste und zumeist multilokuläre Metastasenlokalisation (4). Aufgrund der teilweise sehr langen Zeitintervalle zwischen Erstdiagnose des Aderhautmelanoms und des Auftretens der Lebermetastasen muss von einer frühen, hämatogenen Aussaat der Tumorzellen ausgegangen werden (3). Die Prognose des metastasierten Aderhautmelanoms ist mit einem medianen Überleben zwischen 2 und 15 Monaten nach Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung schlecht (5 - 7).

Das Risiko der Metastasierung kann durch klinische, histopathologische und vor allem durch zytogenetische und molekulare Prognosefaktoren bestimmt werden (8). In einer retrospektiven Analyse des eigenen Krankengutes untersuchten wir die klinischen Prognosefaktoren für die Metastasierung und das Überleben. Ziel dieser Untersuchung war

es, ein Patientenkollektiv mit hohem Metastasierungsrisiko zu definieren. An diesem Patientenkollektiv soll zukünftig eine adjuvante Therapie untersucht werden, die letztlich auf eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens abzielt. Das Verständnis der Interaktion von Immunsystem und Tumorzellen hat die Entwicklung von Vakzierungsstrategien ermöglicht, die auf die in vivo Induktion bzw. Expansion tumorspezifischer zytotoxischer T Lymphozyten abzielen. Um die Wirksamkeit solcher Vakzinierungsansätze beurteilen zu können, etablierte unsere Arbeitsgruppe den ELISPOT Assay, der eine direkte ex-vivo Quantifizierung von spezifischen T Lymphozyten ermöglicht. Ferner konnte gezeigt werden, dass T Lymphozyten mit Reaktivität gegen Melanomantigene reproduzierbar quantifiziert werden können. Diese Untersuchungen stellen die Basis für ein immunologisches read-out System dar, mit dem die immunologische Effizienz einer Vakzinierung in klinischen Studien direkt ex vivo analysiert werden kann. Da die Effektivität von peptidbasierten Vakzinierungstherapien bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko beim kutanen Melanom gezeigt werden konnte, ist diese Therapieform auch beim Hochrisiko-Aderhautmelanom von besonderem Interesse.

Im biologischen Verhalten und im Metastasierungsmuster unterscheidet sich das Aderhautmelanom wesentlich vom kutanen Melanom. Insbesondere die fehlende lymphogene Metastasierung, der Tropismus der Metastasierung zur Leber und die Unwirksamkeit von Zytostatika, wie dem Dacarbazin, welches beim metastasierten kutanen Melanom als Standardtherapie angesehen werden kann, machen deutlich, dass sich die Entwicklung medikamentöser Therapieansätze von der beim kutanen Melanom unterscheiden muss. Basierend auf in-vitro Untersuchungen zur Chemotherapie-Sensitivität konnte in einer Reihe von klinischen Phase I und II Studien die Kombination aus Gemcitabin und Treosulfan entwickelt werden. Der in-vitro beobachtete Synergismus dieser beider Substanzen konnte in einer randomisierten Phase II Studie bestätigt werden. Neben diesen systemischen Therapieansätzen wurden auch lokoregionäre Therapien zur Behandlung der disseminierten Lebermetastasierung entwickelt, deren Stellenwert zu definieren bleibt.