

1) EINLEITUNG

1.1) Vorwort

Es handelt sich hier um eine retrospektive, beobachtende, longitudinale Studie in der 101 Patienten beschrieben werden, die im Zeitraum von 6/98 bis 10/00 am Hahn-Meitner-Institut (HMI) in Berlin wegen eines Aderhautmelanoms mit Protonen bestrahlt wurden.

Es handelt sich bei der Protonentherapie um ein sehr aufwendiges Verfahren, welches weltweit nur an wenigen Orten, meist Kernforschungszentren, durchgeführt werden kann. Die Möglichkeit mit beschleunigten Protonen sehr genau ein Zielvolumen bestrahlen zu können wird hierbei ausgenutzt um die Nebenwirkungen zu verringern, welche durch Mitbestrahlung gesunden Gewebes entstehen.

Dies stellt bei bisherigen Bestrahlungsmethoden ein wesentliches Problem dar. Insbesondere bei ungünstiger Tumorage, beispielsweise in der Nähe sehr strahlensensibler Strukturen wie der Papille oder der Makula ist ein sehr starker Visusabfall nach Bestrahlung eine häufige Komplikation. Im Sinne des Funktionserhalts des Auges bei konservativer Therapie erhofft man sich bei der Protonenbestrahlung bessere Langzeitergebnisse als bei den herkömmlichen Bestrahlungsmethoden.

Die Studie entstand in Zusammenarbeit des Hahn-Meitner-Instituts mit den Abteilungen der Augenheilkunde und der Strahlentherapie am Universitätsklinikum Benjamin-Franklin der Freien Universität Berlin.

Das HMI ist zur Zeit die einzige Einrichtung in Deutschland wo diese Therapie mit Hilfe eines Teilchenbeschleunigers durchgeführt werden kann.

Es wurde versucht anhand der Auswertung von Patientenakten mittels Statistikprogrammen, insbesondere mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse, Risikofaktoren im Hinblick auf bestimmte Komplikationen zu definieren.

Unser größtes Interesse lag hierbei in Komplikationen wie Visusverschlechterung, Tumorprominenzzunahme, Strahlenretinopathie, Optikusneuropathie, Katarakt und Sekundärglaukom.

Es konnte aufgrund der beschränkten Fallzahlen nicht für alle Komplikationen eine Kaplan-Meier-Analyse erstellt werden, so daß in diesen Fällen nur beschreibend das vorläufige Ergebnis der Therapie vorgestellt wird.

1.2) Ätiologie der Aderhautmelanome

Unabhängig vom Grad der Pigmentierung stammt das maligne Melanom der Aderhaut von pluripotenten Melanozyten ab und ist neuroektodermaler Herkunft.

Möglicherweise können Aderhautmelanome zum Beispiel aus Aderhautnävi oder der kongenitalen okulären Melanose entstehen.

Folgende Risikofaktoren könnten eine Melanomentstehung begünstigen:

1.2.1) Aderhautnävus

Mit größter Wahrscheinlichkeit entstehen Aderhautmelanome aus schon vorhandenen Aderhautnävi. Ihre Inzidenz beträgt etwa 10%. Sie sind meist schon bei Geburt vorhanden und zeigen oft einen Wachstumsschub in der Präpubertät. Klinisch handelt es sich hierbei um

runde, flache oder leicht erhabene choroidale Pigmentansammlungen, die oft schiefergrau aber auch seltener amelanotisch sein können.

Ihr Durchmesser überschreitet selten 3 Papillendurchmesser. Oft lassen sich funduskopisch darüberliegende Drusen erkennen. Verdächtige Zeichen, die auf eine maligne Transformation hinweisen können sind folgende¹:

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

1.2.2.) Kongenitale okulodermale Melanozytose (Naevus Ota)

Es handelt sich hierbei um eine angeborene Anhäufung von Melanozyten im Auge und 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 mit besonderem Augenmerk auf das mögliche Entstehen eines Aderhautmelanoms.²

1.2.3) Genetische Faktoren

Sehr selten, in ca. 1% aller Fälle, ist ein familiär gehäuftes Vorkommen dieser Tumoren beschrieben worden. Bislang wurde jedoch kein Vererbungsmodus identifiziert.

Es wird angenommen, daß die Entwicklung des Aderhautmelanoms mit großer Wahrscheinlichkeit an Veränderungen der Chromosome 3 und 8 geknüpft ist.

Auf beiden Chromosomen liegen diejenigen Gene, die maßgeblichen Einfluß auf die Zellproliferation haben. Mutationen in diesen Bereichen könnten unkontrolliertes Wachstum zur Folge haben. Es wird davon ausgegangen, daß auf Chromosom 8 ein Promotor-Onkogen sitzen muss, da bei Vorliegen mehrerer Kopien dieses Chromosoms das metastatische Potential der betreffenden Tumoren erhöht und dementsprechend die Prognose dieser Tumoren signifikant schlechter ist.

Ebenso ist eine Monosomie des Chromosoms 3 höchstwahrscheinlich mit der Entstehung von Aderhautmelanomen verknüpft. Man geht davon aus, daß sich auf Chromosom 3 ein Suppressorgen befindet, das unter normalen Umständen die Entstehung eines Aderhautmelanoms verhindert.

Genanalysen von Tumormaterial zeigten dementsprechend ein vermehrtes Vorkommen von Monosomie 3 oder eine Vermehrung des Chromosoms 8 bzw. seiner Anteile in den Tumoren.^{3,4}

Aderhautmelanompatienten mit einer Monosomie 3 hatten eine signifikant erhöhte Metastasierungsrate und somit verkürzte Überlebenszeit. Es wurde sogar gezeigt daß eine Monosomie 3 ein aussagekräftigerer Risikofaktor ist als die Tumorage oder der Tumordurchmesser.^{5,6}

1.2.4) Pigmentgehalt der Iris

Menschen mit wenig pigmentierter Iris haben ein höheres Risiko an einem Aderhautmelanom zu erkranken als Patienten mit stärker pigmentierter Iris.

1.3) Klassifikation

1.3.1) Einteilung der COMS

Kleine Melanome:	Tumordicke 1-3 mm Tumorbasis (größter Durchmesser) 5-16 mm
Mittelgroße Melanome:	Tumordicke 3-8 mm Tumorbasis (größter Durchmesser) bis max. 16 mm
Grosse Melanome:	Tumordicke >8 mm Tumorbasis (größter Durchmesser) größer 16 mm

1.3.2) TNM-Klassifikation

- T1 Tumor nicht größer als 10 mm in der größten Breite an der Basis und Höhe bis maximal 3 mm.
- T1a Tumor nicht größer als 7 mm in der größten Breite an der Basis oder Höhe bis maximal 2 mm.
- T1b Tumor größer als 7 mm aber nicht größer als 10 mm in der größten Breite an der Basis oder einer Höhe größer als 2 aber nicht größer als 3 mm.
- T2 Tumor größer als 10 mm aber kleiner als 15 mm in der größten Breite seiner Basis oder einer Höhe größer als 3 mm aber kleiner als 5 mm.
- T3 Tumor größer als 15 mm in der größten Breite seiner Basis oder mit einer Höhe von mehr als 5 mm.
- T4 Tumor mit extraokularer Ausbreitung.

Stadiengruppierung des malignen Melanoms der Aderhaut gemäß TNM:

Stadium 1a	T1a	N0	M0
Stadium 1b	T1b	N0	M0
Stadium 2	T2	N0	M0
Stadium 3	T3	N0	M0
Stadium 4a	T4	N0	M0
Stadium 4b	jd. T	N1	M0
	jd. T	jd. N	M1

1.4) Zytologie

1.4.1) Callender Klassifikation

Die Callender-Klassifikation aus dem Jahre 1931 unterscheidet folgende Zelltypen:

Spindel-A Zellen

Spindelförmige, schmale Zellen mit einem basophilen Zytoplasma und einer relativ gleichmäßigen Anordnung. Ihre kleinen, ebenfalls spindelförmigen, abgeflachten Kerne besitzen oft einen länglichen Streifen, der durch eine Einfaltung der Kernmembran entsteht. Meist enthält der Zellkern keinen Nukleolus. Diese Zellen haben die beste Prognose.

Spindel-B Zellen

Sind im Vergleich zu Spindel-A-Zellen etwas größere, ovale Zellen, die auch vergleichsweise einen größeren, runden bis ovalen Zellkern mit einem deutlich abgrenzbaren Nukleolus aufweisen. Spindel-B Zellen sind kompakt angeordnet, so daß die einzelnen Zellen oft nur schwer voneinander unterscheidbar sind und oft eine einheitliche Struktur darzustellen scheinen. Manchmal liegt im histologischen Präparat ein wellenförmiges oder „fischzugartiges“ Wachstumsmuster vor. Spindel-B-Zellen haben die zweitbeste Prognose.

Faszikuläre Zellen

Diese Zellen bestehen aus palisaden- oder bündelförmig angeordneten Spindel-A oder Spindel-B Zellen. Die Prognose derartiger Tumoren ist abhängig vom Anteil der jeweiligen Spindelzelltypen.

Epitheloid-Zellen

Sind rundlich bis oval geformte Zellen, die wesentlich größer als Spindelzellen sind. Ihr Kern-Plasma-Verhältnis ist zugunsten des eosinophilen Plasmas verschoben. Sie weisen große rundliche Zellkerne auf, mit sehr deutlich erkennbaren Nukleoli. Es können auch mehrere Zellkerne bzw. mehrere Nukleoli in einer Zelle vorhanden sein. Epitheloidzellen können in Bezug auf Pigmentierungsgrad, Form und Größe viele Ausprägungsformen aufweisen. Sie zeigen oft einen eher ungeordneten, wenig zusammenhängenden Zellverband. Sie sind mit der schlechtesten Prognose verbunden.

Gemischtzellige Tumoren

Sie weisen sowohl epitheloide als auch spindelförmige Zellen auf. Ihre Prognose ist abhängig vom vorherrschenden Zelltyp.

Nekrotische Tumoren

Diese Kategorie wurde später noch eingeführt, da manche Tumoren aufgrund einer mangelhaften Blutversorgung des Tumorgewebes oder einer vorausgegangenen anderweitigen Therapie schon derartig zerstört waren, daß eine genaue histologische Zuordnung nicht mehr möglich war.

Anhand dieser Klassifikation konnten die Überlebenszeiten der Melanompatienten je nach Tumorzelltyp abgeschätzt werden. Hierbei ergab sich eine ungefähre 5-Jahres-Letalität von ca. 5% für Spindel-A-Zellen, 14% für Spindel-B-Zellen, 14% für Faszikuläre Tumoren, 51% für Gemischtzellige Tumoren, 51% für Nekrotische Tumoren und 69% für Epitheloidzellige Tumoren. Diese Einteilung war jedoch nicht immer reproduzierbar.⁷

Es wurde später auch nachgewiesen, daß Tumoren, die nach der Einteilung nach Callender als Spindel-A klassifiziert wurden, obwohl sie auch Spindel-B oder Epitheloidzellen enthielten, eine Tumorletalität aufwiesen wie reine Spindel-B- oder Mischzelltumoren.⁸

Es zeigte sich, daß ein höherer Epitheloidzellanteil mit einer schlechteren Prognose verbunden war.

Da versucht wurde eine Einteilung zu finden, mit deren Hilfe die Prognose der Patienten anhand des Tumorzelltyps besser abgeschätzt werden konnte, wurde die modifizierte Callender-Klassifikation eingeführt, die diesen neuen Erkenntnissen gerecht werden sollte.

1.4.2) Modifizierte Callender Klassifikation

Tumoren, die ausschließlich Spindel-A-Zellen enthalten werden nach dieser Klassifikation als Spindelzellnävi bezeichnet.

Sobald ein Tumor Spindel-B-Zellen enthält wird er als Spindelzellmelanom eingestuft.

Gemischtzellige Melanome sind Tumoren, die einen Anteil von Epitheloidzellen unter 75% enthalten.

Epitheloidzellhaltige Melanome enthalten über 75% Epitheloidzellen.

Bei dieser Einteilung ist die Prognose im Wesentlichen abhängig vom Anteil epitheloider Tumorzellen im Tumorgewebe.

In letzter Zeit wird daher meist nur noch zwischen Melanomen mit oder ohne signifikantem Epitheloidzellanteil unterschieden.

- Spindelzellnävi	nur Spindel A	benigne
- Spindelzell-Melanome	Spindel B oder Spindel A+B	maligne
- Gemischtzellige Melanome	Spindel B (+A) + Epitheloid	maligne
- Epitheloidzellhaltige Melanome	Epitheloid >75% + Spindel B (+A)	maligne

1.5) Epidemiologie

Das maligne Aderhautmelanom ist der häufigste primäre intraokulare Tumor bei Erwachsenen mit etwa 6 bis 7 neuen Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr.

1.5.1) Alter

Melanome der Aderhaut werden selten vor dem 50. Lebensjahr entdeckt, Aderhautmelanome, die im Kindesalter diagnostiziert werden sind eine Rarität. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter, so daß zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr ein Erkrankungsgipfel erreicht wird.

Jedoch ist der exakte Beginn der Tumorentstehung nicht immer genau feststellbar, da Aderhautmelanome insbesondere in ihrer frühen Entstehungsphase ein sehr langsames Wachstum aufweisen.

1.5.2) Hautfarbe

Im Gegensatz zu Melanozytomen der Aderhaut werden Nävi und Aderhautmelanome extrem selten in der farbigen oder asiatischen Bevölkerung beobachtet.

1.5.3) Geschlecht

Bei Patienten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren überwiegen Frauen unter den Aderhautmelanompatienten. Ältere Patienten sind vorzugsweise Männer.

1.6) Wachstumsformen

Das maligne Melanom der Aderhaut umfasst eine Vielzahl von Erscheinungs- und Wachstumsformen sowie die unterschiedlichsten Grade der Pigmentierung.

Das Aderhautmelanom entwickelt sich zumeist einseitig als eine noduläre Prominenz mit einer runden oder ovalen Tumorbasis. Der Tumor liegt zwischen Sklera und Bruch'scher Membran und wölbt sich domförmig in Richtung Glaskörper vor.

Das Melanom kann sich bei ungünstiger Tumorlage, z. B. hinter der Iris, dem Beobachter auf den ersten Blick entziehen und ist nur bei eingehender Untersuchung erkennbar. Solche Tumoren können auch wegen fehlender Beeinträchtigung des Sehvermögens eine beträchtliche Größe erreichen bevor sie diagnostiziert werden. Äussere Zeichen sind erweiterte Gefäße auf der Bulbusoberfläche, die im Bereich des Tumors liegen und seiner Blutversorgung dienen. Verfärbungen der Sklera können auf eine extraokulare Extension des Melanoms zurückzuführen sein. Sobald der Tumor die Bruch'sche Membran durchbricht, entwickelt sich die typische pilzförmige Gestalt des Tumors. Dies kommt dadurch zustande, dass die Bruch'sche Membran aufgrund ihrer Elastizität im Durchbruchsbereich einen einschnürenden Effekt zwischen Tumorspitze und Tumorbasis ausübt. Durch ein Anschwellen der Tumorspitze und der gestauten Tumorgefäße in diesem Bereich entstehen Gefäßerweiterungen, die an Angiome erinnern können. Jedoch sind im Gegensatz zu retinalen Hämangiomen nur die retinalen Venen gestaut, nicht die Arterien.

Oft gehen diese, wegen ihrer Form auch Kragenknopfmelanome genannten Gebilde, mit einer exsudativen Netzhautablösung, bzw. einer choroidalen, subretinalen oder Glaskörperblutung einher. Eine Hyperämie und Schwellung der Papille oder auch eine periphere choroidale Ischämie mit nachfolgender Sektordegeneration sind ebenfalls mögliche Sekundärererscheinungen.

Der Pigmentgehalt des Tumors ist sehr variabel, typisch sind gleichmäßig braun gefärbte Tumoren. Die Pigmentierung der Aderhautmelanome umfasst jedoch das gesamte Spektrum von amelanotisch bis tiefschwarz mit allen Zwischenstufen. Selbst innerhalb desselben Tumors lassen sich häufig mehrere verschieden gefärbte Bereiche beobachten. Meist ist die Pigmentierung im Bereich nekrotischer Areale am stärksten.

Oft finden sich im retinalen Pigmentepithel über der Netzhaut gelegene, orangefarbene Pigmentablagerungen (lipofuszinpigmenthaltige Makrophagen), die einen wichtigen Hinweis auf ein Tumorgeschehen liefern können.

Über dem Tumorgewebe entwickelt sich schnell eine unregelmäßige Pigmentepithelatrophy neben einer fibrösen Metaplasie und Proliferation des retinalen Pigmentepithels.

Dabei entsteht eine ophthalmoskopisch erkennbar fleckige Oberflächenstruktur die auch im Fluoreszenzangiogramm eine fleckförmige Anfärbung hervorrufen kann.

Aderhautmelanome können sich sowohl wie vorher beschrieben nach innen in Richtung Glaskörper ausdehnen, als auch die Sklera nach aussen durchbrechen oder sich flach in der Schicht der Uvea ausbreiten.

Obwohl das Aderhautmelanom meistens als eine mehr oder weniger definierte Tumormasse in Erscheinung tritt, breitet es sich in ca. 5% aller Fälle als sehr flacher Tumor diffus in der Aderhaut aus. Eine derartige Läsion kann einen Großteil der Aderhaut infiltrieren ohne wesentliche Symptome zu verursachen. Es kann auch wegen mangelndem Kontrast zu umliegendem normalen Gewebe leicht ophthalmoskopisch, besonders bei direkter Ophthalmoskopie, übersehen werden. Intraokulare Reizzustände sind häufig bei dieser Wachstumsform und können die Diagnose ebenfalls erschweren. Fehldiagnosen als Choroiditis, Endophthalmitis oder lediglich einer Netzhautablösung können die Therapie dieses Tumors verzögern und dementsprechend die Prognose quoad vitam verschlechtern. Diese Wachstumsform des Aderhautmelanoms hat die größte Wahrscheinlichkeit eines Durchbruchs nach extraskleral, normalerweise entlang skleraler Gefäßmissarien. Eine Invasion des Nervus Opticus über die Lamina cribrosa hinaus ist jedoch selten.

Das Aderhautmelanom weist sehr oft nekrotische Bereiche innerhalb des Tumorgewebes auf. Mögliche Ursachen sind unbekannt Autoimmunfaktoren gegen den Tumor bzw. seine Blutgefäße, Mikroinfarkte des Tumorgewebes oder auch ein Missverhältnis zwischen der Größe des Tumors und seiner Blutzufuhr. Es kann daher auch spontan zu einer Regression des Tumors kommen. Das nekrotische Tumorgewebe kann eine intraokulare Entzündung bis hin zu einer Panophthalmitis verursachen, die auch die umliegenden Strukturen, z.B. die Cornea, Linse, Sklera oder Orbita in Mitleidenschaft ziehen und eine weitere Verbreitung des Tumors im Sinne einer extraokularen Extension begünstigen kann. Sehr oft entwickelt sich hierbei auch ein Sekundärglaukom.

Aderhautmelanome sind häufig mit exsudativen Begleitablätios verbunden. Diese können eine Größe erreichen, die den eigentlichen Tumor völlig verdecken kann.

Glaskörperblutungen, intra- und subretinale Blutungen, Aderhautfalten, harte Exsudate und die Entstehung eines Sekundärglaukoms sind häufige Begleitbefunde bei der Entwicklung

eines Aderhautmelanoms. Intraokulare Reizzustände sind ebenfalls häufig bei nekrotischen Tumoren anzutreffen und können eine Uveitis anterior oder posterior, bzw. eine Endophthalmitis hervorrufen. Bei Durchbruch durch die Bruch'sche Membran kann verteiltes Pigment das Bild einer „Pseudoretinitis pigmentosa“ hervorrufen. Ebenfalls kann der Tumor bei Annäherung an die Linse eine Linsensubluxation, einen lentikulären Astigmatismus oder eine einseitige Katarakt verursachen.

1.7) Metastasierung

In 93 % treten bei systemischer Metastasierung zuerst Lebermetastasen auf.

Das Aderhautmelanom kann jedoch in fast jedem Organ Metastasen bilden. In 24% der Fälle in der Lunge, in 16% in Knochen, in 11% Haut und Unterhautgewebe, in 10% in Lymphknoten.⁹

Der COMS-Report 18, der enukleierte Patienten und mit Iod-125-Plaques bestrahlte Patienten hinsichtlich ihrer Überlebensrate vergleicht, beschreibt 5-Jahres-Überlebensraten von 81% für enukleierte Patienten und 82% für die Brachytherapiepatienten.¹⁰

Die mittlere Überlebenszeit bei systemischer Metastasierung beträgt ca. 6 bis 12 Monate. Es konnte in bis zu 40% der Patienten mit Lebermetastasen anhand radikaler Resektion der Metastasen oder anhand einer regionalen Chemotherapie mit Fotemustin oder Chemoembolisation mit Chemotherapieprotokollen auf Cisplatinbasis eine Verlängerung der Lebenserwartung erreicht werden.¹¹

1.8) Diagnostik

1.8.1) Anamnese / Symptome

Melanome, die im Bereich der Makula entstehen verursachen für gewöhnlich früher Symptome als Tumoren, die weiter peripher gelegen sind.

Erste Beschwerden können sein:

- Zunehmende Hyperopie
- Entwicklung eines absoluten oder relativen Skotoms
- Metamorphopsien
- Makropsie
- Schmerzen infolge:
 - a) Infiltration eines Ziliarnerven
 - b) Entwicklung eines Sekundärglaukoms
- Entzündung des Auges als Folge einer Tumornekrose (Skleritis, Uveitis, Iridocyclitis, Endophthalmitis)

1.8.2) Spaltlampenuntersuchung

Das Vorliegen einer kongenitalen Melanose im Augenbereich stellt einen Risikofaktor für die Entstehung eines Aderhautmelanoms dar, so dass regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Netzhaut veranlasst werden sollten.

Bei Netzhautablösungen sollte immer die Ursache gesucht werden um nicht ein Aderhautmelanom zu übersehen. Erweiterte episklerale Gefäße, die der Ernährung des Tumors dienen, aber auch bei Nekrose des Tumors als Folge der Entzündungsreaktion auftreten können, sollten an einen Tumor denken lassen.

Verdächtig im Hinblick auf ein Tumorgeschehen sind ebenso abnormale Gefäßstrukturen am Augenhintergrund: Varizenartige Venenerweiterungen im Bereich der Tumorspitze nach Durchbruch der Bruch'schen Membran mit Ähnlichkeit zu Hämangiomen wurden schon vorher beschrieben. Diese Gefäßerweiterungen aber auch eine Tumornekrose können Ursprung von Blutungen im Tumorbereich sein.

Intraokulare Entzündungen können oft das erste Symptom eines intraokularen Melanoms sein. Eine staubförmige Pigmentierung im Glaskörperraum und auf der Retina in Form einer „Pseudoretinitis pigmentosa“ wurde bereits erwähnt.

Eine extraokulare Extension im vorderen Augenbereich kann manchmal bei der Spaltlampenuntersuchung als vaskularisierte Raumforderung in der Sklera sichtbar werden. Ein Aderhautmelanom in Papillennähe kann unter Umständen eine Papillenschwellung und das Bild einer Optikusneuritis hervorrufen. Lipofuszinhaltige Makrophagen können auf der Oberfläche des Tumors als orangefarbenes Pigment sichtbar werden.

Eine einseitige Katarakt sollte auch an die Möglichkeit eines Tumors denken lassen.

1.8.3) Transillumination

Unter Lokalanästhesie wird bei dieser Methode eine Lichtquelle direkt auf das Auge aufgesetzt. Man unterscheidet zwei Haupttechniken:

a) Transsklerale Technik

Gegenüber dem Tumor wird die Lichtquelle direkt auf die Sklera aufgesetzt. Abhängig von der Größe der Tumorbasis lässt sich auf der Seite des Tumors ein mehr oder weniger großer Schatten beobachten, dessen Größe jedoch auch vom Winkel der Lichtquelle zum Tumor und der Tumorbasis abhängt. Beide Faktoren können dazu führen, dass die tatsächliche Ausdehnung des Tumors überschätzt wird.

Diese Methode wird besonders vor der Aufnäherung einer Plaque über dem Tumor oder vor einer transskleralen Resektion verwendet.

b) Transpupillare Technik

Im Gegensatz zur transskleralen Technik liegt hierbei das Augenmerk des Beobachters auf der Pupille. Da bei dieser Technik ebenfalls unter Lokalanästhesie eine Lichtquelle auf die Sklera aufgesetzt wird, beobachtet man nun einen hellroten Fleck in der Pupille falls das Licht auf einen gesunden Bereich aufgesetzt wird. Setzt man nun die Lichtquelle direkt über einem pigmentierten Tumor oder über einer Blutung auf, so ist der Pupillarreflex vermindert, bzw. fehlt völlig.

1.8.4) Indirekte Ophthalmoskopie

Die ophthalmoskopischen Zeichen des Aderhautmelanoms sind die bereits vorher beschriebenen: Lipofuszinpigment auf der Tumoroberfläche, Kragenknopfform, exsudative Ablatio, abnormale Gefäße auf der Tumoroberfläche, Glaskörperblutung (siehe oben). Eine Darstellung des Tumors mit Hilfe des Panfundoskops und 60 oder 90 D-Linsen kann eventuell ebenfalls hilfreich sein.

1.8.5) Untersuchung mit dem Funduskontaktglas

Besonders feine Veränderungen lassen sich am besten mit dem Kontaktglas erkennen.

1.8.6) Fundusphotographie / Handskizzen

Die beste Methode um eine horizontale Größenzunahme des Tumors zu erkennen. Es werden normalerweise 30 und 60°-Photos angefertigt, die zusammengeschnitten werden um einen ausreichenden Überblick über den Tumor und den angrenzenden Fundus zu erhalten.

1.8.7) Gesichtsfelduntersuchung

Die Gesichtsfelduntersuchung ist hier nur von eingeschränktem Wert, da sowohl Aderhautmelanome als auch Aderhautnävi einen Gesichtsfelddefekt hervorrufen können. Außerdem kann eine Netzhautablösung das Ergebnis verfälschen.

1.8.8) Ultraschalldiagnostik

Hiermit lassen sich routinemäßig wertvolle Informationen über den Tumor erhalten: Tumorlokalisation, extrasklerale Ausbreitung, Tumorrhöhe, Vorhandensein einer Ablatio. Besonders bei getrübten Medien erweist sich der Ultraschall als sehr nützlich. Das typische A-Bild zeigt eine niedrige bis mittlere innere Reflektivität oder ein Gefäßschwirren im Tumorbereich. Das B-Bild kann eine choroidale Exkavation, die Tumorgrenzen oder eine extraokulare Extension darstellen. Durch die gute Darstellbarkeit der Tumorprominenz eignet sich der Ultraschall sehr gut zur Verlaufskontrolle. Schwierigkeiten können eventuell darin liegen, dass die Grenze zwischen Tumor und Sklera schwer erkennbar sein kann.

1.8.9) Fluoreszenzangiographie

Bei Unklarheit darüber ob es sich bei einer Raumforderung wirklich um ein Melanom handelt kann die Fluoreszenzangiographie hilfreich sein um die Diagnose festzulegen. Sie kann auch zur Differenzierung von exsudativen Netzhautablösungen und subretinalen Blutungen oder zur Verlaufskontrolle herangezogen werden. Die Pigmentierung des Tumors, seine Größe und der Zustand des darüberliegenden Pigmentepithels beeinflussen hierbei das Gefäßmuster.

Pigmentierte Aderhautmelanome bewirken bereits früh einen Ausfall der Aderhautfluoreszenz im Tumorbereich.

In der frühen arteriellen Phase lässt sich die bereits vorher beschriebene fleckige Anfärbung des Tumors erkennen, die durch eine unregelmäßige Zerstörung des retinalen Pigmentepithels zustande kommt. Lipofuszinablagerungen können wiederum die Fluoreszenz des Tumors herabsetzen.

Später wird das Gefäßsystem des Tumors sichtbar, wobei sich meist gleichzeitig das choroidale und retinale Gefäßsystem darstellen lassen. Bei Kragenknopftumoren ist das Gefäßsystem des Tumors infolge der Stauung der Gefäße sehr gut sichtbar.

Besonders große Gefäße in kleinen Raumforderungen sind verdächtig für eine maligne Struktur.

Auf späteren Aufnahmen wird wegen eines Austritts des Farbstoffs aus den Tumorgefäßen und einer Retention des Farbstoffs im Tumorgewebe eine Hyperfluoreszenz im Tumorbereich sichtbar.

1.8.10) Indocyaningrün-scanning-Laser-Angiographie

Es handelt sich hierbei um eine Angiographiemethode welche sich des Indocyaningrüns als Farbstoff bedient. Das ICG tritt normalerweise aufgrund seiner Bindung an Plasmaproteine kaum in den Extravasalraum über. Vorteilhaft bei dieser Methode ist, dass die Lichtabsorption und Emission des ICGs weniger durch Pigment und Blut gehemmt wird als dies bei anderen Methoden der Fall ist.

1.8.11) Ultraschallbiomikroskopie (UBM)

Dient der Darstellung von Tumoren anterior des Äquators. Da relativ hohe Ultraschallfrequenzen (bis zu 50 MHz) hierbei verwendet werden ist die Auflösung dieser Methode sehr gut, die Eindringtiefe jedoch dementsprechend eingeschränkt.

1.8.12) Kernspintomographie / Computertomographie

Beide Methoden tragen für gewöhnlich nicht viel zur Diagnosefindung bei, jedoch lässt sich besonders mit dem MRT das Volumen intraokularer Tumoren sehr genau bestimmen. Ebenfalls sehr gut darstellen lässt sich die Tumorage und evtl. ein extraokulares Wachstum. Aderhautmelanome lassen sich mit Kontrastmittel besser darstellen, jedoch ist ihre Signalintensität auch von ihrem Melaningehalt abhängig. Da Melanin paramagnetisch ist, sind stärker pigmentierte Tumoren auch signalintensiver im MRT, besonders im T1-Bild, was sich auch sehr gut in Hounsfieldeinheiten quantifizieren lässt, selbst wenn dies mit bloßem Auge teilweise schwer erkennbar ist.

1.9) Therapiemöglichkeiten

1.9.1) Entwicklung der Behandlungsmöglichkeiten

a) Enukleation

Lange Zeit Therapie der Wahl maligner Aderhautmelanome. Die Ergebnisse bezüglich der Überlebensraten waren jedoch enttäuschend. Daher wurde dazu übergegangen, die Entwicklung von Methoden voranzutreiben, welche bei gleicher oder sogar besserer Lebenserwartung für die Patienten unter möglichst weitgehendem Erhalt der Sehfähigkeit eine größtmögliche Zerstörung des Tumors erreichen sollten.

b) Bulbuserhaltende Methoden

- 1930: Foster / Moore beschreiben die transsklerale Implantation von Radon-seeds direkt in ein ziliochoroidales Melanom (damals noch Choroidales Sarkom genannt) mit Verkleinerung der ursprünglichen Tumorgröße auf ein Viertel.¹²
- 1952: Meyer–Schwickerath: Xenon-Photokoagulation eines malignen Aderhautmelanoms.
- 1960: Stallard erprobt erstmalig die episklerale Aufnähung von Co-60 Plaques.¹³ Da sich jedoch oft erst nach einigen Jahren schwere strahlungsbedingte Komplikationen ergaben^{14,15} wurde die Entwicklung schonenderer Bestrahlungsverfahren vorangetrieben.
- 1966: Lommatzsch: Anwendung von Ru-106/Rh-106 Applikatoren (β -Strahlenquelle) um Komplikationen zu verringern.
- 1974: Gragoudas: Beginn der Protonenbestrahlung am Zyklotron der Harvard-Universität in Boston (USA).
- 1978: Rotmann: Anwendung von I-125 Plaques.
- 1983: Char: Entwicklung der Bestrahlung von Aderhautmelanomen mit He²⁺ Ionen.
- 1987: Rand: Stereotaktische Bestrahlung.

1.9.2) Enukleation

Da nachgewiesen wurde, dass eine Enukleation keinen Einfluss auf die Lebenserwartung von Aderhautmelanompatienten hat, werden zur Zeit vermehrt bulbuserhaltende Therapiemöglichkeiten verwendet um den Tumor zu zerstören.^{16,17,18,19}

Es wäre auch denkbar, dass eine Enukleation mit Dissemination von Tumorzellen das Entstehen von Metastasen sogar fördern könnte. Ein weiteres Argument gegen eine Enukleation ist die Annahme, dass durch den Primärtumor eine Immunantwort induziert wird, die das Wachstum von Metastasen unterbindet. Eine Enukleation könnte diesen Abwehrmechanismus schwächen und dadurch ebenfalls das Wachstum von Metastasen begünstigen.

Eine Indikation für eine Enukleation besteht jedoch wenn ein irreversibler Sehverlust bereits eingetreten ist oder als Folge einer bulbuserhaltenden Therapie eintreten würde, wenn eine Tumorkontrolle mit schonenderen Verfahren nicht möglich ist.

1.9.3) Photokoagulation

Diese Methode wurde 1952 von Meyer-Schwickerath entwickelt und wird seither für die Therapie kleinerer Tumoren verwendet, auch wenn sie zum Teil durch die TTT verdrängt wurde. Der Tumor sollte einen Durchmesser von weniger als 10 mm und eine Tumorbasis von weniger als 2,5 mm aufweisen.²⁰

Eine exsudative Ablatio über dem Tumor stellt eine Kontraindikation dar, ebenso sollte der Tumor einen Abstand von mehr als 1,5 mm zur Fovea haben um die Sehschärfe nicht zu sehr zu beeinträchtigen. Auch sollte der Tumor in gewissem Abstand zu den hinteren Ziliararterien liegen.

Es werden zur Zeit sowohl Xenon- als auch Argon-Laser verwendet. Der Tumor wird bei der Bestrahlung zunächst mit Koagulationsherden umstellt um die Blutversorgung zu stoppen. Danach wird der Tumor bestrahlt, so dass sich nach der Therapie, die unter Umständen mehrmals wiederholt werden muß, eine oft pigmentierte Narbe an der Stelle des Tumors entwickelt.

Diese Therapiemöglichkeit wird oft nach einer erfolgten Strahlentherapie durchgeführt um eventuell noch vorhandene Tumorreste zu zerstören.

1.9.4) Brachytherapie

Bei dieser Methode werden radioaktive Strahlenträger, sogenannte Plaques direkt über dem Tumor auf die Sklera genäht um so möglichst selektiv den Tumor bestrahlen zu können. Die Tumorbasis wird hierzu nach Indentation und Diaphanoskopie auf der Sklera aufgezeichnet und eine Plaque gewählt, die den Tumorrand etwas überragt. Die Plaque verbleibt, abhängig von der Größe des Tumors und der Dosisleistung des Isotops ca. 1 bis 10 Tage am Auge des Patienten. Bei den Plaques handelt es sich um kleine, der Bulbusform angepasste Metallplatten an deren Innenseite ein radioaktives Isotop fixiert ist. Bei Iod-Strahlern ist die Plaqueinnenseite mit kleinen Iod-Stäbchen (seeds), bei Ruthenium-Strahlern mit einer homogenen Schicht des Isotops ausgekleidet. Die ersten, von Stallard angewandten Strahlenträger enthielten Cobalt-60 als radioaktives Isotop. Später wurde jedoch dazu übergegangen Ruthenium 106 / Rhodium 106 Strahler (vorwiegend in Europa), bzw. Iod-125 Strahler (vorwiegend in den USA) zu verwenden, da die Komplikationsrate bei Cobalt 60 sehr hoch war.

Ruthenium 106 / Rhodium 106 ist vorwiegend ein β -Strahler dessen 10% Isodose ca. 6 mm über dem Strahlenträger liegt. Daher können Tumoren mit einer Höhe von über 6,5 mm mit Ru 106 / Rh 106 Plaques nicht ausreichend bestrahlt werden. I- 125, ein Gammastrahler, erlaubt dagegen wegen seiner größeren Eindringtiefe in Gewebe die Bestrahlung von Tumoren mit einer Höhe von ca. 8 bis 9 mm. Da Iod-125 tiefer in Gewebe penetriert und daher auch gesunde Teile des Auges mitbestrahlt werden und da es auch bei größeren Tumoren angewandt wird ist die Komplikationsrate bei I-125 Applikatoren höher als bei Rutheniumplaques.

Mögliche Komplikationen nach einer Brachytherapie sind folgende:

In der Frühphase nach der Bestrahlung kann sich infolge einer Tumornekrose ein intraokularer Reizzustand ergeben, der das Bild einer Endophthalmitis (sog. Pseudoendophthalmitis) annehmen kann. Ebenso werden exsudative Netzhautablösungen und Blutungen aus Tumorgefäßen beobachtet.

Später kann eine radiogene Katarakt, eine radiogene Optikusneuropathie oder Strahlenretinopathie, ein neovaskuläres Sekundärglaukom oder sehr selten eine Skleromalazie entstehen.

Eine Tumorregression kann so in ca. 80 bis 90% der Fälle erreicht werden. Bei Tumorgrößen bis zu 18 mm Basisdurchmesser und Tumorhöhen bis zu 9 mm ist diese Therapie in Bezug auf eine Tumorregression erfolgversprechend, jedoch wird die Sehschärfe sehr häufig stark eingeschränkt. Besonders problematisch sind juxtapapilläre und juxtamakuläre Melanome da hier oft infolge einer meist unvermeidbaren Mitbestrahlung dieser sehr strahlenempfindlichen Strukturen eine massive Visusminderung erfolgt. Juxtapapilläre Melanome entwickeln nach Brachytherapie in ca. 25 % der Fälle eine zur Erblindung führende radiogene Optikusneuropathie. Manchmal muss eine zweite Bestrahlung oder eine Laserbehandlung durchgeführt werden falls der Tumor nicht ausreichend zerstört wurde. Besonders am Tumorrand ist oft eine Nachbestrahlung notwendig, da hier oft Tumorrezidive auftreten.²¹



Abbildung 19-1:
Fundusphotographie eines Aderhautmelanoms.
 (Quelle: Internetseite des Hahn-Meitner-Instituts, www.hmi.de)

Ein weiterer Nachteil der Brachytherapie ist neben der begrenzten Eindringtiefe die sehr inhomogene Verteilung der Strahlungsdosis im Gewebe, was die Gefahr eines Tumorrezidivs in sich birgt. Besonders bei sehr hochprominenten Tumoren muss aufgrund des Dosisabfalls im Tumorgewebe die Tumorbasis sehr stark bestrahlt werden um an der Tumorspitze eine ausreichende Dosis erreichen zu können. Aderhautmelanome sind zudem eher strahlungsunempfindlich, so dass erst eine Strahlungsdosis von ca. 100 Gy an der Tumorspitze als ausreichend angesehen wird.

Der seitliche Dosisabfall ist zudem nicht sehr steil, so dass umliegende Strukturen zwangsläufig einen erheblichen Anteil der Strahlung erhalten.

Die Plaques müssen aufgrund des Zerfalls ihrer Isotope oder auch herstellerbedingt aufgrund von Abweichungen der deklarierten und tatsächlichen Dosisleistung ständig neu kalibriert werden um die notwendige Liegezeit auf dem Tumor genau berechnen zu können.

1.9.5) Transpupilläre Thermotherapie (TTT)

Hierbei wird durch eine Infrarotbestrahlung eine Hyperthermie des Tumorgewebes erreicht mit Temperaturen um 45 bis 60 °C.^{22,23}

Diese Behandlung kann im Abstand von einigen Wochen mehrfach wiederholt werden, so dass der Tumor allmählich zerstört wird. Kleine Tumoren bis zu 3-4 mm Höhe, ohne Begleitablato, besonders in der Nähe der Makula sind für eine TTT geeignet.

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Arterien- und Venenastverschlüsse in ca. 12- 23 % der Fälle, retinale Traktionen in 20%, Makulaödem in 4%.²⁴

1.9.6) Endoresektion

Bei dieser Technik wird zunächst eine Vitrektomie durchgeführt und 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. Die Netzhaut wird wieder zurückgeklappt und mittels Endolaser fixiert. Der Auginnenraum wird mit Silikon gefüllt, welches nach einigen Monaten entfernt wird, die Sklerostomiestellen werden mit Kryokoagulation behandelt. Um eventuell übriggebliebene Tumorzellen zu zerstören kann eine Brachytherapie des Tumorareals durchgeführt werden.

Typische Komplikationen sind Katarakt, Netzhautablösung und Glaskörperblutung.

Besonders hohe, schmale Tumoren sind für diese Therapie geeignet, besonders wenn sie sich neben der Papille oder Fovea befinden.

1.9.7) Transsklerale lokale Resektion

Bei dieser von Foulds und Damato entwickelten Technik wird der Tumor von außen, transskleral entfernt. Besonders anterior des Äquators, nasal gelegene, hochprominente und schmalbasige Tumoren sind dieser Therapie zugänglich.

Bei der in Hypothermie und Hypotension durchgeführten Operation wird zunächst über dem Tumorareal eine Skleraschicht von ca. 2/3 der Skleradicke präpariert, anschließend der Tumor mitsamt des anhaftenden drittels der Sklera von der darüberliegenden Netzhaut abgelöst, von dem umgebenden Gewebe getrennt und vollständig entfernt. Die zuvor entstandene Skleralamelle wird zur anschließenden Deckung des Defekts benutzt. Die Netzhaut wird nach einer anfangs erfolgten Vitrektomie mit einer Gastamponade wieder zum Anliegen gebracht. Verbliebene Tumorzellen werden nach Exzision mit Brachytherapie zerstört.

Kontraindikationen sind arterielle Durchblutungsstörungen, Herzerkrankungen und Einschränkungen der Lungenfunktion sowie neurologische Erkrankungen.

Eine besonders gute Prognose für den Visus nach Resektion haben Patienten mit nasaler Tumorlage und einem Abstand von mehr als einem Papillendurchmesser zwischen Tumor und Papille.²⁵

1.9.8) Protonenbestrahlung

Für diese Therapie wird ein Zyklotron (Teilchenbeschleuniger) mit sehr hoher Energie benötigt, weswegen man diese Therapie normalerweise nur in Zusammenarbeit mit Kernforschungszentren durchführen kann.

Da sich die Energie der Protonen im Gegensatz zur Brachytherapie wegen zunehmender Absorption allmählich im Gewebe aufbaut um nach einem Maximum (Bragg-peak) abrupt abzufallen, besteht die Möglichkeit auch ein sehr kleines Zielvolumen sehr genau zu bestrahlen, zumal ebenfalls die seitliche Streuung der Protonenstrahlung minimal ist. Die Lage des Bragg-peaks ist abhängig von der Energie des Protonenstrahls. Diese kann mittels eines Reichweitenmodulators welcher in den Strahlengang eingeführt wird so verändert werden, dass anstelle eines Bragg-peaks mehrere entstehen, welche eine gleichmäßige Irradiation des Zielvolumens sicherstellen.

Die Überlebensraten bei dieser Therapie sind vergleichbar mit denen anderer Therapieformen.^{26,27}

Häufige Nebenwirkungen der Protonentherapie sind radiogene Katarakt, Optikusneuropathie, Sekundärglaukom und Komplikationen der vorderen Augenabschnitte wie Sicca-Symptomatik und Zilienverlust. Insgesamt sind Protonen wegen ihrer genauen Steuerbarkeit sehr gut für Tumoren geeignet, die sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu strahlenempfindlichen Strukturen wie der Makula oder Papille befinden.