

Aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Das Melanom der Uvea:
10-Jahres-Follow-up und klinische Prognosefaktoren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gilda Gudacker

aus Dresden

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Schmittel
2. Prof. Dr. med. E. Stockfleth
3. Prof. Dr. med. N. Bornfeld

Datum der Promotion: 29.01.2010

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung.....	- 1 -
1.1 Allgemeines.....	- 1 -
1.2 Epidemiologie.....	- 2 -
1.3 Ätiologie.....	- 3 -
1.4 Risikofaktoren für die Metastasierung und die Prognose.....	- 5 -
1.5 Stadieneinteilung.....	- 7 -
1.6 Therapie.....	- 7 -
2. Herleitung der Aufgabenstellung.....	- 9 -
3. Patienten und Methoden.....	- 10 -
3.1 Angewandte Analyse-Techniken.....	- 13 -
4. Ergebnisbeschreibung (Patientenpopulation).....	- 13 -
4.1 Patientenpopulation.....	- 13 -
4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	- 14 -
4.3 Primärtherapie.....	- 14 -
4.4 Analyse der 10-Jahres-Überlebensrate.....	- 16 -
4.5 Tumorcharakteristika.....	- 16 -
4.5.1 Größter Tumordurchmesser.....	- 17 -
4.5.2 Tumorprominenz.....	- 20 -
4.6 Tumorlokalisierung.....	- 24 -
4.7 Extraokuläres Tumorwachstum und diffuses Wachstum.....	- 27 -
4.8 Lokale Rezidivrate.....	- 29 -
4.9 Metastasierungsrate.....	- 30 -
4.10 Mortalität.....	- 32 -
4.11 Multivariate Analyse zur Bestimmung der Prognosefaktoren.....	- 34 -
5. Diskussion.....	- 36 -
6. Zusammenfassung.....	- 45 -
7. Anhang.....	- 47 -
7.1 Literaturverzeichnis.....	- 47 -
7.2 Abkürzungsverzeichnis.....	- 54 -
7.3 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	- 55 -
7.4 Danksagung.....	- 57 -
7.5 Lebenslauf.....	- 58 -
7.6 Eidesstattliche Erklärung.....	- 59 -

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Das Aderhautmelanom, auch malignes uveales Melanom genannt, gehört zu den häufigsten intraokulären malignen Tumoren des Erwachsenenalters [1]. Es entsteht aus den entarteten Melanozyten der Aderhaut (Choroidea), weshalb die Aderhautmelanome meist dunkel pigmentiert sind. Sie können sowohl aus schon bestehenden Aderhautnävi als auch aus okulären Melanosen entstehen.

Häufig kommt es beim Aderhautmelanom zu einer Infiltration von Tumorzellen innerhalb oder entlang der Emissarien, vor allem der Vortexvenen mit entsprechender hämatogener Metastasierung. Dabei weist insbesondere eine vermehrte tumoreigene Gefäßversorgung auf Malignität hin. Es ist bekannt, dass vor allem sehr große Tumore zu einer Infiltration von Netzhaut und/oder Glaskörper führen. Im Unterschied zum malignen Melanom der Haut erfolgt die Metastasierung ausschließlich hämatogen, da die Aderhaut über kein Lymphgefäßsystem verfügt. Metastasen treten typischerweise innerhalb der ersten 2 bis 5 Jahre nach Diagnosestellung beziehungsweise Therapiebeginn auf. Spätmetastasen können nach 10 Jahren noch vorkommen [2].

Das Aderhautmelanom stellt eine eigenständige Tumorentität dar. Es zeigt deutliche Unterschiede zum Melanom der Haut sowohl in der Klinik, als auch der Histopathologie und der Molekulargenetik auf.

Aufgrund meist fehlender Symptome werden Aderhautmelanome häufig zufällig bei der augenärztlichen Routineuntersuchung entdeckt. Symptomatische Tumore, die häufig eine erhebliche Größe erreicht haben, können durch eine vom Patienten angegebene Visusverminderung oder gar einen Gesichtsfelddefekt entdeckt werden [3].

Aufgrund einer Vielzahl von Erscheinungs- und Wachstumsformen des Aderhautmelanoms sowie der unterschiedlichen Pigmentierungsgrade können die suspekten Befunde während der Untersuchung sehr unterschiedlich ausfallen. Die Raumforderung kann beispielsweise erhaben subretinal, kuppelförmig oder braun bis tiefschwarz sein. Selten sind die choroidalen Veränderungen amelanotisch. Häufig findet man im retinalen Pigmentepithel über der Netzhaut gelegene orangefarbene Pigmentablagerungen, ebenso subretinale Flüssigkeitsansammlung, dilatierte episklerale Venen, sektorförmige Linsentrübungen, Glaskörperzellen, eine subluxierte Linse sowie eine sekundäre exsudative Netzhautablösung. Aderhautmelanome können aber auch gelegentlich

durch Aderhautfalten, Blutungen, Sekundärglaukom, Katarakt und Uveitis auffallen [2]. Der Tumor liegt zwischen Sklera und Bruch'scher Membran und wölbt sich während des Wachstums in Richtung Glaskörper. Durch die Größenprogredienz kommt es bei 20% der Tumore zur Ruptur der Bruch'schen Membran. Dabei kann ein Teil des Tumors innerhalb der Bruch-Membran unter dem Pigmentepithel und der Netzhaut liegen. Sobald der Tumor die Bruch'sche Membran durchstößt, entwickelt er die typische pilz- oder kragenknopfförmige Gestalt [2, 3].

Nochmals zusammengefasst, sind folgende Befunde charakteristisch für das Vorhandensein eines Aderhautmelanoms: das Vorliegen eines orangefarbenen Pigments auf der Tumoroberfläche, eine starke und zum Teil höckrige Vorwölbung des Tumors, eine solide Vorwölbung bei der Ultraschalluntersuchung und eine seröse Netzhautablösung.

Zur ophthalmoskopischen Diagnostik werden die binokulare indirekte Ophthalmoskopie und die indirekte Spaltlampen-Biomikroskopie genutzt. Zu den ergänzenden Untersuchungsmethoden gehören die Ultrasonographie, Fluoreszenzangiographie, Indozyanin grün-Angiographie, die farbkodierte Dopplersonographie und die Feinnadelbiopsie. Zum Ausschluss von Metastasen ist zusätzlich zur Basisuntersuchung ein Röntgen-Thorax, eine Sonographie der Bauchorgane, vor allem der Leber, ebenso eine Untersuchung der Leberenzyme, ein CT und eine Magnetresonanztomographie (MRT) angezeigt [2]. Die Magnetresonanztomographie ist nicht nur zu differentialdiagnostischen Fragestellungen indiziert, sondern auch zur Darstellung eines eventuell vorhandenen extraokulären Tumorwachstums oder einer Infiltration des Nervus opticus geeignet.

1.2 Epidemiologie

Das maligne Aderhautmelanom weist eine Inzidenz von etwa 0,6 bis 0,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr auf. Es gehört somit zu den häufigsten primären Tumoren des Auges des Erwachsenen, insgesamt gesehen aber zu den selteneren Tumorentitäten [2].

Dabei weist die Inzidenz regionale Unterschiede auf. Vor allem Menschen hellerer Hautfarbe haben ein erhöhtes Risiko, ein uveales Melanom zu entwickeln, im Unterschied zu dunkleren Hauttypen sowie Asiaten, bei denen das Aderhautmelanom eher selten anzutreffen ist [4, 5].

In einer Studie von Eurocare konnte gezeigt werden, dass in nördlichen Ländern, beispielsweise in Norwegen und Dänemark, mehr als 8 Personen bezogen auf 1 Million Einwohner pro Jahr am Aderhautmelanom erkrankten. Im Vergleich dazu erkrankten in südlichen Ländern, wie Spanien und Süditalien, weniger als 2 Personen bezogen auf 1 Million Einwohner pro Jahr. Dieses Nord-Süd-Gefälle unterstützt die Annahme, dass eine vermehrte okuläre Pigmentierung eine schützende Wirkung gegenüber der Entstehung von Aderhautmelanomen besitzt. Ferner wurde ermittelt, dass das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter steigt und sein Maximum zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr liegt [6].

Eine Studie von Singh AD, Shields CL, Shields JA und Sato T beschäftigte sich vor allem mit jungen Aderhautmelanom-Patienten. Dabei konnte festgestellt werden, dass Aderhautmelanome zwar bereits im Kindes- und jugendlichen Alter (Patienten < 20 Jahre) vorkommen können, aber im Vergleich zu Erwachsenen selten auftreten und daher eher eine Rarität darstellen. Auch andere Untersuchungen zeigten ähnliche Ergebnisse [7-9].

Bekanntermaßen tritt das Aderhautmelanom fast immer unilateral und ohne Seitenpräferenz auf [10]. In seltenen Fällen wurden Aderhautmelanome auch bilateral beschrieben [11]. In einer retrospektiven Studie der Universitätsklinik Zürich konnte gezeigt werden, dass viel häufiger bilaterale Aderhautmelanome auftreten als bisher vermutet wurde. Es wird geschätzt, dass sich bei 0,2% der Patienten mit unilateralem Aderhautmelanom später ein bilaterales Aderhautmelanom entwickelt. Demzufolge sollte bei Patienten mit bekanntem unilateralem Aderhautmelanom bei der augenärztlichen Routineuntersuchung auch das bilaterale Auge regelmäßig mit untersucht werden [12].

1.3 Ätiologie

Die Ätiologie des Tumors ist zurzeit noch nicht eindeutig geklärt. Allerdings sind durch Studien prädisponierende, phänotypische Eigenschaften bekannt. Die Entstehung des Tumors wird beispielsweise beeinflusst durch eine helle Irisfarbe, einen hellen Hauttyp und die UV-Exposition [13, 14].

Zu weiteren Risikofaktoren, die eine Melanomentstehung begünstigen, zählen das Vorhandensein uvealer Nävi, die kongenitale okulodermale Melanozytose (Nävus Ota), das dysplastische Nävuszellnävus-Syndrom (DNS) und Patienten mit einer Neurofibromatose von Recklinghausen [2, 15].

Bei den Aderhautnävi (uveale Nävi) handelt es sich um klinisch runde, flache oder leicht erhabene choroidale Pigmentansammlungen. Sie sind oft dunkel, können aber auch in seltenen Fällen amelanotisch sein. Es ist bekannt, dass diese eine Inzidenz von 10% aufweisen, meist schon von Geburt an vorhanden sind und einen Wachstumsschub während der Pubertät erhalten [2]. Die uvealen Nävi gehören zu den häufigsten benignen intraokulären Tumoren. Kommt es zu einer Entartung der normalen Nävuszellen, so entwickelt sich ein malignes Melanom. Zahlreiche Studien belegen mittlerweile den Zusammenhang zwischen atypischen uvealen Nävi und der Entstehung eines Aderhautmelanoms [15].

Die Melanosis oculi zeichnet sich durch eine einseitige Vermehrung pigmentreicher Melanozyten aus. Dabei können Strukturen der Sklera und der Uvea (Ziliarkörper, Regenbogenhaut, Aderhaut) betroffen sein. Diese Veränderung ist meist kongenital und kommt häufiger bei Menschen dunkler Hautfarbe vor. Bei weißhäutigen Menschen kann sie bei etwa einem von vierhundert Patienten zu einem malignen Melanom der Uvea führen. Besteht gleichzeitig zur Pigmentierung am Auge auch eine Hautpigmentierung, so spricht man bei der Veränderung von einem Nävus Ota. Der Nävus Ota stellt eine okulodermale Melanozytose im Innervationsgebiet der ersten beiden Trigeminasäste dar. Hier gilt in besonderem Maße: bei weißhäutigen Patienten muss bei einem Nävus Ota immer nach einem Aderhautmelanom (Melanom der Uvea) gesucht werden, weil dieses in dieser Konstellation gehäuft auftritt [16, 17, 18].

Ebenso haben Patienten mit einem Syndrom atypischer Nävi ein erhöhtes Risiko, an einem Aderhautmelanom zu erkranken. Jenes ist eine hereditäre oder nicht hereditäre melanozytäre Ansammlung atypischer Nävi der Haut. Diese sind verteilt auf dem gesamten Integument, wobei die Anzahl der atypischen Nävi sehr variieren kann (10 bis > 100) [19, 20].

Bei der Neurofibromatose von Recklingshausen handelt es sich um eine hereditäre, autosomal-dominant vererbte, selten auch durch Spontanmutation hervorgerufene, neuroektodermale Systemerkrankung, die vor allem die Haut und das Nervensystem betrifft. Dabei finden sich klinisch Hyperpigmentierungen, die vor allem durch eine Ansammlung melanozytärer Nävi hervorgerufen ist [21]. Aufgrund der vermehrten Anzahl uvealer Nävi bei Patienten mit Neurofibromatose von Recklingshausen vermutet man ein erhöhtes Risiko für Melanome am Auge [22].

Die Frage, ob eine genetische Vererbung des Aderhautmelanoms möglich ist, kann gegenwärtig nicht eindeutig beantwortet werden, da noch kein Vererbungsmodus identifiziert wurde.

Es konnte jedoch ein Zusammenhang mit chromosomalen Veränderungen nachgewiesen werden. Vor allem konnten Veränderungen in den Chromosomen 3, 6 und 8 beschrieben werden. Mutationen in diesem Bereich führen zu unkontrolliertem Wachstum. Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Entstehung des Aderhautmelanoms multifaktoriell bedingt ist.

1.4 Risikofaktoren für die Metastasierung und die Prognose

Für das Aderhautmelanom stellen der Tumordurchmesser (Largest Tumor Diameter = LTD), die Tumorprominenz, die Tumorlokalisation (Ziliarkörperbeteiligung), der histologische Zelltyp, das Tumorstadium, Rezidive nach konservativer Behandlung und ein höheres Lebensalter klassische Risikofaktoren für eine Metastasierung dar [23, 24].

Der Befall des Ziliarkörpers geht im Vergleich zur anterioren und posterioren Tumorumlage mit einer wesentlich schlechteren Prognose einher.

Ein weiterer relevanter Prognosefaktor des Aderhautmelanoms ist, wie bei anderen malignen Melanomen, die Tumorausbreitung. Die Tumorausbreitung wird durch den Tumordurchmesser (Largest Tumor Diameter) und die Tumorprominenz charakterisiert. Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass vor allem ein Tumordurchmesser größer 13 mm mit einer schlechteren Prognose korreliert. Somit konnte eine direkte Beziehung zwischen Tumorgröße und dem Auftreten von Metastasen bestätigt werden [25, 26].

Aufgrund der besonderen Tumorlokalisation am Auge wurde die Tumorprominenz in der Vergangenheit entweder durch die Enukleation oder durch die Sonographie bestimmt. Angesichts neuer Therapiemöglichkeiten wird gegenwärtig kaum mehr enukleiert. Da die Sonographie ein subjektives Verfahren darstellt, ist die Tumorprominenzbestimmung heutzutage erschwert.

Während die Prognose bei Vorliegen eines Primärtumors ohne erkennbare Metastasierung als günstig angesehen werden kann, verschlechtert sich die Prognose nach Eintritt einer Metastasierung.

Wegen der fehlenden Lymphdrainage des Auges spielt die lymphogene Metastasierung keine Rolle. Die hämatogene Metastasierung ist somit der einzige Ausbreitungsweg des malignen Aderhautmelanoms.

Falls als primäre Therapiemaßnahme eine Enukleation durchgeführt wurde mit anschließender histologischer Aufarbeitung, können weitere wichtige Prognosefaktoren abgeleitet werden, wie z.B. die Mitoserate, das Vorhandensein von tumoreigenen Gefäßnetzen oder das Vorhandensein von epitheloiden Zellen.

Zu den histopathologischen Risikofaktoren gehören die unterschiedlichen Zelltypen. Die spindelzelligen Melanome (Typ A und Typ B) haben die beste Prognose und machen in etwa 45% der Aderhautmelanome aus. Das rein epitheloidzellige Melanom hat die schlechteste Prognose und stellt bis zu 5% dieser Tumore dar [27]. Des Weiteren unterscheidet man noch die nekrotischen (bis zu 5%) und die gemischtzelligen Melanome (bis zu 45%). Die Prognose der gemischtzelligen Tumore hängt vom vorherrschenden Zelltyp ab [2].

In einer Studie der Universitätsklinik von Helsinki konnte gezeigt werden, dass ein hoher Zellproliferationsindex zum Entstehen eines epitheloidzelligen Aderhautmelanoms beiträgt. Dieser hohe Zellproliferationsindex ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, am metastasierten Aderhautmelanom zu sterben [27].

Zusammenfassend ergibt sich sowohl für große Aderhautmelanome als auch für epitheloidzellige oder gemischte Melanome eine schlechtere Prognose im Vergleich zu kleineren und spindelzelligen Melanomen.

Zu den zytogenetischen Risikofaktoren gehören, wie bereits erwähnt, Veränderungen in den Chromosomen 3, 6 und 8 sowie die so genannten „vascular patterns“ (ein netzwerkartiges Gefäßmuster) [28]. Aufgrund molekularer Untersuchungen konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die metastasierende Erkrankung eng mit einer genetischen Auffälligkeit im Tumor assoziiert ist. Ebenso konnte der Verlust des Chromosoms 3 bei der Monosomie 3 eine vermehrte Metastasierung bei Patienten mit Aderhautmelanom aufzeigen. Im Gegensatz dazu konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Aderhautmelanom ohne Monosomie 3 seltener Metastasen entwickelten. Weiterhin besteht bei Patienten mit einer Monosomie 3 und Patienten mit größerem Tumordurchmesser eine signifikant erhöhte Metastasierungsrate und somit eine verkürzte Überlebenszeit [29, 30]. Unterschiedliche Genanalysen von Tumormaterial des Aderhautmelanoms bestätigten ein vermehrtes Vorkommen von Monosomie 3 oder eine Vermehrung des Chromosoms 8 bzw. seiner Anteile in den Tumoren.

Um die histologischen und zytogenetischen Risikofaktoren erheben zu können, ist allerdings das Problem der invasiven Probenentnahme zu lösen. Aufgrund der Lokalisation am Auge ist zum einen die Durchführung der Biopsie erschwert und zum

anderen ist noch nicht sicher geklärt, ob die invasive Probenentnahme durch Tumorzellaussaat selbst nicht zur Metastasierung beiträgt.

Besonders Patienten mit großem Primärtumor weisen in über 50% der Fälle Metastasen auf, die oft innerhalb weniger Monate zum Tode führen [31]. Die bevorzugten Metastasierungsgebiete sind die Leber (73%), die Lunge (52%), die Lymphknoten (36%), der Gastrointestinaltrakt (27%), die Knochen (24%) und das ZNS (24%) [2]. Bei Patienten mit Lungenmetastasen ist die durchschnittliche Lebenserwartung geringer als 1 Jahr und bei einer Leberbeteiligung geringer als 6 Monate.

1.5 Stadieneinteilung

Das Aderhautmelanom wird nach der TNM-Klassifikation der UICC (International Union Against Cancer) und der Stadieneinteilung der AJCC (American Joint Committee on Cancer 2004) in 4 Stadien unterteilt.

Das I. Stadium (AJCC 2004), auch T1 (TNM-Klassifikation) genannt, entspricht einem Tumordurchmesser von unter 10 mm und einer Tumorprominenz von bis zu 3 mm.

Das II. Stadium (AJCC 2004), entspricht T2 (TNM-Klassifikation), besitzt einen Tumordurchmesser von 10 bis 15 mm und eine Tumorprominenz von 3-5 mm.

Stadium III (AJCC 2004), T3 (TNM-Klassifikation), hat einen Tumordurchmesser von über 15 mm und eine Tumorprominenz von über 5 mm.

Größere Tumore gehen mit extraokulären Wachstum einher und entsprechen Stadium IV (AJCC 2004), T4 (TNM-Klassifikation) [32].

Die TNM-Klassifikation beschreibt weiterhin die Ausbreitung der Erkrankung im Organismus, zum einen durch den Lymphknotenbefall (N) und zum anderen durch die Metastasierung (M). Dabei wird kein Lymphknotenbefall mit N_0 , der Befall der regionalen Lymphknoten mit N_1 und der Befall weiterer Lymphknotenstationen mit N_2 bezeichnet. Der Metastasenstatus wird entweder charakterisiert durch das Fehlen von Fernmetastasen (mit M_0) oder durch den Nachweis von Fernmetastasen (mit M_1) [33].

Je nach Stadium des Primärtumors kommen unterschiedliche Therapieoptionen in Frage.

1.6 Therapie

Vor der Behandlung eines Patienten mit Aderhautmelanom sollten im Rahmen der Therapieplanung folgende Faktoren beachtet werden: die Größe und die Lokalisation des Tumors, die Ausdehnung, die Wachstumstendenz, die Lage innerhalb des Auges

und die offensichtliche Tumoraktivität. Entscheidend sind weiterhin der Status des Partnerauges, der allgemeine Gesundheitszustand und das Alter des Patienten.

Es gibt unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten. Sie reichen von alleiniger Beobachtung bei kleinen, suspekten melanozytären Veränderungen ohne sichere Malignität, bis hin zur operativen radikalen Entfernung des gesamten Inhalts der Augenhöhle (auch Exenteration genannt) bei großen Tumoren. Die Eukleation wird heutzutage vor allem genutzt bei Aderhautmelanomen, die den Bulbus oculi nach außen hin überschritten haben, bei Invasion des Nervus opticus, bei Rezidiven und bei unzureichender Regression nach konservativer Therapie [2, 3].

In älteren Studien wurden die Prognosefaktoren an enukleierten Augen erhoben. Das besondere dieser Untersuchung ist, dass die klinischen Daten meist ohne Eukleation ermittelt wurden. Früher stellte die Eukleation, unabhängig von der Tumorgröße, die Standardtherapie des Aderhautmelanoms dar. Die invasive Therapie mittels Eukleation konnte in den letzten Jahrzehnten durch bulbuserhaltende Maßnahmen ersetzt werden. Zu den konservativen Therapieverfahren gehören die Brachytherapie, die externe Strahlentherapie, die Protonenbestrahlung, die transpupilläre Thermotherapie, die transsklerale lokale Resektion und die stereotaktische Radiochirurgie [34-39]. Sowohl die Eukleation als auch die konservativen Therapieverfahren haben bisher vergleichbare Langzeitergebnisse erbracht.

Die konservative Brachytherapie stellt die häufigste Therapieform dar. Dafür stehen unterschiedliche Strahlenquellen in Abhängigkeit der Tumorprominenz zur Verfügung, zum Beispiel Kobalt (^{60}Co), Gold (^{198}Au), Palladium (^{103}Pd), Iridium (^{192}Ir) und weitere Radioisotope [32]. Ebenso werden Ruthenium-106-beschichtete Strahlenträger verwendet, und zwar bis zu einer Tumorprominenz von höchstens 6,5 mm. Die Bestrahlung wird zwar gut von der Sklera toleriert, allerdings können im Laufe der Zeit radiogene Schädigungen der nahe am Applikator gelegenen Retina auftreten. Liegen diese Schädigungen im Bereich des peripheren Sehens, so zieht dies in der Regel keine wesentliche Beeinträchtigung des Visus mit sich. Im Gegensatz dazu tritt bei Aderhautmelanomen, die sich am hinteren Augenpol in der direkten Nähe des Nervus opticus, der Makula oder der Papille befinden, eine Beeinträchtigung des Visus auf [32, 36].

Bei klinisch kleineren Tumoren, Stadium I (AJCC 2004), bevorzugt man eher eine die transpupilläre Thermotherapie [2, 3]. Damit wird versucht, die Gefäßversorgung des Tumors zu unterbinden. Allerdings treten bei diesen Therapieformen häufig lokale Rezidive auf, weshalb eine langfristige und engmaschige Nachkontrolle erforderlich ist.

Bei einem größerem Tumorbefall stehen als Therapieoptionen die Jod₁₂₅- Applikation, die externe Bestrahlung mit Protonen bzw. Helium-Ionen und die transsklerale Exzision zur Verfügung [2, 3]. Dabei stellt die Tumorsektion eine sichere und zuverlässige Behandlungsmethode dar. Die Protonenbestrahlung eignet sich aufgrund ihrer genauen Steuerbarkeit vor allem für Patienten mit einem Aderhautmelanom in der Nähe zu strahlenempfindlichen Strukturen wie der Makula oder Papille. In letzter Zeit kamen zunehmend Kombinationstherapien aus Bestrahlung mit chirurgischer Exzision zur Anwendung.

Als letzte Therapieoption kommt bei besonders großen und ausgedehnten uvealen Melanomen die Enukleation des gesamten Auges in Frage. Die Enukleation des Auges wird durchgeführt, wenn eine Tumorkontrolle mit bulbuserhaltenden Therapiemaßnahmen nicht mehr möglich ist oder das Auge infolge der Therapie erblinden würde [38].

Besteht bei den Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine systemische Metastasierung, so kommt lediglich eine palliative Chemotherapie oder Immuntherapie in Frage [40].

Die lokale Therapie des Aderhautmelanoms ist wichtig, um Folgen des Aderhautmelanoms, wie zum Beispiel eine exsudative Netzhautablösung, eine Glaskörperblutung, eine intra- und subretinalen Blutung oder die Entstehung eines Sekundärglaukoms zu therapieren.

Obwohl gegenwärtig bereits geeignete Lokalthérapien zur Verfügung stehen, entwickeln rund ein Viertel der Patienten Metastasen. Von den Betroffenen sterben fast alle Patienten an den Folgen der Metastasierung. Um das hohe Metastasierungsrisiko zu senken, ist es sinnvoll, die Risikofaktoren für eine Metastasierung näher zu untersuchen und objektiv zu bestimmen. Erstrebenswert ist die Entwicklung effektiver adjuvanter Therapiestrategien, wie zum Beispiel die Vakzinierungstherapie, um eine Reduktion des Risikos für eine Metastasierung zu bewirken [40, 41].

2. Herleitung der Aufgabenstellung

Die Prognosefaktoren des Aderhautmelanoms für die Metastasierung, die im Allgemeinen als aussagekräftig bewertet werden, sollten in dieser Langzeituntersuchung überprüft werden. Die Prognosefaktoren konnten unabhängig von einer Biopsie klinisch erhoben werden, um ein Hochrisikokollektiv zu definieren, an dem zukünftig eine adjuvante Therapie in klinischen Studien entwickelt werden kann. Damit

soll die Metastasierungsrate gesenkt und somit eine Verbesserung des Überlebens erreicht werden.

Absicht dieser Arbeit ist es nun, diese klinischen Prognosefaktoren sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben anhand einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren zu analysieren und ihre Entwicklung mit den Ergebnissen der 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung zu vergleichen, welche von Herrn Dr. med. D. Mutlu angefertigt und veröffentlicht wurde. Den Schwerpunkt bildeten die Rezidiv- bzw. Metastasierungsrate sowie das Gesamtüberleben. Es wurden insgesamt 271 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 1994 bis 1995 an der Augenklinik der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin mit der klinischen Erstdiagnose eines primärem Aderhautmelanoms therapiert wurden. Ihre Krankenakten sind durch eine erneute Befragung der behandelnden Ärzte auf den letztmöglichen Informationsstand aktualisiert. Daraus wurden die charakteristischen Eigenschaften wie Tumorlokalisation, Tumorgröße und Therapie ermittelt und im Hinblick auf wichtige Prognosefaktoren für Metastasierung und Überleben ausgewertet.

3. Patienten und Methoden

Für diese Studie wurden standardisierte Anamnesebögen (siehe Abbildung 1: „Fragebogen für Aderhautmelanompatienten“ auf Seite 11) erstellt, um den Verlauf der Krankheit für jeden einzelnen Patienten festzuhalten.

Dazu wurden die Haus- und Augenärzte der Patienten angeschrieben, telefonisch oder per Fax kontaktiert. Bei denjenigen Patienten, bei denen die Ärzte als unbekannt galten, wurden die Patienten oder deren Verwandte direkt angerufen. So konnten die fehlenden Patientendaten von fast allen Studienteilnehmern ergänzt werden.

Rückantwort

OA Dr. med. A. Schmittel
Charité Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik III
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Fax: 030- 8445- 4468

Patientendaten

Name: _____ Vorname: _____
Geburtsdatum: _____

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

letzte Vorstellung bei Ihnen:

Tumorrezidiv:

nein ja
wenn ja: Erstdiagnose des Rezidivs:

Verlaufsdaten:

Patient lebt: nein ja , wenn ja Metastasen: nein ja ,
wenn ja Metastasen ED:.....
Metastasenlokalisierung:.....
Metastasentherapie: Chemo OP Radiatio keine
Tod: nein ja , wenn ja: Todesdatum:.....
Todesursache Melanom: ja nein
andere Todesursachen:.....

Anschrift des Hausarztes oder Augenarztes (Stempel)

Name:.....
Straße:.....
PLZ, Ort:.....
Tel.:.....
Fax:.....
E- Mail:.....

Abbildung 1: Fragebogen für Aderhautmelanompatienten

Es gab allerdings auch Patienten und Patientinnen, von denen man keine Information ermitteln konnte, da sie entweder nicht zur Nachkontrolle erschienen waren, die vorhandenen Informationen unvollständig oder die Patienten unbekannterweise verzogen waren.

Die behandelnden Ärzte wurden bezüglich des Gesundheitszustandes, des Krankheitsverlaufs, des Vorhandenseins eines Tumorrezidivs, einer eventuell eingetretenen Metastasierung, sowie über den Tod mit Todesursache und Zeitpunkt Ihrer Patienten befragt. Somit konnte der Tod durch die Metastasierung des Aderhautmelanoms vom Tod durch eine andere Todesursache unterschieden werden. Durch diese Herangehensweise konnte man erstens noch fehlende Informationen über die Patienten einholen und zweitens feststellen, ob die Patienten zum Zeitpunkt des 10-Jahres-Follow-up noch lebten oder mittlerweile verstorben waren.

Außerdem wurden die Krankenakten der Patienten mit den dazugehörigen Operationsberichten und Histologiebefunden der Augenklinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin im Hinblick auf wichtige Prognosefaktoren ausgewertet.

Die gesamte Studienpopulation betrug 271 Patienten. Von 271 Patienten konnten 58 Patienten (21,4%) nicht weiterverfolgt werden (lost to follow up), da diese Patienten entweder weggezogen oder nicht mehr in der Klinik gemeldet waren. Soweit von diesen Personen bezüglich einzelner Untersuchungsmerkmale Informationen vorhanden waren, wurden sie dennoch in die Auswertung einbezogen. Von den restlichen Patienten konnte der klinische Verlauf weiter verfolgt werden, da sich diese bis zum Jahre 2006 in regelmäßigen Abständen entweder im Universitätsklinikum Benjamin Franklin oder beim niedergelassenen Augenarzt oder Hausarzt zur Kontrolluntersuchung vorstellten. Der Verlauf wurde dokumentarisch festgehalten. Bei den Kontrolluntersuchungen wurde der Tumor ophthalmologisch auf seine Größe und Prominenz untersucht. Ebenso wurden andere Auffälligkeiten, die sich aus den Untersuchungen ergaben, dokumentiert. Bei diagnostizierten Auffälligkeiten wurden sofort weiterführende Behandlungsschritte eingeleitet, beispielsweise Enukleation, Brachytherapie etc.

Informationen zur Ziliarkörperbeteiligung wurden entweder klinisch oder sonographisch erhoben. Die Messungen zum größten Tumordurchmesser wurden mit Hilfe der Sonographie vorgenommen.

Die Histologie war von untergeordneter Bedeutung, da sie nur anhand weniger Patienten untersucht wurde. Außerdem erfolgt die Enukleation nur noch selten, weshalb

nicht mehr ausreichende Biopsien für eine histologische Untersuchung zur Verfügung stehen. In dieser Arbeit stehen vor allem die klinischen Prognosefaktoren im Fokus, welche heutzutage angewendet werden.

Für die Auswertung der Ergebnisse ist noch zu klären, wie der Begriff des progressionsfreien Überlebens definiert ist. Unter progressionsfreiem Überleben versteht man den Anteil der Patienten, die nach erfolgreicher Primärtherapie ohne ein Rezidiv am Auge und ohne eine Metastasierung weiter lebten.

3.1 Angewandte Analyse-Techniken

Die gewonnenen Ergebnisse aus den Untersuchungsbögen wurden für die elektronische Datenverarbeitung numerisch verschlüsselt und mittels eines Personalcomputers unter Verwendung der Software SPSS für Windows, Version 14, erfasst. In diesem Programm wurden die Daten ausgewertet und Ergebnisse statistisch berechnet. Aus den Verfahren der deskriptiven Statistik wurden verwendet: der Mittelwert, die absoluten und relativen Häufigkeitsverteilungen, der Median und die Standardabweichung. Mittels Kreis- und Balkendiagrammen erfolgte die graphische Darstellung der Patientendaten bezüglich der Merkmale Altersverteilung, Rezidivrate, Metastasierungsrate, Mortalität, Tumorgröße und Tumorlage. Damit konnte die Patientenpopulation hinsichtlich des Aderhautmelanoms beschrieben und die Zusammenhänge der einzelnen prognostischen Faktoren mit Hilfe gängiger Methoden der induktiven Statistik herausgearbeitet werden.

Für die Time to Event-Berechnung (Tod und Metastasierung) kam die Kaplan-Meier-Methode zur Anwendung. Als signifikant konnte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen werden. Bei interindividuellen Schwankungen wurde die Standardabweichung berechnet. Ebenso wurden die Überlebenskurven mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt; die Signifikanz der dabei ermittelten Unterschiede wurde mit Hilfe des Log-Rank-Tests validiert. Die Ergebnisse wurden graphisch durch Kurvendiagramme veranschaulicht.

4. Ergebnisbeschreibung (Patientenpopulation)

4.1 Patientenpopulation

Von der gesamten Studienpopulation mit 271 Patienten konnten 58 Patienten (21,4%) nicht weiterverfolgt werden (lost to follow-up). Demzufolge standen 213 Patienten

(78,6%) zur Auswertung mit komplettem Follow-up zur Verfügung. Somit konnte der auswertbare Anteil dieser Untersuchung gegenüber dem 5-Jahres-Follow-up durch erneute Befragung der behandelnden Ärzte auf 78,6% gesteigert werden.

4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation gab es 140 weibliche (51,7%) und 131 männliche (48,3%) Patienten. Bis auf eine Patientin im 8. Lebensjahr befanden sich die restlichen Patienten bei Diagnosestellung des Aderhautmelanoms im Alter von 22 bis 86 Jahren. Der Median, bezogen auf das Merkmal Alter, betrug 58 Jahre und die Spannweite lag zwischen 8 und 86 Jahren. Es zeigte sich ein typischer Altersgipfel für Patienten mit Aderhautmelanom zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (siehe Abbildung 2). Weitere signifikante Unterschiede bezüglich des Alters oder Geschlechts waren nicht zu eruieren.

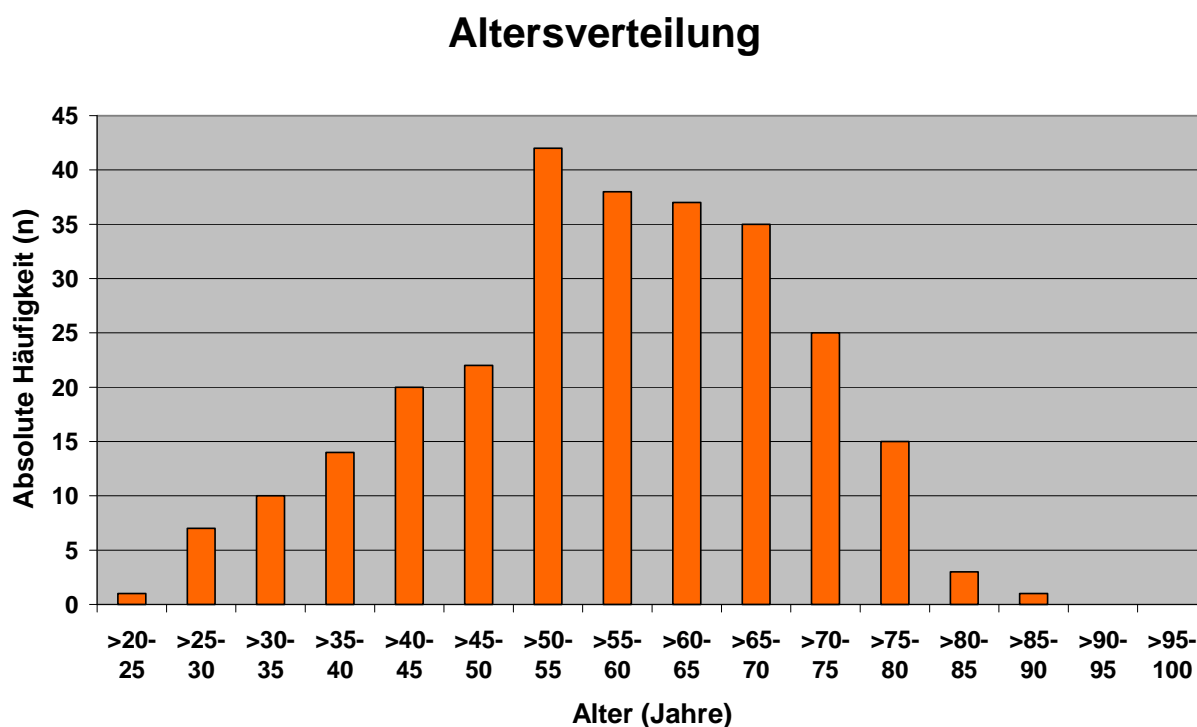


Abbildung 2: Altersverteilung der Aderhautmelanompatienten

4.3 Primärtherapie

Die Kohorte, welche im Zeitraum von 1994-1995 behandelt wurde, erhielt in 56 Fällen (20,7%) eine Enukleation, zum Teil in Kombination mit anderen Therapien (siehe

Ergebnisbeschreibung (Patientenpopulation)

Abbildung 3 auf Seite 15). Eine Enukleation mit einem Ruthenium- Applikator bzw. mit einem Jod- Applikator wurde durchgeführt bei Versagen der Brachytherapie.

Weitere 215 Patienten (79,3%) erhielten eine rein konservative Behandlung.

Die folgenden statistisch ermittelten Daten basieren auf einer Grundgesamtheit von 271 Patienten (entspricht 100%).

Von den 56 operativ behandelten Patienten verstarben 27 Patienten (10,0%) im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 120 Monaten [95%-KI: 26,6-213,4]. Von den 215 Patienten, die eine konservative Therapie erhielten, verstarben 74 Patienten (27,3%).

Es entwickelten sich bei den operativ versorgten Patienten bei keinem Patienten ein Lokalrezidiv (0,0%), jedoch bei 12 Patienten (4,4%) eine Metastasierung und bei 5 Patienten (1,8%) sowohl ein Rezidiv als auch eine Metastasierung. Weitere 9 dieser Patienten (3,3%) entwickelten weder ein Rezidiv noch eine Metastasierung. Von einem Patienten (0,4%) lagen diesbezüglich keine Daten vor.

Von den konservativ behandelten Patienten (215 Patienten, 79,3%) entwickelten zwei Patienten (0,7%) nur ein Lokalrezidiv, 40 Patienten (14,8%) nur eine Metastasierung und 6 Patienten (2,2%) sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Metastasierung. Von 26 (9,6%) konservativ therapierten Patienten existierten diesbezüglich keine verwertbaren Angaben.

Primärtherapie nach Therapiearten

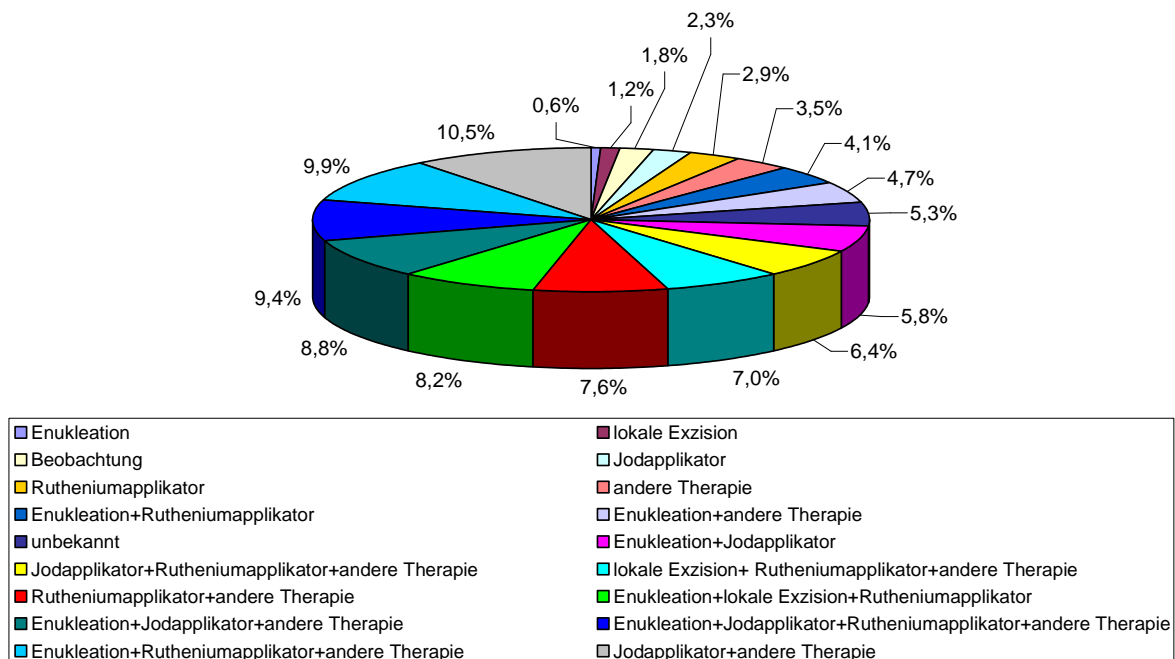


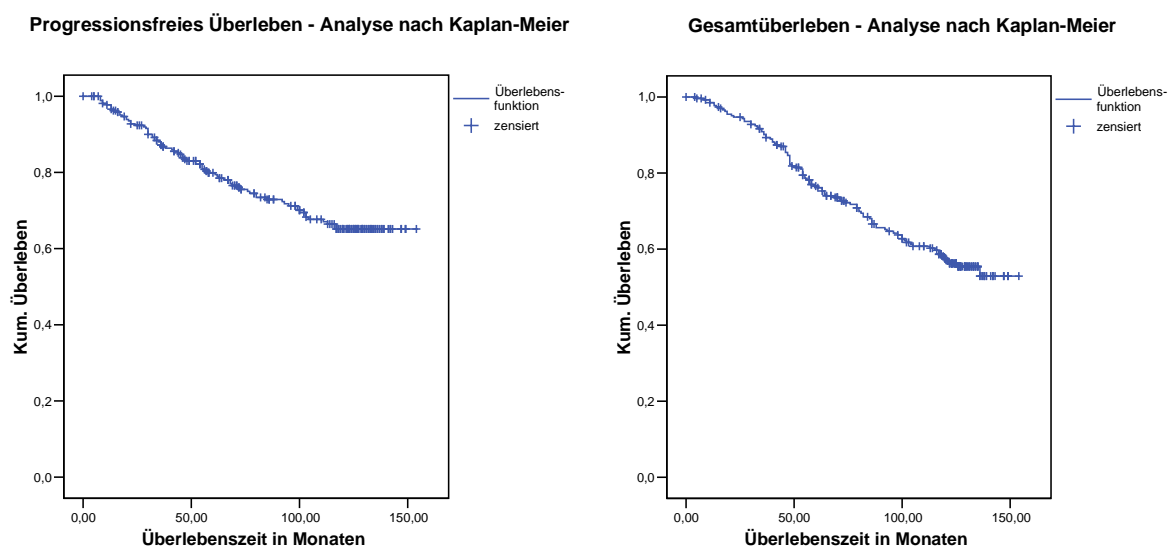
Abbildung 3: Primärtherapie

4.4 Analyse der 10-Jahres-Überlebensrate

Der 10-Jahres-Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zufolge lag das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Aderhautmelanom bei 65,2% [95%-KI: 58,5-71,8%]. Im arithmetischen Mittel ist eine Progression nach 119,8 Monaten aufgetreten [95%-KI: 113,3-126,3]. Der Median in dieser Kohorte wurde noch nicht erreicht (siehe Abbildung 4).

Die Gesamtüberlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 10-Jahres-Überleben von 57,5% [95%-KI: 50,9-64,1%]. Im Mittel trat die Progression bereits nach 113,3 Monaten ein [95%-KI: 107,0-119,6]. Auch in dieser Betrachtung wurde noch nicht der Median erreicht (siehe Abbildung 5).

Somit konnte gezeigt werden, dass in der progressionsfreien Kohorte im Vergleich zur Patientengruppe mit eingetretener Progression (im Sinne von Rezidiv oder Metastasierung) eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit vorliegt.



Abbildungen 4 und 5: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben - Analysen nach Kaplan-Meier über den Nachbeobachtungszeitraum von 120 Monaten

4.5 Tumorcharakteristika

Zur Tumorcharakteristik werden der größte Tumordurchmesser und die Tumorprominenz gerechnet. Beide Begriffe werden je nach Literaturangabe teilweise unterschiedlich definiert und verwendet, weshalb es häufig zu unterschiedlichen Werten

kommt und damit die Vergleichbarkeit der Literaturarbeiten erschwert wird. Ein weiterer Punkt, der die Vergleichbarkeit dieser Arbeiten einschränkt, ist in der Anwendung unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung von Tumorcharakteristika zu sehen, so zum Beispiel die histologische Untersuchung nach E nukleation oder die sonographische Bestimmung bei Bulbuserhalt.

Unter Tumorprominenz versteht man die Eindringtiefe des Aderhautmelanoms.

In der vorliegenden Untersuchung wurden von der TNM-Klassifikation abgewichen, da diese bezüglich der prognostischen Bedeutung umstritten ist und klinisch keine Anwendung findet. Die Tumorprominenz und der größte Tumordurchmesser (englisch LTD für Largest Tumor Diameter) wurden in Anlehnung an die vorangegangene Studie von 2004 in drei Gruppen klassifiziert [40].

4.5.1 Größter Tumordurchmesser

International hat sich dafür der Begriff Largest Tumor Diameter durchgesetzt und wird abgekürzt mit LTD.

In Abbildung 6 wird die Verteilung des größten Tumordurchmessers grafisch dargestellt:

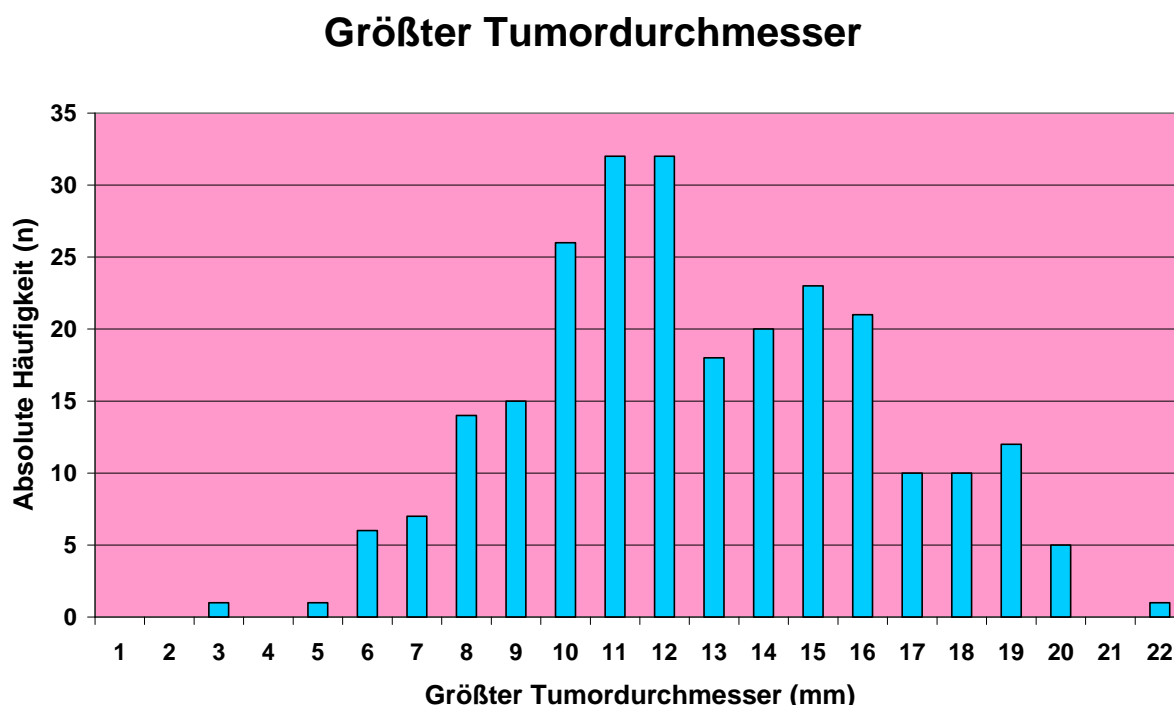


Abbildung 6: Verteilung des größten Tumordurchmessers (LTD)

In dieser Untersuchung wurde der größte Tumordurchmesser in drei Gruppen unterteilt, zu je 0 bis 11,0 mm, 11,1 bis 14,0 mm und größer 14,0 mm (siehe Tabelle 1, Seite 18).

Ergebnisbeschreibung (Patientenpopulation)

Es konnte ermittelt werden, dass die meisten Patienten (96 Fälle, entspricht 35,4%) einen größten Tumordurchmesser bis zu 11,0 mm besaßen. Danach folgten Patienten mit einem größten Tumordurchmesser über 14,1 mm (87 Fälle, entspricht 32,1%). Die Patienten mit einem Tumordurchmesser zwischen 11,1 und 14,0 mm waren am wenigsten vertreten (71 Fälle, entspricht 26,2%). Zu 17 Patienten (6,3%) lagen diesbezüglich keine Angaben vor, es waren nur 254 Personen (93,7%) auswertbar.

Diese Analyse zeigt, dass die Patienten mit dem kleinsten Tumordurchmesser am häufigsten vertreten waren. Weiterhin konnte anhand der Daten festgestellt werden, dass die Patienten mit einem Tumordurchmesser über 14,0 mm im Vergleich zu Patienten mit geringerem Tumordurchmesser schlechtere Verlaufsdaten aufwiesen.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 120,0 Monaten [95%-KI: 26,6-213,4] konnte ein signifikanter Einfluss des größten Tumordurchmessers auf die Metastasierung und das Überleben nachgewiesen werden.

Die Patienten mit einem Tumordurchmesser größer 14,0 mm wiesen die häufigsten Tumorrezidive auf (9 Fälle, entspricht 3,3%), wie auch die meisten Metastasierungsfälle (33 Fälle, entspricht 12,2%) und Todesfälle mit der Todesursache Aderhautmelanom (33 Fälle, entspricht 12,2%).

Die restlichen Patienten in Gruppe 1 und 2 mit einem Tumordurchmesser bis 14,0 mm ließen ähnliche Verlaufsdaten erkennen. Sie unterschieden sich lediglich anhand der Anzahl der Verstorbenen mit der Todesursache Aderhautmelanom. In dem Patientenkreis mit einem Tumordurchmesser bis 11,0 mm verstarben 16 Patienten (5,9%). Die Patienten der Gruppe 2 wiesen die wenigsten Todesfälle mit 10 Patienten (3,7%) auf. Zu zwei an der Todesursache Aderhautmelanom verstorbenen Patienten lagen keine verwertbaren Angaben bezüglich des Merkmals größter Tumordurchmesser vor.

Tumordurchmesser	Patienten	Rezidiv	Metastasierung	Aderhautmelanom Todesursache	Andere Todesursache
Gruppe 1 (0- 11,0 mm)	96 (35,4%)	4 (1,5%)	17 (6,3%)	16 (5,9%)	16 (5,9%)
Gruppe 2 (11,1- 14,0 mm)	71 (26,2%)	6 (2,2%)	17 (6,3%)	10 (3,7%)	11 (4,1%)
Gruppe 3 (≥14,1 mm)	87 (32,1%)	9 (3,3%)	33 (12,2%)	33 (12,2%)	10 (3,7%)
keine Angabe	17 (6,3%)	1 (0,4%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	6 (2,2%)
Summe	271 (100%)	20 (7,4%)	69 (25,4%)	61 (22,5%)	43 (15,9%)

Tabelle 1: Verteilung der Progression in Abhängigkeit vom größten Tumordurchmesser

Die retrospektive Untersuchung beschäftigte sich ebenso mit der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach Kaplan-Meier.

Die nachfolgende Grafik veranschaulicht den Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und dem größtem Tumordurchmesser (siehe Abbildung 7).

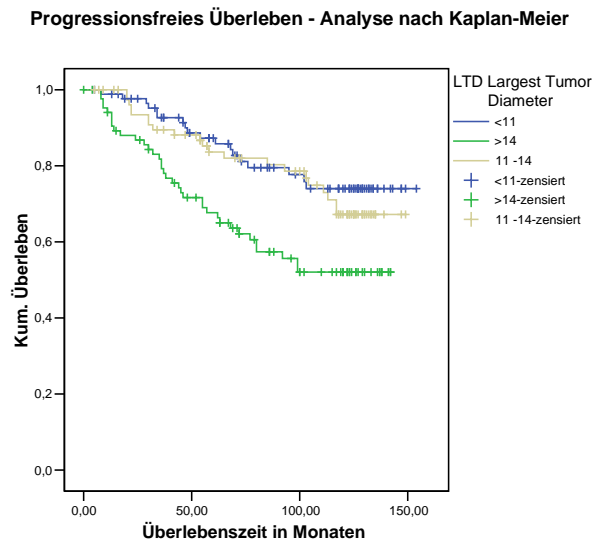


Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben - Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom LTD

Das 10-Jahre-progressionsfreie Überleben der Patienten mit einem Tumordurchmesser größer 14,0 mm betrug 52,1% [95%-KI: 40,1-64,0%]. Patienten mit einem geringeren Tumordurchmesser als 14,1 mm (Tumordurchmesser zwischen 11,1 und 14,0 mm) besaßen ein 10-Jahre-progressionsfreies Überleben von 67,2% [95%-KI: 55,1- 79,3%] und bei den Patienten mit einem kleineren Tumordurchmesser als 11,0 mm waren sogar 74,0% [95%-KI: 63,2- 84,8%] der Patienten progressionsfrei.

Die statistische Analyse ergab, dass vor allem Aderhautmelanom-Patienten, die einen Tumordurchmesser über 14,0 mm besaßen, eine signifikant schlechtere Ausgangslage bezogen auf das progressionsfreie Überleben hatten, im Vergleich zu den Patienten mit einem Tumordurchmesser zwischen 11,1 bis 14,0 mm (Log-Rank-Test: $p=0,0141$) und den Patienten mit einem Tumordurchmesser kleiner 11,0 mm (Log-Rank-Test: $p=0,0021$).

Des Weiteren wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier aus der gesamten Studienpopulation ermittelt (siehe Abbildung 8 auf Seite 20).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 120 Monaten [95%-KI: 26,6-213,4] konnte festgestellt werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem Tumordurchmesser größer 14,0 mm bei 43,2% [95%-KI: 31,3-55,1%] lag, wohingegen die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem Tumordurchmesser zwischen 11,1 und 14,0 mm bei 67,4% [95%-KI: 55,7- 79,1%] und Patienten mit einem Tumordurchmesser kleiner 11,0 mm bei 63,3% [95%-KI: 52,3- 74,3%] lag.

Die statistische Auswertung ergab, dass Patienten mit einem Tumordurchmesser größer 14,0 mm eine signifikant schlechtere Überlebenszeit hatten im Vergleich zu den Untersuchten mit einem Tumordurchmesser zwischen 11,1 und 14,0 mm (Log-Rank-Test: $p= 0,044$). In der Patientengruppe kleiner 11,0 mm ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Überlebenswahrscheinlichkeit auf Basis eines 95%-KI.

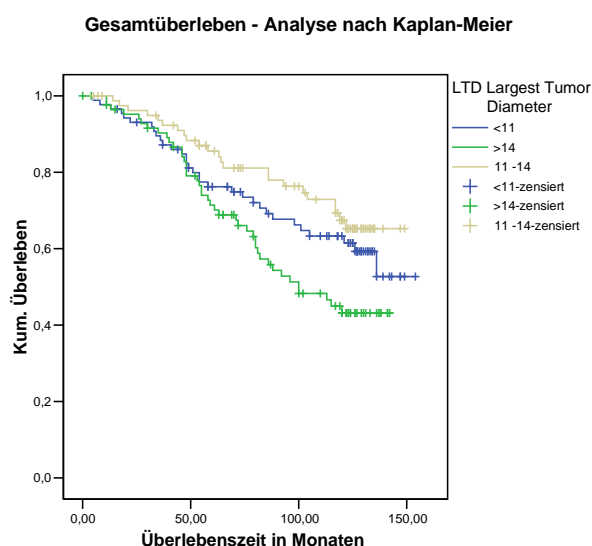


Abbildung 8: Gesamtüberleben – Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom LTD

4.5.2 Tumorprominenz

Hinsichtlich der Tumorcharakteristik soll nun die Tumorprominenz betrachtet werden. Die Tumorprominenz wurde ebenfalls in drei Gruppen unterteilt, zu je 0 bis 4,5 mm, 4,6 bis 7,0 mm und größer 7,0 mm.

In dieser Untersuchung konnten zu 269 Patienten (99,3%) Angaben zur Tumorprominenz gemacht werden. Zu zwei Patienten (0,7%) lagen diesbezüglich keine Angaben vor.

Die Verteilung der Tumorprominenz wurde grafisch als Balkendiagramm dargestellt (siehe Abbildung 9).

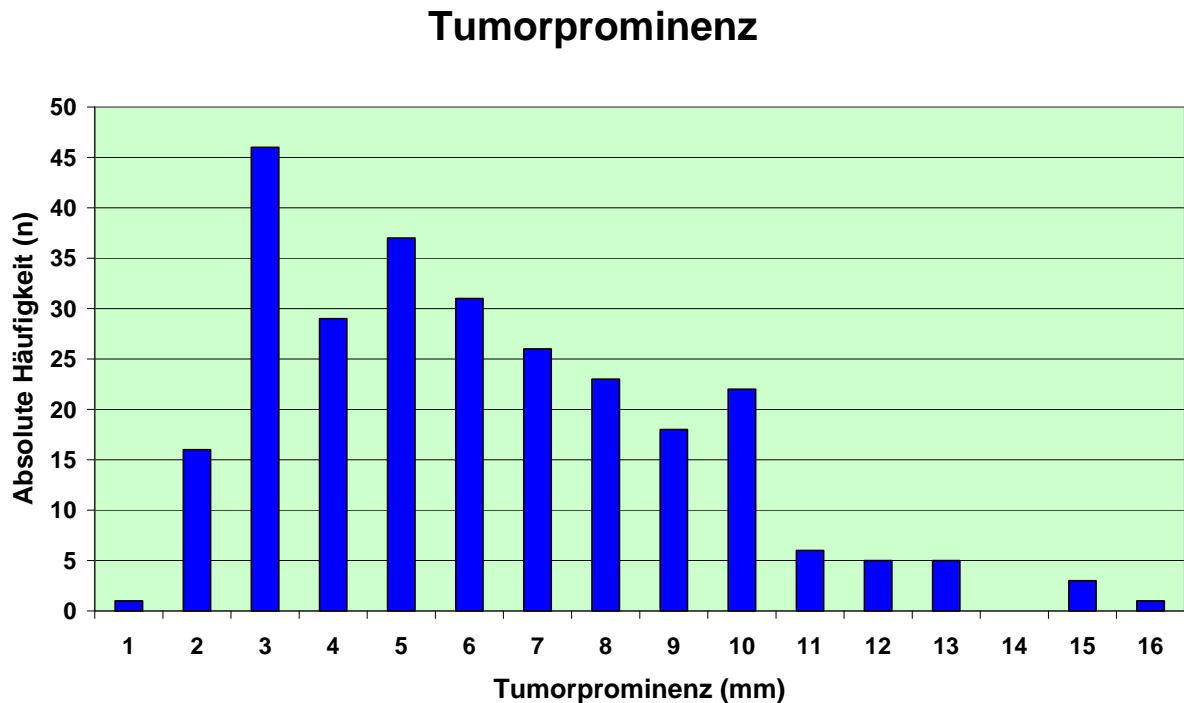


Abbildung 9: Verteilung der Tumorprominenz

Entsprechend Tabelle 2 auf Seite 22 können folgende Aussagen zur Tumorprominenz getroffen werden:

100 Patienten (36,9%) wiesen eine Tumorprominenz bis einschließlich 4,5 mm auf. Danach folgten 92 Patienten (34,0%) mit einer Tumorprominenz größer 7,0 mm und bei weiteren 77 Patienten (28,4%) lag eine Tumorprominenz zwischen 4,6 und 7,0 mm vor. Ebenso konnte festgestellt werden, dass vor allem Patienten mit einer Tumorprominenz größer 7,0 mm schlechtere Verlaufsdaten aufzeigten. So entwickelten sich in dieser Gruppe bei 11 Patienten (4,1%) Rezidive und bei 32 Patienten (11,8%) Metastasen. In der Gruppe mit einer Tumorprominenz bis einschließlich 4,5 mm hingegen entwickelte sich bei zwei Patienten (0,7%) ein Rezidiv und bei 20 Patienten (7,4%) eine Metastasierung.

Ähnliches konnte in der Gruppe mit einer Tumorprominenz zwischen 4,6 und 7,0 mm nachgewiesen werden. In dieser Gruppe ergaben sich bei 6 Patienten (2,2%) ein Rezidiv und bei weiteren 16 Patienten (5,9%) eine Metastasierung.

Ergebnisbeschreibung (Patientenpopulation)

In der Gruppe mit der geringsten Tumorprominenz war die Verteilung der Todesfälle bezüglich der Todesursache Aderhautmelanom (18 Patienten = 6,6%) oder andere Todesursache (18 Patienten = 6,6%) gleich verteilt. Mit Zunahme der Tumorprominenz (größer 7,0 mm) trat eine deutliche Verschiebung der Todesursache zuungunsten des Aderhautmelanoms (29 Patienten = 10,7%) im Vergleich zu anderen Todesursachen in dieser Gruppe (10 Patienten= 3,7%) ein.

Tumorprominenz	Patienten	Rezidiv	Metastasierung	Aderhautmelanom Todesursache	Andere Todesursache
Gruppe 1 (0 – 4,5 mm)	100 (36,9%)	2 (0,7%)	20 (7,4%)	18 (6,6%)	18 (6,6%)
Gruppe 2 (4,6 – 7,0 mm)	77 (28,4%)	6 (2,2%)	16 (5,9%)	13 (4,8%)	15 (5,6%)
Gruppe 3 (≥7,1 mm)	92 (34,0%)	11 (4,1%)	32 (11,8%)	29 (10,7%)	10 (3,7%)
Keine Angaben	2 (0,7%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Summe	271 (100%)	20 (7,4%)	69 (25,5%)	61 (22,5%)	43 (15,9%)

Tabelle 2: Verteilung der Progression in Abhängigkeit von der Tumorprominenz

Abschließend soll noch der Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und der Tumorprominenz veranschaulicht werden (siehe Abbildung 10 auf Seite 23). Es konnte gezeigt werden, dass das 10-Jahre-progressionsfreie Überleben für Patienten mit einer Tumorprominenz kleiner 4,6 mm noch 74,6 % [95%-KI: 64,6-84,6%] betrug. Hingegen besaßen Patienten mit einer Tumorprominenz zwischen 4,6-7,0 mm ein 10-Jahre-progressionsfreies Überleben von 66,6 % [95%-KI: 53,8-79,4%]. Das schlechteste Überleben zeigte die Gruppe mit der größten Tumorprominenz (größer 7,0 mm) von 53,9% [95%-KI: 42,1-65,7%].

Die statistische Analyse ergab, dass die Tumorprominenz bezogen auf das progressionsfreie Überleben einen signifikanten Prognosefaktor darstellt (Log-Rank-Test $p=0,006$).

Ergebnisbeschreibung (Patientenpopulation)

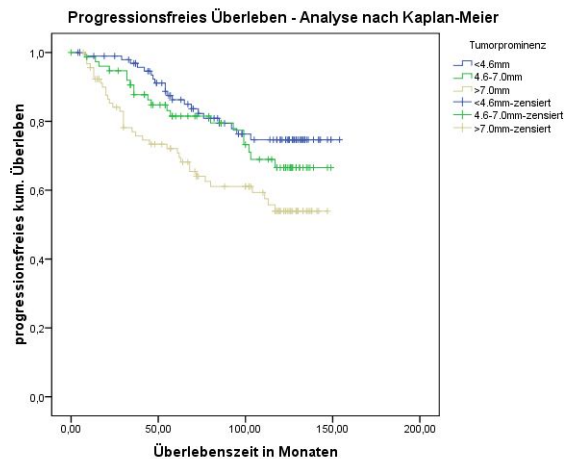


Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben - Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Tumormprominenz

Ebenso wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für die gesamte Kohorte bestimmt (siehe Abbildung 11). Es zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 120 Monaten [95%-KI: 26,6-213,4], dass die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einer Tumormprominenz kleiner 4,6 mm 62,4% [95%-KI: 51,8-73,0%] betrug. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einer Tumormprominenz zwischen 4,6-7,0 mm lag bei 57,4% [95%-KI: 44,6-70,2%] und bei Patienten mit einer Tumormprominenz größer 7,0 mm bei 52,2% [95%-KI: 40,8-63,6%]. Im Vergleich zur progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit konnte für das Gesamtüberleben bezüglich der Tumormprominenz kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (Log-Rank-Test: $p=0,487$).

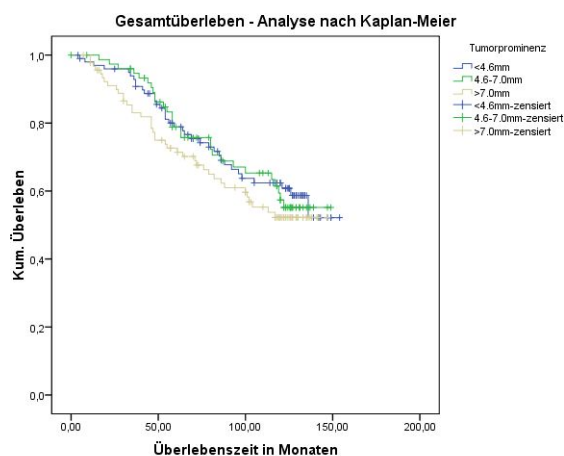


Abbildung 11: Gesamtüberleben – Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Tumormprominenz

4.6 Tumorlokalisation

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigte sich folgende Wachstumsverteilung des Aderhautmelanoms am Auge (siehe Abbildung 12):

- In 110 Fällen (40,6%) posteriores Wachstum ohne Ziliarkörperbeteiligung
- In 96 Fällen (35,4%) anteriores Wachstum ohne Ziliarkörperbeteiligung
- In 65 Fällen (24,0%) Wachstum mit Ziliarkörperbeteiligung

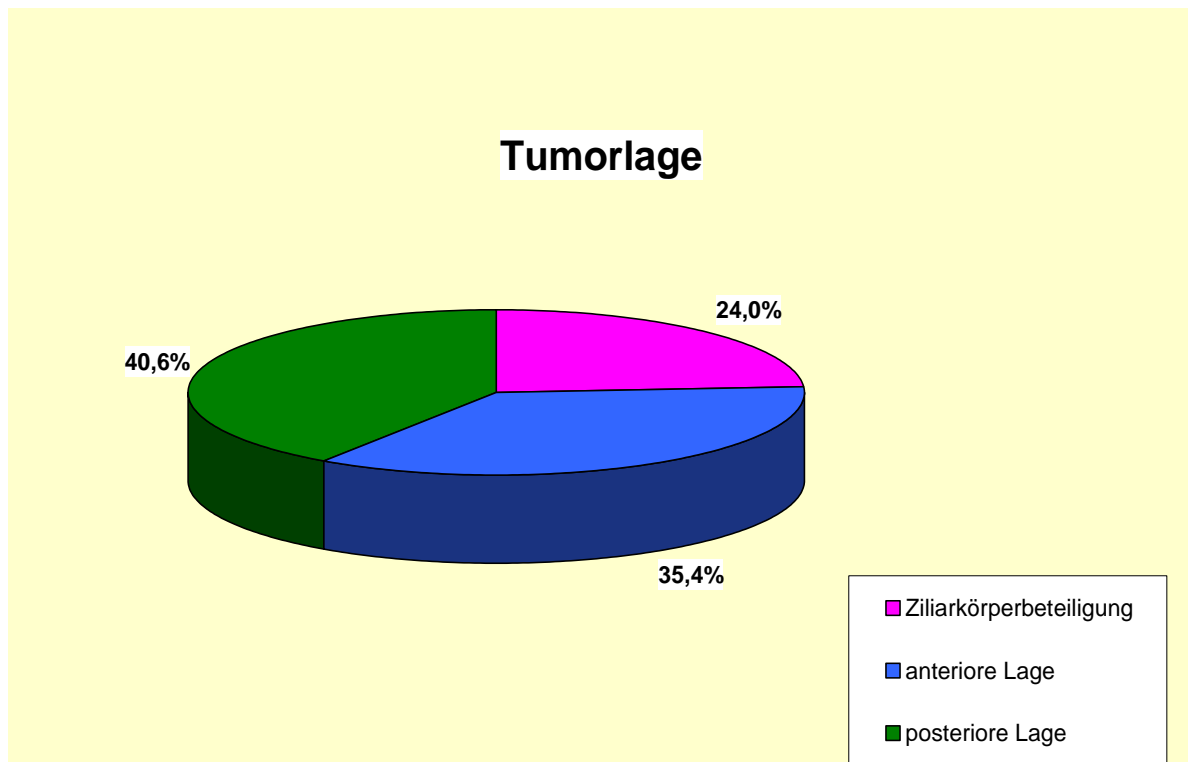


Abbildung 12: Verteilung der Tumorlage

In diesem Abschnitt (siehe Tabelle 3 auf Seite 25) soll die Progressionswahrscheinlichkeit der Patienten mit Aderhautmelanom in Abhängigkeit von der Tumorlage dargestellt werden.

Diese Untersuchung zeigt, dass die häufigsten Lokalrezidive am Auge in Zusammenhang mit der Ziliarkörperbeteiligung stehen. Davon hatten 9 Patienten (13,8 % der Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung) ein Lokalrezidiv.

In den anderen beiden Gruppen mit Lokalrezidiven, bei denen keine Ziliarkörperbeteiligung vorlag, besaßen 6 Patienten (6,3% aller Fälle mit anteriorer Tumorlage) ein Lokalrezidiv mit anteriorer Tumorlage und 5 Patienten (4,5% aller Fälle mit posteriorer Tumorlokalisation) ein Lokalrezidiv mit posteriorer Tumorlage.

Ergebnisbeschreibung (Patientenpopulation)

Bezüglich der Metastasierung konnte festgestellt werden, dass Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung am Auge am häufigsten metastasierten. Jeweils bezogen auf die festgestellte Tumorlokalisation waren 24 Patienten mit anteriorer Tumurlage (25,0% der Patienten mit anteriorer Tumurlage), 23 Patienten mit posteriorer Tumurlage (23,0% der Patienten mit posteriorer Tumurlage) und 22 Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung (33,8% der Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung) von einer Metastasierung betroffen.

Die Gruppe mit der höchsten Progressionshäufigkeit waren die Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung (38,5% der Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung), gefolgt von den Patienten mit anteriorer Tumorlokalisation (27,1% der Patienten mit anteriorer Tumurlage) und den Patienten mit posteriorer Tumurlage (23,6% der Patienten mit posteriorer Tumurlage).

Des Weiteren konnten die krankheitsspezifischen Todesfälle abhängig von der Tumorlokalisation und der Progression ermittelt werden. So verstarben 21 Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung (32,3% der Fälle mit Ziliarkörperbeteiligung), weitere 21 Patienten mit anteriorer Lokalisation (21,9% der Fälle mit anteriorer Tumurlage) und 19 Patienten mit posteriorer Lage (17,3% der Fälle mit posteriorer Tumurlage).

In 43 Fällen (15,9% aller Patienten) lag eine andere Todesursache vor. Die Tumurlage dieser Patienten war in 15 Fällen anterior (15,6% von allen mit dieser Lokalisation) und bei 14 Patienten posterior (12,7% von allen mit dieser Lokalisation). Bei weiteren 14 Patienten (21,5% von allen mit dieser Lokalisation) konnte eine Ziliarkörperbeteiligung festgestellt werden.

Tumorlokalisation	Patienten	Rezidiv	Metastasier- ung	Aderhautmelanom Todesursache	Andere Todesursache
anterior	96 (35,4%)	6 (2,2%)	24 (8,8%)	21 (7,7%)	15 (5,5%)
posterior	110 (40,6%)	5 (1,9%)	23 (8,5%)	19 (7,1%)	14 (5,2%)
Ziliarkörper- beteiligung	65 (24,0%)	9 (3,3%)	22 (8,2%)	21 (7,7%)	14 (5,2%)
Summe	271 (100%)	20 (7,4%)	69 (25,5%)	61 (22,5%)	43 (15,9%)

Tabelle 3: Verteilung der Progression in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Ergebnisbeschreibung (Patientenpopulation)

In der Progressionsanalyse nach Kaplan-Meier wurden die Merkmale Ziliarkörperbeteiligung, anteriore und posteriore Tumorage untersucht. Das 10 Jahre progressionsfreie Überleben betrug für Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung 56,3% [95%-KI: 42,3- 70,2%], für Patienten mit anteriorer Tumorage 65,8% [95%-KI: 54,7-77,0%] und für Patienten mit posteriorer Tumorage 70,6% [95%-KI: 60,7- 80,6%].

Damit konnte eine günstigere Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für Patienten mit anteriorer und posteriorer Tumorage diagnostiziert werden. Demzufolge stellt die Ziliarkörperbeteiligung einen signifikant schlechteren Prognosefaktor dar im Vergleich zur anterioren Tumorage (Log-Rank-Test: $p=0,0181$) und im Vergleich zur posterioren Tumorage (Log-Rank-Test: $p=0,005$). Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 13 verdeutlicht:

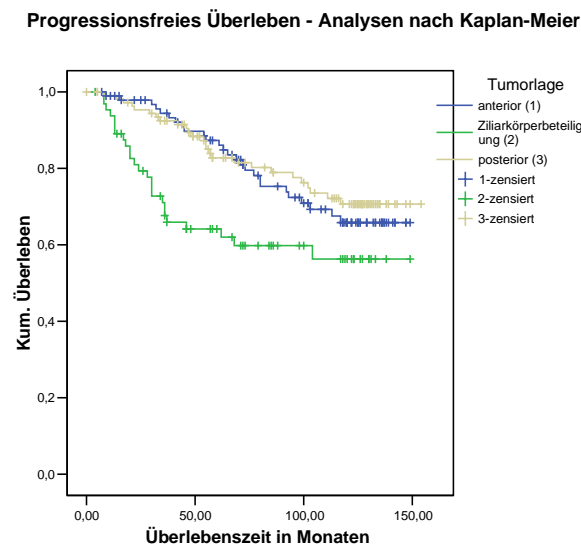


Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben - Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Tumorage

Des Weiteren wurde das 10 Jahre Gesamtüberleben mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse untersucht (siehe Abbildung 14 auf Seite 27).

Der Kaplan-Meier-Analyse zufolge lebten nach 10 Jahren noch 42,3% [95%-KI: 28,9-55,7%] der Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung, 58,2% [95%-KI: 47,0-69,4%] der Patienten mit anteriorer Tumorage und 66,3% (95%-KI: 56,4-76,2%) der Patienten mit posteriorer Tumorage.

In dieser Untersuchung erwies sich die Ziliarkörperbeteiligung als ein Merkmal, dessen Auftreten ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zur anterioren Tumurlage (Log-Rank-Test: $p=0,0064$) und im Vergleich zur posterioren Tumurlage (Log-Rank-Test: $p=0,011$) zur Folge hatte.

Somit konnte in dieser Untersuchung die Ziliarkörperbeteiligung als ein wichtiger Risikofaktor für das Überleben in der univariaten Analyse bestätigt werden.

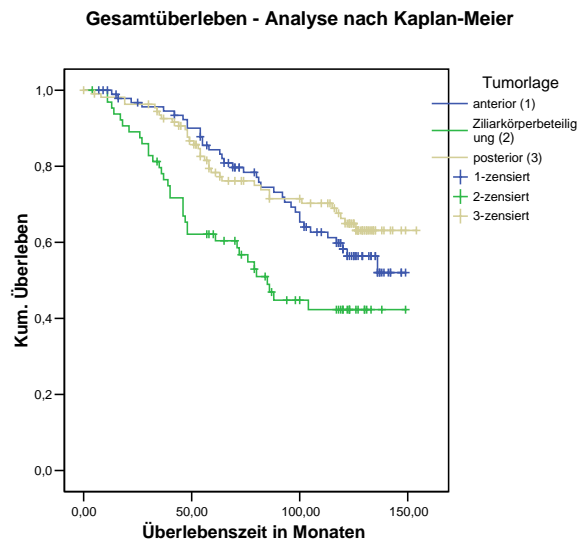


Abbildung 14: Gesamtüberleben – Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Tumurlage

4.7 Extraokuläres Tumorwachstum und diffuses Wachstum

Diese Untersuchung befasste sich ebenso mit dem extraokulären Tumorwachstum. Darunter versteht man ein bulbusüberschreitendes Wachstum in die Orbita. Dieses kann entstehen durch die Ruptur der Sklera, durch die Metastasierung entlang des Nervus opticus in den intrakraniellen Raum oder durch die hämatogene Aussaat bei bestehender Infiltration in die Choroidea.

Bei 10 Patienten (3,7%) konnte solch ein extraokuläres Wachstum (EOW) diagnostiziert werden. Von diesen hatten 6 Patienten (2,2%) Metastasen entwickelt, wobei alle Patienten mit Metastasen verstarben.

Die Patienten, die ein extraokuläres Tumorwachstum zeigten, entwickelten in 3 Fällen (1,1%) ein Rezidiv, während die restlichen 7 Patienten keine Rezidive aufwiesen. Bei zwei Patienten (0,7%) mit extraokulärem Tumorwachstum lag der LTD zwischen 0-11,0 mm, bei weiteren zwei Fällen fand man einen LTD zwischen 11,1 bis 14,0 mm und

bei 5 Patienten einen LTD größer 14,0 mm. Bei einem Patienten war der LTD unbekannt.

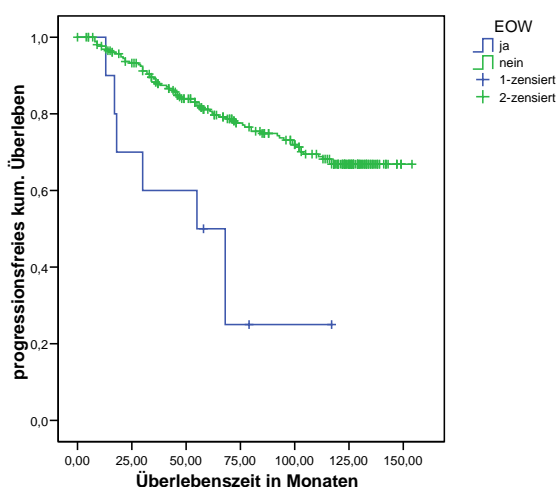
Die Kaplan-Meier-Analyse ergab für den Beobachtungszeitraum für Patienten mit extraokulärem Tumorwachstum eine signifikant kürzere 10-Jahre-progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 25,0% [95%-KI: >0-54,6%] im Vergleich zu Patienten ohne extraokuläres Wachstum mit 66,9% [95%-KI: 60,1-73,6%]

(Log-Rank-Test: $p=0,002$) (siehe Abbildung 15).

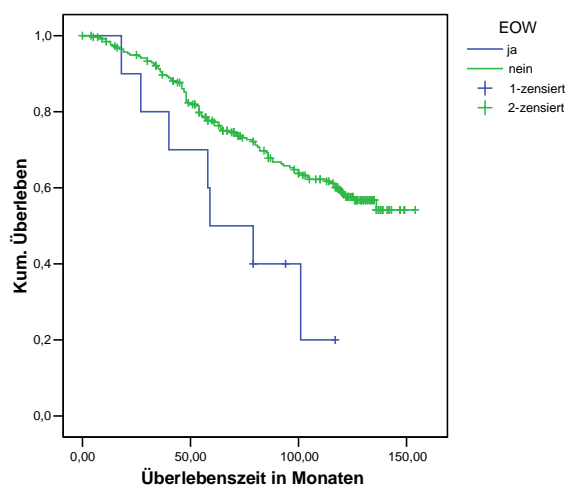
Die 10-Jahre-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für Patienten mit extraokulärem Wachstum lag bei 20,0% [95%-KI: 0-52,2%] und bei Patienten ohne extraokulärem Wachstum bei 58,9% [95%-KI: 52,2-65,6%] (Log-Rank-Test: $p=0,0133$) (siehe Abbildung 16).

Somit konnte diese Untersuchung bestätigen, dass auch ein extraokuläres Tumorwachstum einen signifikanten Prognosefaktor für das Überleben der Patienten mit Aderhautmelanom in univariaten Analysen darstellt.

Progressionsfreies Überleben - Analyse nach Kaplan-Meier



Gesamtüberleben - Analyse nach Kaplan-Meier



Abbildungen 15 und 16: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben - Analyse nach Kaplan-Meier bei extraokulärem Wachstum (EOW)

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit extraokulärem Wachstum betrug 55,0 Monate [95%-KI: 21,4-88,7%].

Bei Patienten ohne extraokuläres Wachstum wurde das mediane Überleben nicht erreicht. Aus diesem Grund zeigt sich ein deutlich längeres Überleben bei Patienten ohne extraokuläres Wachstum.

Ein weiterer Aspekt beschreibt das diffuse Tumorwachstum. Von der gesamten Studienpopulation zeigten lediglich 5 Patienten (1,8%) ein diffuses Wachstum. Von diesen Patienten entwickelten 3 Fälle ein Rezidiv (1,1%) und 1 Patient (0,4%) eine Metastasierung. Von den 5 Patienten mit diffusem Aderhautmelanom sind 2 Patienten (0,7%) verstorben, wobei in einem Fall (0,4%) das Aderhautmelanom die Todesursache darstellte.

4.8 Lokale Rezidivrate

Hinsichtlich der lokalen Rezidivrate ergibt sich für die Untersuchung, dass sich bei 20 Patienten (7,4%) ein Rezidiv entwickelte. An Abbildung 17 kann abgelesen werden, dass es nach ganz unterschiedlichen Zeiträumen zu lokalen Rezidiven kam:

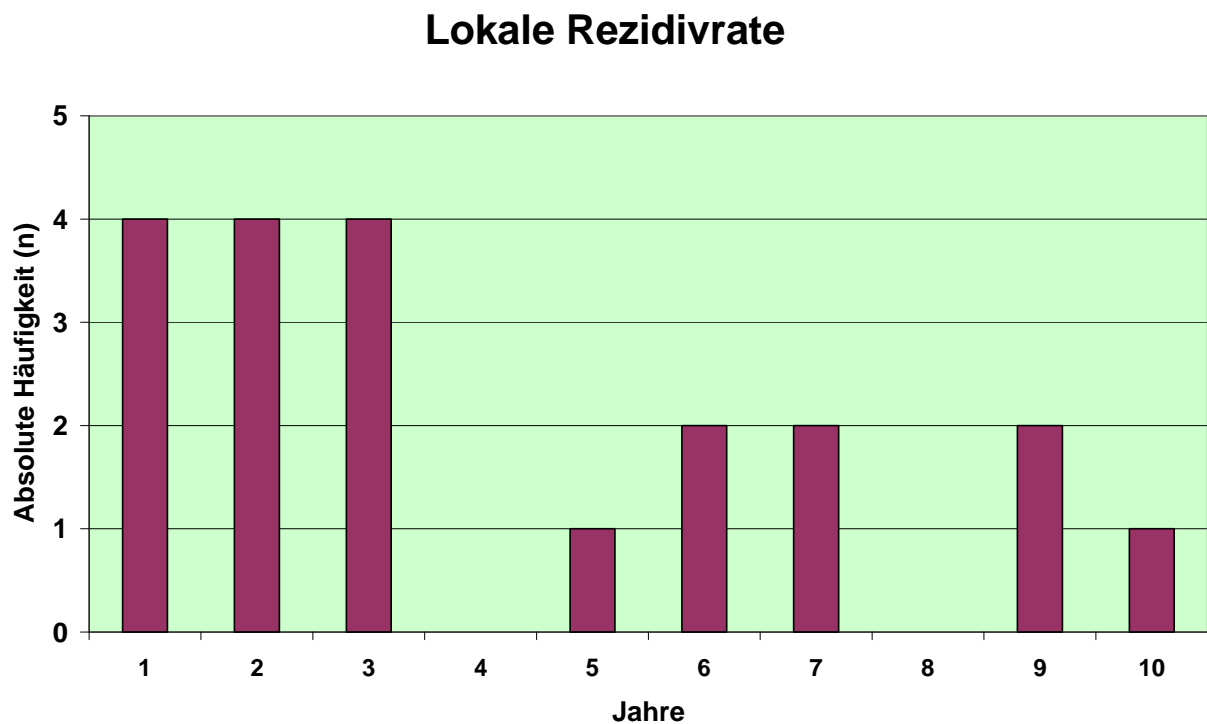


Abbildung 17: Verteilung der lokalen Rezidivrate

Von den 20 Patienten (7,4%) entwickelten wiederum 11 Patienten (4,1%) zusätzlich eine Metastasierung.

In fünf Fällen war der Ort der Metastasierung die Leber, in weiteren fünf Fällen multiple Organe und in einem Fall im Knochen gelegen.

Die 20 Patienten (7,4%), die ein Rezidiv entwickelten, wiesen eine mittlere Zeit bis zur Progression von 38,7 Monaten (Standardabweichung: 27,9 Monate) auf.

Die durchschnittliche Tumorprominenz lag bei den Patienten mit einem Rezidiv bei 8,1 mm [95%-KI: 2,3-13,9 mm] und bei den Patienten ohne Rezidiv bei 6,0 mm [95%-KI: 0,2-11,8 mm]. Aufgrund der weit überlappenden Konfidenzintervalle sind diese Unterschiede statistisch jedoch nicht signifikant.

4.9 Metastasierungsrate

In dieser Untersuchung lagen zu 54 Patienten (19,9%) zur Metastasierungsrate keine Angaben zur Metastasierung (lost to follow-up) vor.

Bei 69 Patienten (25,5%) wurden Metastasen nachgewiesen, von denen 63 Patienten (23,2%) verstorben sind. Die Gruppe ohne Metastasen umfasste 148 Patienten (54,6%). Von diesen sind 31 Patienten (11,4%) verstorben (siehe Abbildung 18).

Insgesamt erhielten 39 Personen, entspricht 56,5% der metastasierten Patienten, eine Therapie. Folgende Therapieoptionen kamen zur Anwendung: Chemotherapie, Operation oder Bestrahlung.

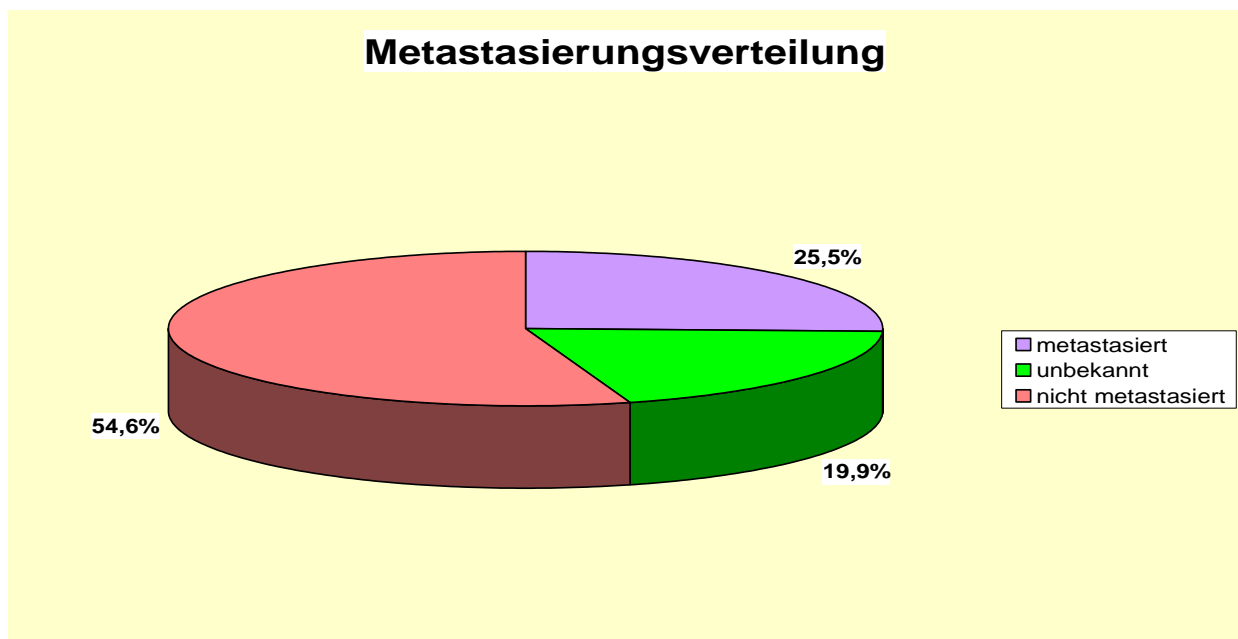


Abbildung 18: Metastasierungsverteilung

Der größte Tumordurchmesser (LTD) betrug durchschnittlich bei Patienten mit einer Metastasierung 14,0 mm [95%-KI: 7-21 mm] und bei Patienten ohne Metastasierung 12,1 mm [95%-KI: 5,1-19,1 mm].

Die mittlere Tumorprominenz betrug bei den Patienten mit Metastasierung 7,1 mm [95%-KI: 0,9-13,3], bei denen ohne Metastasierung 5,8 mm [95%-KI: 0-11,6].

Des Weiteren fielen unterschiedliche Metastasierungszeiträume je nach Tumorlokalisation auf. Die Ziliarkörperbeteiligung hat dabei eine besonders kurze Metastasierungszeit von durchschnittlich 24,4 Monaten [95%-KI: 7,2-56,0]. Danach folgte die posteriore Tumoralage mit durchschnittlich 51,6 Monaten [95%-KI: 4,6-107,8] und als längster Metastasierungszeitraum die anteriore Tumoralage mit durchschnittlich 57,4 Monaten [95%-KI: 0,2-114,6].

Die Metastasen der Patienten wurden durchschnittlich 46,6 Monate [95%-KI: 11,4-104,6] nach Erstdiagnose des Aderhautmelanoms diagnostiziert.

Von den 69 Patienten (= 100%), die Metastasen entwickelten, hatten 39 Patienten (56,5%) eine Metastasierung allein in der Leber, woran 35 Patienten (89,7% aller Metastasierten in der Leber) verstarben. Von den 23 Patienten, die Metastasen in multiplen Organen aufzeigten, verstarben 22 Patienten (95,7% aller Metastasierten in multiplen Organen). Von den 3 Patienten mit ossärer Metastasierung verstarben zwei Patienten. Von den 4 Patienten (5,9%), deren Metastasenlokalisierung nicht genau feststellbar war, sind bereits alle verstorben. Es wurde keine Metastasierung ausschließlich in der Lunge oder im ZNS diagnostiziert.

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Erstdiagnose eines Rezidivs betrug 54,9 Jahre (Standardabweichung: 14,6) und bei den Patienten bei Erstdiagnose einer Metastasierung 58,0 Jahre (Standardabweichung: 13,0).

Abbildung 19 zur Metastasierungsrate zeigt nach einer medianen Nachbeobachtung von 120 Monaten [95%-KI: 26,6-213,4] eine kontinuierliche Metastasierung:

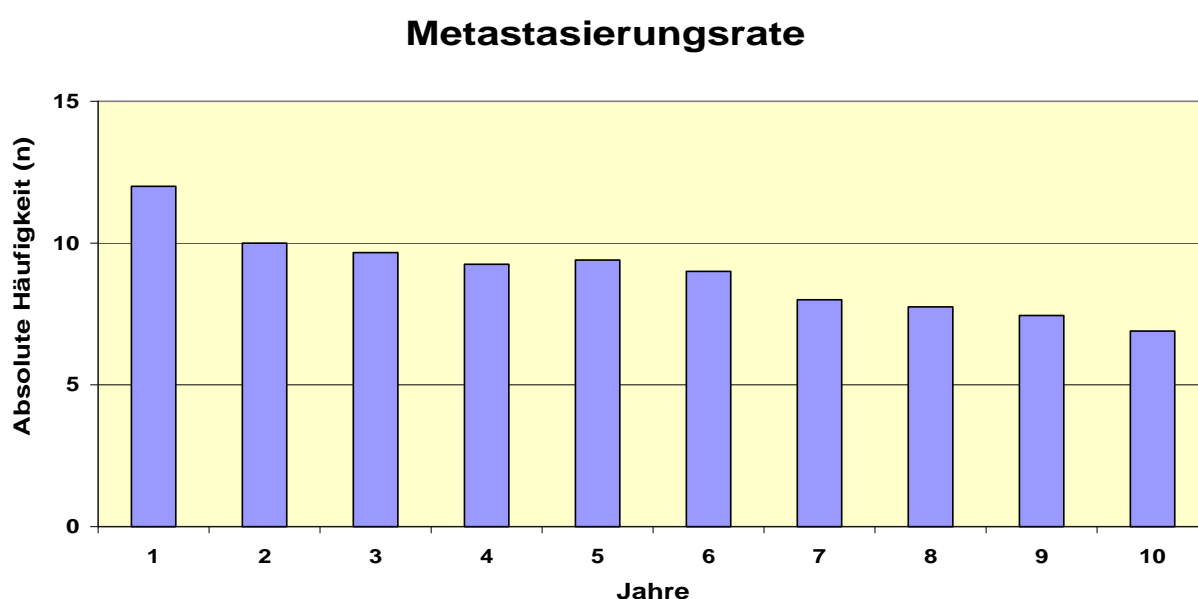


Abbildung 19: Verteilung der Metastasierungsrate

Dieses Balkendiagramm verdeutlicht, dass 10 Jahren nach Erstdiagnosestellung des Aderhautmelanoms weiterhin eine kontinuierliche Metastasierung stattfand, was wiederum den charakteristischen Verlauf dieser Erkrankung kennzeichnet.

4.10 Mortalität

Die mediane Beobachtungszeit dieser Studie betrug 120,0 Monaten [95%-KI: 26,6-213,4]. Von der gesamten Studienpopulation mit 271 Patienten sind bereits 104 Patienten (38,4%) verstorben, 125 Patienten (46,1%) lebten noch und 42 Patienten (15,5%) waren nicht mehr eruierbar (siehe Abbildung 20).

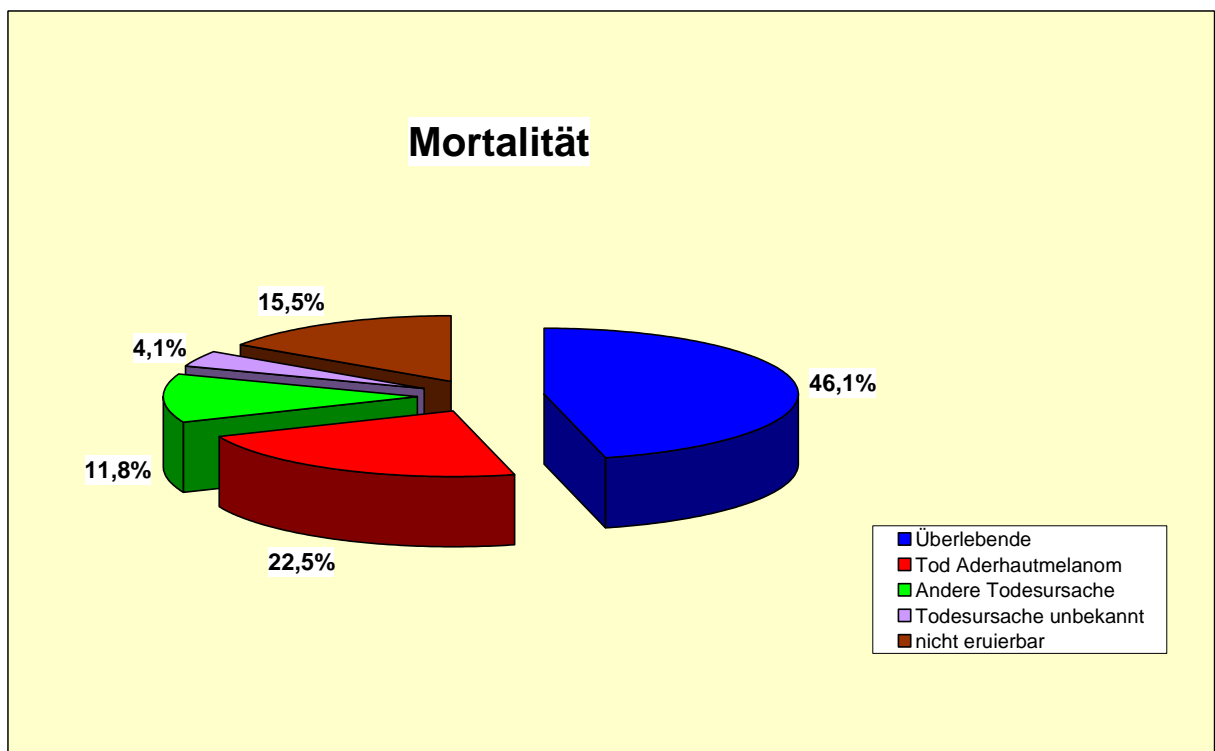


Abbildung 20: Mortalität

Die Todesursache der Verstorbenen (n=104) waren bei 61 Patienten (58,7% aller Verstorbenen) das Aderhautmelanom, von denen 58 Patienten zuvor eine Metastasierung entwickelten; in weiteren 32 Fällen (30,8% aller Verstorbenen) eine andere Erkrankung und bei 11 Patienten (10,5% aller Verstorbenen) lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

Das Durchschnittsalter der verstorbenen Patienten betrug 65,1 Jahre [95%-KI: 39,1-91,1].

Todeseintritt durch Aderhautmelanom

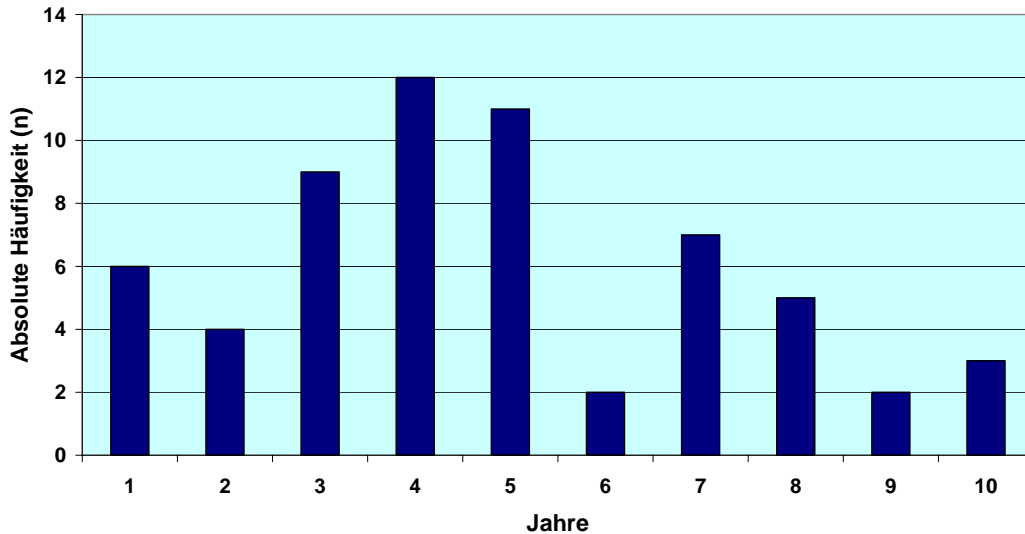


Abbildung 21: Todeseintritt durch Aderhautmelanom

In Abbildung 21 und in Abbildung 22 wurden fortlaufend sowohl krankheitsspezifische Todesfälle als auch andere Todesfälle registriert. Der Verlauf dieser Todesfälle spiegelt ebenfalls die charakteristische Entwicklung dieser Erkrankung wider. Er stellt einen andauernden Prozess dar, der keineswegs 5 Jahre nach Erstdiagnosestellung des Aderhautmelanoms beendet ist, sondern weiter abläuft. So konnten in dieser Untersuchung weitere Todesfälle dokumentiert werden.

Todeseintritt Gesamtpopulation

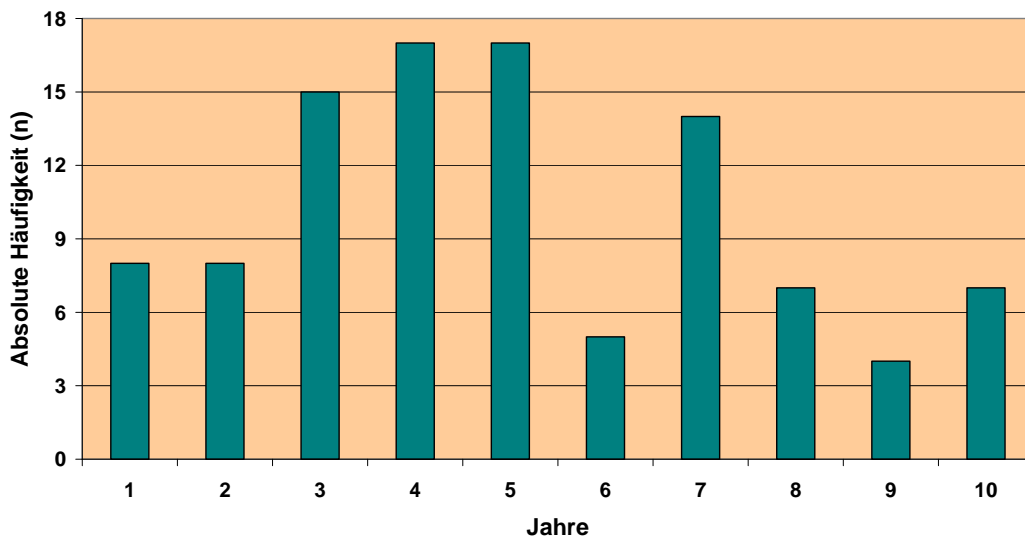


Abbildung 22: Todeseintritt der Gesamtpopulation

4.11 Multivariate Analyse zur Bestimmung der Prognosefaktoren

Mit Hilfe der multivariaten Analyse konnten die unabhängigen Prognosefaktoren zu denen das Alter der Patienten, die Ziliarkörperbeteiligung, das extraokuläre Tumorstadium und der größte Tumordurchmesser gehören, bestätigt werden (siehe Tabelle 4 auf Seite 35). Bezogen auf die Zeit bis zur Metastasierung waren nur die Ziliarkörperbeteiligung und der größte Tumordurchmesser signifikante Prognosefaktoren. Somit bestand für Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung ein um 1,7-fach erhöhtes Risiko der Metastasenentwicklung (Hazard Rate: 1,7; $p=0,054$) und für Patienten mit größten Tumordurchmesser ein um 1,4-fach erhöhtes Risiko der Metastasenentwicklung (Hazard Rate: 1,4; $p=0,051$).

Nicht nur nach Kaplan-Meier, sondern auch in der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorstadium (Ziliarkörperbeteiligung) und Metastasierung.

Des Weiteren konnte mittels Cox-Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen Ziliarkörperbeteiligung, größten Tumordurchmesser, extraokulärem Tumorstadium und Zeit bis zur Progression (Lokalrezidiv oder Metastasierung) ermittelt werden. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung ein um 1,8-fach erhöhtes Risiko (Hazard Rate: 1,8; $p=0,031$) bis zur Progression (Lokalrezidiv oder Metastasierung) aufwiesen. Für Patienten mit extraokulärem Tumorstadium war das Risiko sogar um 2,4-fach erhöht (Hazard Rate: 2,4; $p=0,040$) und für Patienten mit größten Tumordurchmesser um 1,4-fach erhöht (Hazard Rate: 1,4; $p=0,035$).

Durch die multivariate Analyse konnten ebenso die signifikanten Prognosefaktoren, die vor allem das Überleben beeinflussen, bestimmt werden. Dabei fanden sich sowohl das Alter der Patienten als auch die Ziliarkörperbeteiligung als Einflussfaktoren. Demnach besitzen Patienten in höherem Alter ein um 1,2-fach erhöhtes Risiko (Hazard Rate: 1,2; $p=0,014$) und für Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung ein um 2,1-fach erhöhtes Risiko (Hazard Rate: 2,1; $p=0,001$), früher zu versterben.

Ergebnisbeschreibung (Patientenpopulation)

	Zeit bis zur Metastasierung		Zeit bis zur Metastasierung oder bis zum Lokalrezidiv		Überleben	
	Hazard Rate	P-Wert	Hazard Rate	P-Wert	Hazard Rate	P-Wert
Alter bei Erstdiagnose	---	0.97	---	0.55	1.2**	0.014***
Ziliarkörperbeteiligung	1.7	0.054***	1.8	0.031***	2.1	0.001***
Extraokuläres Tumorwachstum	---	0.30	2.4	0.040***	---	0.078
Größter Tumordurchmesser (LTD)	1.4*	0.051***	1.4*	0.035***	---	0.23
Tumorprominenz	---	0.78	---	0.43	---	0.34

- pro Erhöhung von 5 mm, ** pro Jahrzehnt, ***nach vorwärts/rückwärts Auswahl

Tabelle 4: Cox-Regressionsanalyse zur Bestimmung der Prognosefaktoren

5. Diskussion

Das Besondere und Neue dieser Arbeit ist, dass klinisch leicht zu erhebende Parameter bestimmt wurden, zu denen der größte Tumordurchmesser, die Tumorprominenz und die Tumoralage gehörten. In Abhängigkeit dieser Parameter wurden der weitere Erkrankungsverlauf und die Progression des Aderhautmelanoms verfolgt. Im Unterschied zu bisherigen Studien wurde zur Erhebung dieser Parameter keine Biopsie benötigt. Die Untersuchung wurde an einem deutschen Kollektiv vorgenommen, das hauptsächlich mit bulbuserhaltender Therapie behandelt wurde.

In dieser Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen größtem Tumordurchmesser (> 14,0 mm) und der Progression des Tumors herausgearbeitet werden. In der Untersuchung wiesen vor allem Patienten (87 Fälle, 32,1%) mit einem Tumordurchmesser größer 14,0 mm im Vergleich zu den Patienten mit geringerem Tumordurchmesser die meisten Rezidive (9 Patienten, 3,3%), die häufigsten Metastasen (33 Patienten, 12,2%) und Todesfälle (43 Patienten, 15,9%) auf.

Besonders für Patienten mit einem Tumordurchmesser größer 14,0 mm zeigte sich ein signifikant schlechteres 10-Jahre-progressionsfreies Überleben mit 52,1% [95%-KI: 40,1-64,0%]. Ebenso konnte ein ungünstiges Gesamtüberleben für diese Gruppe mit 43,2% [95%-KI: 31,3-55,1%] diagnostiziert werden, im Vergleich zu Patienten mit kleinerem Tumordurchmesser.

Insofern stellt der größte Tumordurchmesser einen entscheidenden Parameter dar, um eine adäquate Therapie beginnen zu können und somit eine eventuell später eintretende Metastasierung zu verhindern.

Oftmals ist es schwierig, detaillierte Informationen in den Datenbanken zu finden. Häufig werden in vielen Untersuchungen nur allgemeine Informationen zum größten Tumordurchmesser, der Lage des Tumors am Auge, das Alter der Patienten während der Primärbehandlung, das Geschlecht der Patienten, Aussagen zur Progression des Tumors (Rezidiventwicklung und Metastasierung) und Überlebenschancen geäußert, ohne Informationen über genaue Tumorgrößen anzugeben [41-47]. Damit gehört diese Untersuchung zu einer der wenigen Ausnahmen, die eine klare Einteilung in definierte Patientengruppen in Abhängigkeit der Tumoreigenschaften (LTD in mm, Tumorprominenz in mm und Tumorlokalisation) durchgeführt hat, um somit Aussagen zur Progression des Tumors zu ermöglichen (Rezidiv, Metastasierung und Todesfälle).

Ein weiterer Aspekt ist die Tatsache, dass sich die Fachwelt noch uneins ist, ab welcher Größe der größte Tumordurchmesser besonders infaust für das Überleben der Patienten ist. So gibt es diesbezüglich zahlreiche Angaben, die stark variieren, und zwar von 10 mm bis 16 mm [48, 49, 50].

In einer Untersuchung von Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM und Mitarbeiter wurden bestimmte Tumoreigenschaften (zu denen der größte Tumordurchmesser (> 15,0 mm), die Ziliarkörperbeteiligung und das Alter der Patienten während der Primärbehandlung (älter 59 Jahre)) analysiert und mit einem ungünstigen Überleben in Verbindung gebracht [43]. Allerdings gab es keine genaueren Aussagen bezüglich der Einteilung der Gruppen von Patienten und der daraus sich zu entwickelnden Progression. Somit konnte in der Untersuchung keine Aussage zu Patienten mit geringeren Tumordurchmesser oder anderen Tumorlokalisationen getroffen werden. Hinzu kommt, dass viele Untersuchungen, die einen längeren Beobachtungszeitraum berücksichtigen, schon etwas älter sind und zurzeit nicht viele aktuelle Studien vorliegen.

Eine weitere retrospektive Langzeituntersuchung von 1943 bis 1997 aus Dänemark zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen metastasiertem Aderhautmelanom (bevorzugt ins ZNS) in Abhängigkeit des größten Tumordurchmessers von 12 mm und des daraus resultierenden Gesamtüberleben. Es zeigte sich, dass diese Patienten innerhalb weniger Monate verstarben. Im Vergleich zu meiner Arbeit wies jene Studie eine geringere Fallzahl metastasierter Patienten auf (27 Patienten versus 69 Patienten); dies lag unter anderem an der Lokalisation der Metastasen [51].

Ein weiterer Fokus dieser Arbeit lag auf der Tumorprominenz. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen Tumorprominenz größer 7,0 mm und Progression des Tumors dokumentiert werden. Dabei entwickelten vor allem Patienten (92 Fälle, 34,0%) mit einer Tumorprominenz größer 7,0 mm im Vergleich zu Patienten mit geringerer Tumorprominenz die meisten Rezidive (11 Patienten, 4,1%), die häufigsten Metastasen (32 Patienten, 11,8%) und Todesfälle (39 Fälle, 14,4%).

Für Patienten mit einer Tumorprominenz größer 7,0 mm zeigte sich ein signifikant schlechteres 10-Jahre-progressionsfreies Überleben mit 53,9% [95%-KI: 42,1-65,7%]. Allerdings konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 120 Monaten [95%-KI: 26,6-213,4] zwischen Tumorprominenz und Gesamtüberlebenschance für diese Patienten erbracht

werden. Dennoch zeigte sich ein schlechteres Überleben für Patienten mit steigender Tumorprominenz (größer 7,0 mm).

Gleichwohl hat die Tumorprominenz eine eingeschränkte Aussagekraft im Vergleich zum größten Tumordurchmesser, bedingt durch ihre subjektive Erhebung, da es bis jetzt noch keine objektiven Routineuntersuchungen zur Erfassung der Tumorprominenz gibt. In der Fachliteratur gibt es daher nur eingeschränkt Aussagen zur Tumorprominenz.

Ein weiterer Aspekt dieser Untersuchung beschäftigte sich mit der Wachstumsverteilung des Aderhautmelanoms. In Bezug auf die Ziliarkörperbeteiligung wiesen 65 Patienten (24,0%) diese Tumorlokalisation auf. Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung zeigten eine signifikant schlechtere Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten mit anteriorer oder posteriorer Tumorumlage. Von diesen Patienten entwickelten 9 Patienten (3,3%) Rezidive, 22 Patienten (8,2%) Metastasen und 35 Patienten (12,9%) starben.

Für Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung zeigte sich ein deutlich schlechteres 10-Jahresprogressionsfreies Überleben mit 56,3% [95%-KI: 42,3-70,2%]. Ebenfalls konnte ein ungünstigeres Gesamtüberleben für diese Gruppe mit 42,3% [95%-KI: 28,9-55,7%] diagnostiziert werden im Vergleich zu Patienten mit anderen Tumorumlagen.

Ergebnis dieser Untersuchung war ferner, dass sowohl eine Ziliarkörperbeteiligung als auch das extraokuläre Tumorstadium wichtige Prognosefaktoren darstellen. Es wiesen nur 27% der Patienten mit Aderhautmelanom diese Tumorcharakteristik auf. Der Großteil der Studienpopulation (206 Patienten, 76%), zeigte entweder eine anteriore oder posteriore Tumorumlage ohne Ziliarkörperbeteiligung. Von dieser Gruppe (n = 206) entwickelten immerhin 23% der Patienten Metastasen.

Auch in der Veröffentlichung von Li W, Gragoudas ES, Egan KM konnte nachgewiesen werden, dass die Ziliarkörperbeteiligung mit einer erhöhten metastasierten Sterblichkeit in Verbindung steht. Vor allem konnte gezeigt werden, dass die Ziliarkörperbeteiligung in Zusammenhang mit Tumorpigmentation, Tumorprominenz und extraokulärem Wachstum steht [52].

In einer amerikanischen Untersuchung von Kroll S, Char DH, Quivey J und Mitarbeiter wurden ein 5- und ein 10-Jahres-Follow-up angelegt. Zu diesem Zweck wurden zwei Gruppen von Patienten konzipiert, welche dann miteinander verglichen wurden. Die eine Gruppe beinhaltete Patienten mit melanomspezifischen Risikofaktoren (wie zum Beispiel das höhere Lebensalter, die Ziliarkörperbeteiligung und der größte

Tumordurchmesser), die andere Gruppe enthielt Patienten mit nicht-melanomspezifischen Risikofaktoren (wie zum Beispiel das höhere Lebensalter und der Gesundheitszustand des Patienten). Es zeigte sich, dass die Mortalität in der Gruppe der Patienten ohne melanomspezifische Risikofaktoren vergleichbar mit der Normalbevölkerung war, wohingegen die Sterblichkeitsrate in der Gruppe mit melanomspezifischen Risikofaktoren deutlich über der Normalbevölkerung lag [53].

Ein weiterer unabhängiger Prognosefaktor dieser Untersuchung stellte das extraokuläre Tumorwachstum dar. Von der gesamten Studienpopulation entwickelten nur 10 Patienten (3,7%) ein extraokuläres Tumorwachstum. Davon entwickelten 3 Patienten (1,1%) ein Rezidiv und weitere 6 Patienten (2,2%) Metastasen. 7 dieser Patienten (2,6%) verstarben an der Todesursache Aderhautmelanom.

Für Patienten mit extraokulärem Tumorwachstum konnte ein signifikant schlechteres 10-Jahre-progressionsfreies Überleben mit 25,0% [95%-KI: >0-54,6%] aufgedeckt werden. Ebenso konnte ein ungünstiges Gesamtüberleben dieser Kohorte von 20,0% [95%-KI: 0-52,2%] beschrieben werden.

Wenngleich in dieser Arbeit der Anteil der Patienten mit extraokulärem Tumorwachstum klein war, so konnte dennoch bestätigt werden, dass ein extraokuläres Tumorwachstum mit einer infausten Prognose einhergeht.

In einigen Publikationen wurde auf die Bedeutung des extraokulären Tumorwachstums eingegangen. Eine Untersuchung von Coupland SE, Campbell I, Damato B. bestätigte den Zusammenhang zwischen extraokulärem Wachstum und der damit einhergehenden erhöhten Mortalität. Allerdings wurde darauf hingewiesen, dass die Tumoreigenschaft extraokuläres Tumorwachstum eine schwächere Aussagekraft besitzt, im Vergleich zum größten Tumordurchmesser, Tumore vom epitheloiden Zelltyp oder erhöhter Mitoserate [54].

Die hier durchgeführte Studie bestimmte klinische Prognoseparameter, die leicht ohne histologische Untersuchung des Tumors gewonnen werden konnten. Die Diagnose des malignen Aderhautmelanoms wurde rein klinisch ohne Probenbiopsie gestellt.

In anderen Arbeitsgruppen wurden bereits weitere histologische und zytogenetische Prognosefaktoren identifiziert. Um diese zytogenetischen Prognosefaktoren bestimmen zu können, wurde eine invasive Biopsie-Entnahme durchgeführt, was wiederum ein zusätzliches Risiko für die Patienten darstellt. Zu diesen Prognosefaktoren gehören unter anderem der Tumorzelltyp aus Epitheloidzellen, ein diffuses Tumorwachstum, eine hohe mitotische Aktivität, das Vorhandensein vermehrter Gefäßnetzwerke, Tumor

infiltrierende Lymphozyten und ein erhöhter DNA-Index, um nur einige zu nennen. Von diesen Eigenschaften ist jetzt schon bekannt, dass sie das Überleben der Patienten mit Aderhautmelanom mit beeinflussen [55, 56].

Ein weiterer prognostischer Faktor beschreibt bestimmte Gefäßmuster, die so genannten „vascular patterns“. Hinsichtlich des Aderhautmelanoms konnten einige Arbeitsgruppen zeigen, dass die Metastasierung eines uvealen Melanoms hochsignifikant an bestimmte „vascular patterns“ im Tumor verknüpft ist [40, 57].

Infolge der geringen, nicht signifikanten Fallzahlen von Patienten in dieser Arbeit mit epitheloiden Zelltyp konnte diesbezüglich keine Aussage getroffen werden.

Neue Forschungsergebnisse zeigen ebenso einen Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen im Primärtumor und eintretender Metastasierung. Zu diesen genetischen Veränderungen gehört der Verlust des Chromosoms 3 (Monosomie) sowie weitere chromosomale Aberrationen [58, 59]. Bei Patienten mit einer Monosomie 3 konnte eine Down-Regulation des Tumorsuppressorproteins p53 aufgedeckt werden, was zu einer sehr aggressiven Form des Aderhautmelanoms führt und mit einem signifikanten Auftreten von Fernmetastasen verbunden ist [59, 60].

Ebenso konnten vermehrt Aderhautmelanome bei Patienten mit dysplastischen Nävuszellnävus-Syndrom gefunden werden. Dabei wird eine Mutation des auf Chromosom 9p liegenden CDKN2- Gens vermutet [61].

Durch zahlreiche molekulare Untersuchungen konnten weitere zytogenetische Risikofaktoren identifiziert werden. Dazu zählen unter anderem der Nachweis einer Cyclin D1, MDM2, c-myc (MYC) und wie bereits erwähnt das Tumorsuppressorproteins p53 [62-64].

Allerdings können diese zytogenetischen Risikofaktoren wie bereits erwähnt nur durch eine Tumorbiopsie bestimmt werden. Solch ein invasives Verfahren wird jedoch nicht in der Routineuntersuchung bevorzugt und kann deswegen für die Primärtherapie nicht routinemäßig herangezogen werden. Deswegen ist es so wichtig, mit Hilfe unabhängiger Prognosefaktoren, zu denen der größte Tumordurchmesser (LTD), die Tumorprominenz und die Tumorlokalisation für das uveale Melanom gehören, ein Hochrisikokollektiv zu bestimmen.

Ziel dieser Arbeit war die Identifizierung wichtiger klinischer Prognosefaktoren für das Aderhautmelanom, um ein klinisch definiertes Risikokollektiv zu bestimmen, das sich für die Entwicklung adjuvanter Therapiestrategien eignet. Mit Hilfe dieser adjuvanter

Therapien soll eine Reduktion des Metastasierungsrisikos und somit eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden.

Es zeigte sich, dass trotz erfolgreicher lokaler Primärtherapie des Aderhautmelanoms nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 120 Monaten [95%-KI: 26,6-213,4] bei 25,5% der Patienten eine Metastasierung auftrat.

Für das metastasierte Aderhautmelanom stehen im Vergleich zu vielen anderen Tumorerkrankungen bis heute noch keine etablierten einheitlichen Therapiestandards zur Verfügung, weshalb in der Forschung zurzeit unterschiedliche Behandlungskonzepte untersucht werden. Zu den neuen Therapieansätzen des Aderhautmelanoms mit Organmetastasierung gehören unter anderem die Vakzinierung mit Peptidantigenen, wie auch die systemische und die lokoregionäre Chemotherapie [65-68].

In vielen Studien wurde festgestellt, dass das uveale Melanom überwiegend am hinteren Augenpol und meist einseitig vorliegt [69, 70]. Im Unterschied zu anderen Untersuchungen zeigt sich in dieser Arbeit jedoch vorwiegend ein anteriores Wachstum. Denn bei 96 Patienten (35,4%) mit anteriorer Tumorumlage und bei 65 Patienten (24,0%) mit Ziliarkörperbeteiligung konnte primär ein vorderes Tumorstadium nachgewiesen werden.

In dieser Untersuchung des 10-Jahres-Follow-up zeigte sich eine eindeutige Altersverteilung für Patienten mit Aderhautmelanom. Das Erkrankungsrisiko dieser Patienten stieg mit zunehmendem Alter an und erreichte ein Maximum zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr.

In einer retrospektiven Langzeituntersuchung der Universitätsklinik von Barcelona, die ebenso einen Zeitraum von 10 Jahren abdeckte, von Graell X, Caminal JM, Masuet C und Mitarbeiter wurden 303 Patienten zum Aderhautmelanom betrachtet. Dabei wurden insbesondere die Altersverteilung, das Geschlecht, die Tumorgöße und das Überleben untersucht. Ähnlich meiner Analyse konnte übereinstimmend eine Verschlechterung des Überlebens mit zunehmendem Alter bestätigt werden. Im Gegensatz zu meiner Arbeit wurde in der Publikation von Graell X, Caminal JM, Masuet C und Mitarbeiter zwei Gruppen angelegt, wobei die eine Gruppe von Patienten < 50 Jahre und die andere Gruppe von Patienten > 50 Jahre war. Es zeigte sich in Abhängigkeit des Alters vor allem für Patienten älter 50 Jahre eine Verschlechterung der 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten, die jünger waren. Auch das Geschlecht der Patienten konnte als Einflussgröße des Überlebens nachgewiesen werden. Vor allem für das männliche Geschlecht zeigte sich ein besseres Überleben im

Vergleich zum weiblichen Geschlecht [71]. In meiner Untersuchung fand sich hingegen eine annähernd ausgeglichene Geschlechtsverteilung mit einer leichten Präferenz für das weibliche Geschlecht mit 51,7%. Dabei stellte die Geschlechtsverteilung in dieser Untersuchung keinen signifikanten Einflussfaktor des Aderhautmelanoms dar.

Auch in anderen Veröffentlichungen konnten die Einflussfaktoren für das Aderhautmelanom zu denen die Altersabhängigkeit der Patienten als auch die Geschlechtverteilung angehören, bestätigt werden [41, 43, 72].

Diese wissenschaftliche Arbeit belegt, dass vor allem der größte Tumordurchmesser (größer als 14,0 mm), die Tumorage (besonders, wenn mit Ziliarkörperbeteiligung) und das Tumorstadium (vor allem das bulbusüberschreitende Tumorstadium) mit einer erhöhten Metastasierung und Mortalität einhergeht.

In einer Studie von McLean IW, Ainsbinder DJ, Gamel JW, McCurdy JB konnten ebenso wie in meiner Untersuchung mittels Kaplan-Meier-Analyse und univariater Cox-Regressionsanalyse diese Tumorcharakteristika bestätigt werden. Jedoch zeigte die multivariate Cox-Regressionsanalyse im Vergleich zu dieser Arbeit für die Ziliarkörperbeteiligung keine Signifikanz. Lediglich konnte ein Zusammenhang zwischen Ziliarkörperbeteiligung und erhöhter Mortalität nachgewiesen werden. Dies wurde damit begründet, dass Aderhautmelanome mit Ziliarkörperbeteiligung vor allem durch größere Tumore mit erhöhtem malignem Zellanteil charakterisiert sind [73].

Das Aderhautmelanom stellt einen relativ selten anzutreffenden Tumor dar. Demzufolge gibt es bisher auch nur wenige Langzeituntersuchungen, die sich mit dieser Krankheit beschäftigt haben. Somit trägt diese retrospektive Untersuchung, die einen Zeitraum von 10 Jahren abdeckt, zum Erkenntnisstand bezüglich des langfristigen Überlebens der Patienten mit Aderhautmelanom bei.

Die Analyse des gleichen Patientenkollektivs ermöglichte, signifikante Ergebnisse des 5-Jahres-Follow-ups von Herrn Dr. med. D. Mutlu mit meinen Ergebnissen zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurden wichtige Ergebnisse aus der Veröffentlichung „Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma“ von Dr. med. A. H. Schmittl, Dr. med. N. E. Bechrakis, Dr. med. P. Martus, et al. basierend, auf den Kerndaten dieser Untersuchung, entnommen [40].

Für diese Untersuchung wurde eine eigene Größeneinteilung der Risikofaktoren sowohl für den größten Tumordurchmesser (LTD) als auch für die Tumorprominenz vorgenommen. Demzufolge war es für den Vergleich schwierig, die international anerkannte

TNM-Klassifikation der UICC (International Union Against Cancer) und Stadieneinteilung der AJCC (American Joint Committee on Cancer 2004) in 4 Stadien heranzuziehen. Zwischen beiden Studien lag ein zeitlicher Abstand von 60 Monaten.

Nach dem 5-Jahres-Follow-up (1999/2000) waren 59 Patienten (21,8%) der gesamten Studienpopulation verstorben, während 2004/2005 bereits 104 Patienten (38,4%) verstorben waren, also fast doppelt so viele.

Ebenso konnte eine Zunahme der verstorbenen Patienten mit nachgewiesener Metastasierung festgestellt werden: von 37 Patienten (13,7%, 1999/2000) auf 63 Patienten (23,2%, 2004/2005). Im zeitlichen Verlauf entwickelten 26 Patienten zusätzlich Metastasen (1999/2000: 43 Patienten, 2004/2005: 69 Patienten).

Ebenfalls verschlechterte sich die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier auf 65,2% [95%-KI: 58,5-71,8%, 2004/2005] von zuvor 79,0% [95%-KI: 73,5-84,5%]. Ähnliches konnte für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier nachgewiesen werden, von 74,6% [95%-KI: 68,8-80,4%] (1999/2000) auf 57,5% [95%-KI: 50,9-64,1%] (2004/2005).

Im Vergleich zur Voruntersuchung bestätigte diese Arbeit, dass die klinischen Prognosefaktoren, wie der größte Tumordurchmesser, die Ziliarkörperbeteiligung und das extraokuläre Tumorstadium auch für das Gesamtüberleben der Patienten mit Aderhautmelanom gelten.

Dementsprechend zeigte sich eine Verschlechterung für Patienten, deren größter Tumordurchmesser größer 14,0 mm war. Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für Patienten mit einem Tumordurchmesser größer 14,0 mm sank von 67,6% [95%-KI: 56,6-78,6%, 1999/2000] auf 52,1% [95%-KI: 40,1-64,0%, 2004/2005]. Ebenso zeigte sich eine Verschlechterung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier um 24,3% von zuvor 67,5% [95%-KI: 56,1-78,9%] in den Jahren 1999/2000 auf 43,2% [95%-KI: 31,3-55,1%]. Ähnliches konnte für Patienten, deren Tumordurchmesser kleiner 14,0 mm war, festgestellt werden.

Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung sank von 61,4% [95%-KI: 48,0-74,8%, 1999/2000] auf 56,3% [95%-KI: 42,3-70,2%, 2004/2005], für Patienten ohne Ziliarkörperbeteiligung mit anteriorer Tumorstadiumlage von 89,8% [95%-KI: 83,4-95,2%, 1999/2000] auf 65,8% [95%-KI: 54,7-77,0%, 2004/2005] und für Patienten mit der posterioren Tumorstadiumlage von 79,0% [95%-KI: 70,2-87,8%, 1999/2000] auf 70,6% [95%-KI: 60,7-80,6%, 2004/2005].

Gleichermaßen konnte eine Verschlechterung für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Tumorage nachgewiesen werden. Somit ergab sich für Patienten mit Ziliarkörperbeteiligung eine Verschlechterung um 16,6% auf 42,3% [95%-KI: 28,9-55,7%, 2004/2005] von zuvor 58,9% [95%-KI: 45,5-72,3%, 1999/2000]. In gleicher Weise verhielt es sich bei den Patienten ohne Ziliarkörperbeteiligung mit anteriorer Tumorage von 82,0% [95%-KI: 73,6-90,4%, 1999/2000] auf 58,2% [95%-KI: 47,0-69,4%, 2004/2005]. Bei den Patienten mit posteriorer Tumorage sank die Überlebenswahrscheinlichkeit von 76,9% [95%-KI: 67,9-85,9%, 1999/2000] auf 66,3% [95%-KI: 56,4-76,2%, 2004/2005].

Im Ergebnis wurde für alle drei Tumorlokalisationen eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens diagnostiziert.

Zusätzlich konnte für Patienten mit extraokulärem Tumorwachstum eine Verkürzung der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgezeigt werden. Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten sankt von 28% [95%-KI: > 0-60%, 1999/2000] auf 25,0% [95%-KI: > 0-54,6%, 2004/2005]. Ferner nahm die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten ohne extraokuläres Tumorwachstum im gleichen Zeitraum von 80,6% [95%-KI: 75,2-86,0%, 1999/2000] auf 66,9% [95%-KI: 60,1-73,6%, 2004/2005] ab. Darüber hinaus fiel die gesamte Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit extraokulärem Tumorwachstum von 50% [95%-KI: 12,8-87,2%, 1999/2000] auf nunmehr 20% [95%-KI: > 0-52,2%, 2004/2005]. Ebenso verschlechterte sich die gesamte Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne extraokuläres Tumorwachstum von 83,3% [95%-KI: 78,1-88,5%, 1999/2000] auf 58,9% [95%-KI: 52,2-65,6%, 2004/2005]. Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits in einem Abstract veröffentlicht [75].

In einer retrospektiven Untersuchung von Rouberol F, Roy P, Kodjikian L und Mitarbeiter wurde ebenso ein 5- und 10-Jahres-Follow-up von Patienten mit Aderhautmelanom nach erfolgter Brachytherapie angelegt. In dieser Untersuchung zeigte sich eine deutliche Verschlechterung der Verlaufsdaten, so sank die Überlebenswahrscheinlichkeit von zuvor 82% auf nunmehr 71% und die lokale Rezidivrate stieg von 21,7% auf 24,3%. Es konnte ein Zusammenhang zwischen Alter der Patienten mit Aderhautmelanom, größtem Tumordurchmesser und Gesamtüberleben festgestellt werden. Auch in dieser Arbeit zeigte sich, dass vor allem der größte Tumordurchmesser und die Ruptur der Bruch'schen Membran verantwortlich für eine zunehmende Progression (Lokalrezidiv und Metastasierung) sind [74]. Im Vergleich zu dieser Untersuchung wurden jedoch keine konkreten Aussagen zur

Tumorgröße, Tumorprominenz, Tumorlokalisation und extraokulären Tumorwachstum geäußert.

In einer anderen Studie von Kodjikan L, Roy P, Rouverol F und Mitarbeiter, die allerdings nur einen Zeitraum von 5 Jahren untersuchten, zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Im 5-Jahres-Follow-up betrug die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit 75,6% (in meiner Population betrug die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit 79,0%) und die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit 78,1% (in meinem Patientenkollektiv betrug die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit 74,6%). Im Vergleich zu dieser Untersuchung wurde jedoch in jener Arbeit keine weiterführende Beobachtung angeschlossen, womit ein Vergleich zum 10-Jahres-Follow-up nicht möglich war. Dennoch konnte in der Untersuchung ebenso ein Zusammenhang zwischen LTD, Ziliarkörperbeteiligung und Progression (Metastasierung) erbracht werden [50].

Fazit: es konnte mit dieser wissenschaftlichen Arbeit vergleichend herausgearbeitet werden, dass vor allem für Patienten mit Aderhautmelanom, die einen der genannten klinischen Risikofaktoren aufwiesen, sich in Abhängigkeit des zeitlichen Verlaufs eine deutliche Verschlechterung des Gesamtüberlebens ergab.

6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit zum Aderhautmelanom war, die bereits durch das 5-Jahres-Follow-up gesicherten Prognosefaktoren für eine Metastasierung in einer Langzeituntersuchung von 10 Jahren sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben zu analysieren.

Die Studienpopulation von 271 Patienten mit Aderhautmelanom erhielt im Zeitraum von 1994 bis 1995 die Primärtherapie in der Augenklinik der Medizinischen Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin.

Mittels standardisierten Anamnesebögen wurde retrospektiv der Verlauf der Erkrankung dokumentiert. Zu diesem Zweck wurden die Haus- und Augenärzte der Patienten angeschrieben, telefonisch oder per Fax konsultiert. Auf dieser Grundlage konnten die klinischen Prognosefaktoren der Patienten untersucht werden.

Vor allem Patienten mit einem Tumordurchmesser größer 14,0 mm, einer Tumorprominenz größer 7,0 mm, einem Ziliarkörperbefall und einem extraokulärem

Tumorwachstum entwickelten die meisten Rezidive, die häufigsten Metastasen und Todesfälle.

Patienten mit diesen Risikofaktoren erwartete ein signifikant schlechteres Überleben, was sowohl in der Progressionsanalyse nach Kaplan-Meier als auch in der Cox-Regressionsanalyse zum Ausdruck kam.

Aufgrund der häufig erfolgreichen Primärtherapie am Auge betrug die Rezidivrate 7,4 %. In dieser Untersuchung zeigten Patienten mit Aderhautmelanom im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 120 Monaten [95%-KI: 26,6-213,4] kontinuierlich Metastasen. Rund ein Viertel der Patienten der gesamten Studienpopulation entwickelten Metastasen, was eine ungünstige Prognose zufolge hatte, denn 91,3% dieser Patienten verstarben daran.

Diese leicht zu erhebenden Risikofaktoren konnten im Unterschied zu bisherigen Studien ohne Biopsie erhoben werden. Mit Hilfe dieser Prognosefaktoren wurden Aussagen über den weiteren Erkrankungsverlauf und die Progression des Aderhautmelanoms getroffen. Damit konnte gezeigt werden, dass die erhobenen Prognosefaktoren auch Gültigkeit für das Gesamtüberleben besitzen.

Zukünftig können die klinischen Prognosefaktoren für das Aderhautmelanom genutzt werden, um damit ein Hochrisikokollektiv zu definieren, das sich für die Entwicklung adjuvanter Therapiestrategien eignet, um eine Reduktion des Metastasierungsrisikos und somit eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zu erreichen.

7. Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Burr JM, Mitry E, Racket B, Coleman MP. Survival from uveal melanoma in England and Wales 1986 to 2001. *Ophthalmic Epidemiology* 2007; 14 (1): 3-8.
2. Augustin AJ. *Augenheilkunde*. 2. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2001: 446-449.
3. Kanski JJ. *Klinische Ophthalmologie Lehrbuch und Atlas*. 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag München 2004: 323-327.
4. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Survey of Ophthalmology* 1988; 32 (4): 239-51.
5. Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel KH, Bornfeld N, Sauerwein W, Stang A. Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalmology* 2009; 116 (2): 340-8.
6. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of Uveal Melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007; 114 (12): 2309-15.
7. Singh AD, Shields CL, Shields JA, Sato T. Uveal melanoma in young patients. *Archives of Ophthalmology* 2000; 118 (7): 918-23.
8. Faraj H, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, et al. Cavitary choroidal melanoma in a child. *Journal français d'ophtalmologie* 2006; 29 (5): 559-63.
9. Pogrzebielski A, Orłowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B. Uveal melanoma in young patients. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2006; 244 (12): 1646-9.
10. Aderhautmelanom. München. Augenklinik der Universität München, 2008. (Erscheinungsjahr 2008 auf http://augenkl.klinikum.uni-muenchen.de/joomla/index.php?option=com_content&task=view&id=123.)
11. Bhourri L, Lumbroso L, Levy C, et al. Bilateral uveal melanomas. Five case reports. *Journal français d'ophtalmologie* 2003; 26 (2): 149-53.
12. Sturm V, Richard G. The prevalence of bilateral malignant uveal melanoma. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2007; 224 (10): 770-4.
13. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Archives of Ophthalmology* 2006; 124 (1): 54-60.

14. Stang A, Ahrens W, Anastassiou G, Jöckel KH. Phenotypical characteristics, lifestyle, social class and uveal melanoma. *Ophthalmic Epidemiology* 2003; 10 (5): 293-302.
15. Smith JH, Padnick-Silver L, Newlin A, Rhodes K, Rubinstein WS. Genetic study of familial uveal melanoma: association of uveal and cutaneous melanoma with cutaneous and ocular nevi. *Ophthalmology* 2007; 114 (4): 774-9.
16. Desbordes JM, Hamard H. Nevus of Ota. Apropos of a bilateral case. *Journal français d'ophtalmologie* 1983; 6 (8-9): 715-8.
17. Lang GK. *Augenheilkunde Verstehen-Lernen-Anwenden*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2004: 118.
18. Gonder JR, Shields JA, Shakin JL, Albert DM. Bilateral ocular melanocytosis with malignant melanoma of the choroid. *The British Journal of Ophthalmology* 1981; 65 (12): 843-5.
19. Mc Carthy JM, Rootman J, Horsman D, White VA. Conjunctival and uveal melanoma in the dysplastic nevus syndrome. *Survey of Ophthalmology* 1993; 37 (5): 377-86.
20. Tóth-Molnár E, Hammer H, Oláh J. Cutaneous dysplastic naevi in uveal melanoma patients: markers for prognosis? *Melanoma Research* 2000; 10 (1): 36-9.
21. Sterry W, Praus R, H. Audring et al. *Checkliste Dermatologie*. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005: 387-9.
22. Kroll P, Busse H, Bergmann M. Choroid ganglioneuroma in childhood. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1992; 201 (3): 185-7.
23. Anastassiou G, Tschentscher F, Zeschnigk M. Prognostisch relevanter Marker bei malignem Melanom der Uvea. *Der Ophthalmologe* 2002; 99 (5): 327-332.
24. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Archives of Ophthalmology* 1983; 101 (12): 1894-9.
25. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2004; 32 (6): 639-47.
26. Gambrelle J, Kodjikian L, Rouberol F, et al. Ciliary body melanomas. Survival and prognostic aspects after brachytherapy or proton therapy. *Journal français d'ophtalmologie* 2004; 27(1): 40-7.

27. Al-Jamal RT, Kivelä T. KI-67 immunopositivity in choroidal and ciliary body melanoma with respect to nucleolar diameter and other prognostic factors. *Current Eye Research* 2006; 31 (1): 57-67.
28. Mooy CM, De Jong PT. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review. *Survey of Ophthalmology* 1996; 41 (3): 215-28.
29. Worley LA, Onken MD, Person E., et al. Transcriptomic versus chromosomal prognostic markers and clinical outcome in uveal melanoma. *Clinical Cancer Research* 2007; 13 (5): 1466-71.
30. Kilic E, van Gils W, Lodder E, et al. Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; 47 (9): 3703-7.
31. Callejo SA, Anteckä E, Blanco PL, Edelstein C, Burnier MN. Identification of circulating malignant cells and its correlation with prognostic factors and treatment in uveal melanoma. A prospective longitudinal study. *Eye* 2007; 21(6): 752-9.
32. Die Bulbuserhaltende Therapie des Aderhautmelanoms. Essen. Medizinische Fakultät der Universität Essen 2002. (Erscheinungsjahr 2002 auf <http://duepublico.uni-duisburg-essen.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-11884/Promotionsarbeit%20v.%20T.Tiburtius.doc>.)
33. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Köln 2007: 92.
34. Schüler AO, Bornfeld N. Current therapy aspects of intraocular tumors. *Der Ophthalmologe* 2000; 97 (3): 207-22.
35. Nag S, Quivey JM, Earle JD, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2003; 56 (2): 544-55.
36. Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E. Long-term follow-up of Ru-106/ Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2000; 238 (2): 129-37.
37. Oosterhuis JA, Journée-de Korver HG, Keunen JE. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Archives of ophthalmology* 1998, 116 (2): 157-62.
38. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zöller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2002; 109 (10): 1855-61.

39. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2003; 55 (4): 867-80.
40. Schmittel A, Bechrakis NE, Martus P, et al. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *European Journal of Cancer* 2004; 40 (16): 2389-2395.
41. Bornfeld N, Anastassiou G, Fitzek M, et al. Perspektiven der Ophthalmoonkologie. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101 (38): 2531-2534.
42. Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2004; 82 (5): 517-25.
43. Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM, et al. Prognostic factors for metastasis following proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology* 1986; 93 (5): 675-80.
44. Shamma HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Archives of ophthalmology* 1977; 95 (1): 63-9.
45. Polivogians L, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. C. Comparison of transillumination and histologic slide measurements of tumor diameter in uveal melanoma. *Ophthalmology* 1988; 95 (11): 1576-82.
46. Damato B, Eleuteri A, Fisher AC, Coupland SE, Taktak AF. Artificial neural networks estimating survival probability after treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2008;115(9): 1598-607.
47. Glynn RJ, Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Hart LJ. Evaluation of tumor regression and other prognostic factors for early and late metastasis after proton irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989; 96(10):1566-73.
48. Sato T, Babazono A, Shields JA, Shields CL, De Potter P, Mastrangelo MJ. Time to systemic metastases in patients with posterior uveal melanoma. *Cancer investigation* 1997; 15(2): 98-105.
49. Gambrelle J, Kodjikian L, Rouberol F, et al. Ciliary body melanomas. Survival and prognostic aspects after brachytherapy or proton therapy. *Journal francais d'ophtalmologie* 2004;27(1): 40-7.
50. Kodjikian L, Roy P, Rouberol F, et al. Survival after proton-beam irradiation of uveal melanomas. *American journal of ophthalmology* 2004;137(6): 1002-10.

51. Holfort SK, Lindegaard J, Isager P, Prause JU, Heegaard S. CNS metastasis from malignant uveal melanoma: a clinical and histopathological characterisation. *The British journal of Ophthalmology* 2009; 93 (5): 641-4.
52. Li W, Gragoudas ES, Egan KM. Metastatic melanoma death rates by anatomic site after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Archives of ophthalmology* 2000;118(8): 1066-70.
53. Kroll S, Char DH, Quivey J, Castro J. A comparison of cause-specific melanoma mortality and all-cause mortality in survival analyses after radiation treatment for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1998;105(11): 2035-45.
54. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology* 2008; 115(10): 1778-85.
55. Augsburger JJ, Correa ZM, Trichopoulos N. An alternative hypothesis for observed mortality rates due to metastasis after treatment of choroidal melanomas of different sizes. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2007; 105: 54-59.
56. Coleman K, Baak JP, Van Diest P, Mullaney J, Farrell M, Fenton M. Prognostic factors following enucleation of 111 uveal melanomas. *The British Journal of Ophthalmology* 1993; 77 (11): 688-92.
57. Sahin A, Kiratli H, Soylemezoglu F, Tezel GG, Bilgic S, Saracbası O. Expression of vascular endothelial growth factor-A, matrix metalloproteinase-9, and extravascular matrix patterns and their correlations with clinicopathologic parameters in posterior uveal melanomas. *Japanese journal of Ophthalmology* 2007; 51 (5): 325-31.
58. Mensink HW, Kilic E, Vaarwater J, Douben H, Paridaens D, de Klein A. Molecular cytogenetic analysis of archival uveal melanoma with known clinical outcome. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2008; 181 (2): 108-11.
59. Paraoan L, Gray D, Hiscott P, Ebrahimi B, Damato B, Grierson I. Expression of p53-induced apoptosis effector PERP in primary uveal melanomas: downregulation is associated with aggressive type. *Experimental Eye Research* 2006; 83 (4): 911-9.
60. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. *Expert review of anticancer therapy* 2006; 6(4): 493-506.

61. Singh AD, Wang MX, Donoso LA, Shields CL, De Potter P, Shields JA. Genetic aspects of uveal melanoma: a brief review. *Seminars in oncology* 1996; 23 (6): 768-72.
62. Coupland SE, Anastassiou G, Stang A, et al. The prognostic value of cyclin D1, p53, and MDM2 protein expression in uveal melanoma. *The Journal of pathology* 2000; 191 (2): 120- 6.
63. Glatz-Krieger K, Pache M, Tapia C, et al. Anatomic site-specific patterns of gene copy number gains in skin, mucosal, and uveal melanomas detected by fluorescence in situ hybridization. *Virchows Archiv* 2006; 449 (3): 328-33.
64. Pardo M, Pineiro A, de la Fuente M, et al. Abnormal cell cycle regulation in primary human uveal melanoma cultures. *Journal of cellular biochemistry* 2004; 93 (4): 708-20.
65. Schmittel A, Schmidt-Hieber M, Martus P, et al. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Annals of oncology* 2006; 17 (12): 1826-9.
66. Valmori D, Dutoit V, Ayyoub M, et al. Simultaneous CD8+ T cell responses to multiple tumor antigen epitopes in a multipeptide melanoma vaccine. *Cancer Immunity* 2003; 3: 15.
67. Atzpodien J, Terfloth K, Fluck M, Reitz M. Cisplatin, gemcitabine and treosulfan is effective in chemotherapy- pretreated relapsed stage IV uveal melanoma patients. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 2008; 62 (4): 685-8.
68. Bechrakis NE, Scheibenbogen C, Schmittel A, et al. Adjuvante Therapie bei Hochrisikopatienten und neue Therapieansätze im metastasierten Stadium. *Der Ophthalmologe* 2002; 99 (5): 333-337.
69. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma research* 2001;11(3): 255-63.
70. Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2003;110(11): 2223-34.
71. Graell X, Caminal JM, Masuet C, et al. Age distribution of uveal melanoma and its relationship to survival. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2007; 82 (6): 343-347.
72. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Archives of Ophthalmology* 2008; 126 (10): 1413-8.

73. McLean IW, Ainsbinder DJ, Gamel JW, McCurdy JB. Choroidal-ciliary body melanoma. A multivariate survival analysis of tumor location. *Ophthalmology* 1995;102(7): 1060-4.
74. Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gérard 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). *American journal of ophthalmology* 2004; 137(5): 893-900.

Publikationsliste:

75. Schmittel A, Bechrakis NE, Martus P, et al. Clinical prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma: A 10-year follow-up of single center cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 8546.

7.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
DNS	dysplastisches Nävuszellnävus-Syndrom
EOW	extraokuläres Wachstum
etc.	et cetera
Gy	Gray
KI	Konfidenzintervall
LTD	größter Tumordurchmesser
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
M	Metastasierung
N	Lymphknotenbefall
n	Anzahl
p	Signifikanz
Tab.	Tabelle
UICC	International Union against Cancer
ZNS	zentrales Nervensystem
%	Prozent

7.3 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	Seite
Abbildung 1: Fragebogen für Aderhautmelanompatienten	11
Abbildung 2: Altersverteilung der Aderhautmelanompatienten	14
Abbildung 3: Primärtherapie	15
Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben - Analyse nach Kaplan-Meier über den Nachbeobachtungszeitraum von 120 Monaten	16
Abbildung 5: Gesamtüberleben – Analyse nach Kaplan-Meier über den Nachbeobachtungszeitraum von 120 Monaten	16
Abbildung 6: Verteilung des größten Tumordurchmessers (LTD)	17
Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben - Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom LTD	19
Abbildung 8: Gesamtüberleben – Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom LTD	20
Abbildung 9: Verteilung der Tumorprominenz	21
Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben - Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Tumorprominenz	23
Abbildung 11: Gesamtüberleben – Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Tumorprominenz	23
Abbildung 12: Verteilung der Tumurlage	24
Abbildung 13: Progressionsfreies Überleben - Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Tumurlage	26
Abbildung 14: Gesamtüberleben – Analyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Tumurlage	27
Abbildung 15: Progressionsfreies Überleben - Analyse nach Kaplan Meier bei extraokulärem Wachstum (EOW)	28
Abbildung 16: Gesamtüberleben – Analyse nach Kaplan-Meier bei extraokulärem Wachstum (EOW)	28
Abbildung 17: Verteilung der lokalen Rezidivrate	29
Abbildung 18: Metastasierungsverteilung	30
Abbildung 19: Verteilung der Metastasierungsrate	31

Abbildung 20:	Mortalität	32
Abbildung 21:	Todeseintritt durch Aderhautmelanom	33
Abbildung 22:	Todeseintritt der Gesamtpopulation	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verteilung der Progression in Abhängigkeit vom größten Tumordurchmesser	18
Tabelle 2:	Verteilung der Progression in Abhängigkeit von der Tumorprominenz	22
Tabelle 3:	Verteilung der Progression in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	25
Tabelle 4:	Cox-Regressionsanalyse zur Bestimmung der Prognosefaktoren	35

7.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. A. Schmittel für die freundliche Überlassung des interessanten Themas zum Aderhautmelanom.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Ihm für sein außerordentliches Engagement, für seine hilfreiche Unterstützung, für seine freundliche und sehr motivierte Zusammenarbeit, seine wertvollen Anregungen zur Diskussion der Untersuchungsergebnisse, für seine konstruktive Kritik und für sein entgegengebrachtes Vertrauen.

Für die Überlassung der Datengrundlage möchte ich mich sowohl bei Herrn Prof. Dr. med. M. Foerster, einschließlich seiner Mitarbeitern, als auch bei Herrn Prof. Dr. med. U. Keilholz bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. E. Thiel für die technische Unterstützung im Rahmen dieser Untersuchung bedanken.

Frau Dipl. Math. A. Stroux danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund danke ich für die Unterstützung, durch deren Hilfe ich diese Arbeit und mein Studium durchführen konnte.

7.5 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.6 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Gilda Gudacker, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Das Melanom der Uvea: 10-Jahres- Follow-up und klinische Prognosefaktoren‘ 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.“

Berlin, den 24.06.2009