

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

aus der Klinik für Augenheilkunde

Direktor: Prof. M. H. Foerster

Die Therapie großer uvealer Melanome.
Ein Vergleich zwischen Jodapplikatorbrachytherapie und
transskleraler Tumorexzision.

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von

Ingmar Zöller

aus Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. med. N. E. Bechrakis

Korreferent: Prof. Dr. med. A. Pezzutto

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 14.10.2008

Erklärung

„Ich, Ingmar Zöllner, erkläre an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die Therapie großer uvealer Melanome. Ein Vergleich zwischen Jodapplikatorbrachytherapie und transskleraler Tumorexzision.“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

14.10.2008

Widmung

Für Thomas, Julius und Lucie in Liebe

Für meine Eltern und Freunde in Dankbarkeit

Für alle Patienten, die durch diese Erkrankung verstorben sind

Lebenslauf

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

Publikationsverzeichnis

Bechrakis, NE, Bornfeld, N, Zöller, I, Foerster, MH: Iodine 125 Plaque Brachytherapie Versus Transscleral Tumor Resection in the Treatment of Large Uveal Melanomas. *Ophthalmology* 2002, 109, 10: 1855 - 1861.

Bechrakis, NE, Bornfeld, N, Zöller, I, Foerster, MH: Jod-125-Brachytherapie und transsklerale Tumorsektion bei großen uvealen Melanomen. *Ophthalmologie* 2001, 98, 8: 736 - 742

1 Einleitung.....	11
1.1 Inzidenz des malignen Melanoms der Uvea	11
1.1.1 Risikofaktoren	11
1.2 Historischer Überblick	12
1.2.1 Geschichte des malignen Melanoms der Uvea.....	12
1.2.2 Therapeutische Ansätze.....	13
1.3 Ätiologie.....	14
1.4 Symptome und Diagnose	15
1.5 Klassifikation	17
1.5.1 Lage	17
1.5.2 Pigmentierungsgrad.....	17
1.5.3 Histologie	18
1.5.4 TNM Klassifikation.....	18
1.6 Prognose.....	20
1.6.1 Anteriore Melanome.....	20
1.6.2 Posteriore Melanome.....	20
1.6.3 Metastasierung der posterioren uvealen Melanome	26
1.6.4 Therapieziel	27
2 Zielsetzung der Arbeit	28
3 Material und Methoden.....	29
1.7 Einteilung der Therapiegruppen.....	30
1.7.1 Jodapplikatorbrachytherapie.....	30
1.7.2 Transsklerale Tumorresektion	30
1.8 Therapietechniken	31
1.8.1 Jodapplikatorbrachytherapie.....	31
1.8.2 Transsklerale Tumorresektion	31
1.8.3 Rezidivbehandlung	32

1.9 Auswertung	32
4 Ergebnisse	33
1.10 Ergebnisse des Gesamtkollektivs	33
1.10.1 Patientengut	33
1.10.2 TNM Stadieneinteilung	34
1.10.3 Visus	34
1.10.4 Sekundäreingriffe	36
1.10.5 Strahlenretinopathien und Sekundärglaukome	38
1.10.6 Tumorfolgebehandlungen	39
1.10.7 Mortalität	40
1.11 Selektiertes Patientengut	41
1.11.1 Auswahl des Kollektivs	41
1.11.2 TNM Stadieneinteilung	42
1.11.3 Visus	42
1.11.4 Kaplan Meier Überlebenskurve für den Visusverlauf	44
1.11.5 Cox Regression für den Visusverlauf	46
1.11.6 Sekundäreingriffe	48
1.11.7 Strahlenretinopathien und Sekundärglaukome	49
1.11.8 Tumorfolgebehandlungen	52
1.11.9 E nukleationen	53
1.11.10 Mortalität	56
1.12 Zusammenfassung der Ergebnisse	58
5 Diskussion	60
6 Zusammenfassung	67
7 Literaturverzeichnis	68

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Inzidenz uvealer Melanome pro eine Million Einwohner in verschiedenen Populationen.....	12
Tabelle 2: Darstellung der TNM Klassifikation.....	19
Tabelle 3: Stadieneinteilung.....	19
Tabelle 4: Prognostische Faktoren: Mortalität in den untersuchten Fällen.....	23
Tabelle 5: Metastasenlokalisation in der Collaborative Ocular Melanoma Study.....	26
Tabelle 6: Patientengut im Gesamtkollektiv	33
Tabelle 7: TNM Stadieneinteilung.....	34
Tabelle 8: Darstellung des Visusverlaufs in Kategorien.....	34
Tabelle 9: Sekundäreingriffe.....	37
Tabelle 10: Strahlenretinopathien und Sekundärglaukome	38
Tabelle 11: Tumorfolgebehandlungen	39
Tabelle 12: Kaplan Meier log rank Auswertung für das Auftreten von Metastasen.....	40
Tabelle 13: Patientengut im selektierten Kollektiv	41
Tabelle 14: TNM Stadieneinteilung.....	42
Tabelle 15: Darstellung des Visusverlaufs in Kategorien.....	42
Tabelle 16: Kaplan Meier log rank Auswertung für den Visusverlust $< 0,1$	45
Tabelle 17: Cox-Regression für den Visusverlust $< 0,1$	47
Tabelle 18: Sekundäreingriffe.....	48
Tabelle 19: Strahlenretinopathien und Sekundärglaukome	49
Tabelle 20: Kaplan Meier log rank Auswertung für das Auftreten eines Sekundärglaukoms.....	50
Tabelle 21: Cox-Regression für das Auftreten eines Sekundärglaukoms.....	51
Tabelle 22: Tumorfolgebehandlungen	53
Tabelle 23: Kaplan Meier log rank Auswertung für Enukleationen	54
Tabelle 24: Cox-Regression für Enukleationen	55
Tabelle 25: Kaplan Meier log rank Auswertung für das Auftreten von Metastasen.....	56

Tabelle 26: Cox-Regression für das Auftreten von Metastasen.....	57
Tabelle 27: Darstellung des Visusverlaufs in Kategorien im Gesamtkollektiv und im selektierten Patientengut	61
Tabelle 28: Sekundäreingriffe im Gesamtkollektiv und im selektierten Patientengut.....	62
Tabelle 29: Sekundärglaukome und Mortalität im Gesamtkollektiv und im selektierten Patientengut.....	62
Tabelle 30: Tumorfolgebearbeitungen im Gesamtkollektiv und im selektierten Patientengut.....	63

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Balkendiagramm zum Visusverlauf in Kategorien im Gesamtkollektiv	35
Abbildung 2: Visus prä- und postoperativ im Gesamtkollektiv.....	36
Abbildung 3: Balkendiagramm zum Visusverlauf in Kategorien im selektierten Kollektiv	43
Abbildung 4: Visus prä- und postoperativ im selektierten Kollektiv.....	44
Abbildung 5: Kaplan Meier Überlebenskurven für den Visusverlust $< 0,1$	46
Abbildung 6: Cox-Regression Überlebenskurven für den Visusverlust $< 0,1$ unter Einschluss von Alter und Therapie	47
Abbildung 7: Kaplan Meier Überlebenskurven für das Auftreten eines Sekundärglaukoms	50
Abbildung 8: Cox-Regression Überlebenskurven für das Auftreten eines Sekundär- glaukoms unter Einschluss von Alter und Therapie.....	52
Abbildung 9: Kaplan Meier Überlebenskurven für Enukleationen	54
Abbildung 10: Cox-Regression Überlebenskurven für Enukleationen unter Einschluss von Alter und Therapie	55
Abbildung 11: Kaplan Meier Überlebenskurven für das Auftreten von Metastasen.....	57

1 Einleitung

1.1 Inzidenz des malignen Melanoms der Uvea

Maligne Melanome der Uvea sind die häufigsten malignen intraokularen Tumoren des Menschen. Die Inzidenz beträgt 5 - 8 pro eine Million Einwohner.¹ In den USA entspricht das einem Achtel der Inzidenz von kutanen Melanomen. Eine Zunahme der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten, wie beim kutanen Melanom, ist nicht zu verzeichnen.² Zu den malignen Melanomen der Uvea gehören das Aderhaut-, das Ziliarkörper- und das Irismelanom.

1.1.1 Risikofaktoren

1.1.1.1 Pigmentierungsgrad der Haut

Das Risiko, als hellhäutiger Mensch an einem malignen Melanom der Uvea zu erkranken, liegt in den USA achtmal höher als bei Schwarzen.¹ Insgesamt sind hauptsächlich Weiße vom uvealen Melanom betroffen. Bei Asiaten ist die Inzidenz im Vergleich zur hellhäutigen Bevölkerung der westlichen Länder deutlich geringer.³ Auch Menschen mit helleren Irisfarben zeigen eine höhere Inzidenz von malignen uvealen Melanomen.⁴

1.1.1.2 Alter

Bei Kindern sind uveale Melanome eine Rarität. Das Haupt - Manifestationsalter liegt im 6. Lebensjahrzehnt.⁵

1.1.1.3 Geschlecht

Männer scheinen häufiger betroffen zu sein als Frauen.⁶ Bei Frauen zeigen sich weitere interessante Aspekte: Schwangerschaften gelten als möglicher Risikofaktor für das uveale Melanom bei beschränkter Aussagefähigkeit durch geringe Fallzahlen.⁷ Eine Geburt führt jedoch zu einer Abnahme der Mortalität bei uvealem Melanom im Vergleich zu nicht gebärenden Frauen und Männern.⁸

Tabelle 1: Inzidenz uvealer Melanome pro eine Million Einwohner in verschiedenen Populationen⁹

Autor	Population	Zeitintervall	mit Irismelanomen	ohne Irismelanome
Mork (1961)	Norwegen	1953 - 1960	8.0	
Jensen (1963)	Dänemark	1943 - 1952	7.4	7.1
Ganley (1977)	Washington County, MD (USA)	1965 - 1965		6.6
Shammas (1977)	Iowa (USA) (nur Weiße)	1969 - 1971	5.6	4.9
Raivio (1977)	Finnland	1953 - 1973	5.0	
Birdsell (1980)	Alberta, Kanada	1967 - 1976	6.0	5.5
Abrahamsson (1983)	Schweden, Westküste	1956 - 1975		7.2
Kurland (1987)	Rochester- und Olmstead County, Minnesota (USA)	1935 - 1974	6.7	6.0
Egan (1987)	New England (USA)	1984 - 1985		6.5
Kaneko (1979)	Japan	1972 - 1976	0,25	

1.2 Historischer Überblick¹⁰

1.2.1 Geschichte des malignen Melanoms der Uvea

In der Literatur fanden pigmentierte Geschwülste des Auges bereits 1819 bei Laennec, einem Chirurgen aus der Napoleonischen Ära, als Melanoses eine Erwähnung.^{11,12} 1845 beschrieb Lawrence das maligne Potenzial dieser Tumoren, wohingegen Sichel 1851 eine Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Formen vornahm.^{13,14} Aber erst Rudolf Virchow postulierte 1863, dass eine genaue Klassifizierung nur mit Hilfe histologischer Kriterien möglich sei.¹⁵ Seine erste systematische Klassifizierung beinhaltete gutartige Melanome, Melano-Sarkome und Melano-Karzinome. Der Pigmentgehalt des Tumors spielte in der Klassifizierung und Beurteilung der Malignität keine wesentliche Rolle. Albrecht von Graefe und Knapp bestätigten

1868 mit Ihren Arbeiten diese histologische Einteilung.^{16,17} Es folgten weitere Studien zur Klassifizierung der Tumoren. Erwähnt seien Ernst Fuchs mit 14 verschiedenen histologischen Tumortypen 1882, Lagrange mit einer Einteilung in zwei Gruppen (melano- und leucosarcomata) mit jeweils 3 Untergruppen 1901 und Coppez mit 3 Gruppen 1901.^{18,19,20}

Die heutige Klassifikation der uvealen Melanome erfolgt nach der TNM Klassifikation, in der die Tumorgröße, der Lymphknotenbefall und die Metastasierung als Bewertungsmaßstab eingehen. Diese Einteilung berücksichtigt den Einfluss der Tumorgröße auf die Prognose. Die histologische Einteilung der uvealen Melanome erfolgt nach der modifizierten Callender Klassifizierung von 1983 (s.u.).

Über den Ursprung der Melanomzellen wurde bereits seit 1882 heftig diskutiert. Von Recklinghausen behauptete 1882, dass die Malignomzellen endothelialen Ursprungs seien.²¹ Ribbert und Acton sahen mesoblastische Chromatophore als Ursprungszellen an.^{22,23} Haut- und Augenmelanome wurden nicht differenziert. Fuchs und Coppez sahen Mischformen als Ursprungszellen an.^{18,20} Erst die Arbeiten von Masson über die Herkunft von Melanomen der Haut 1926 - 1931 zeigten die Abstammung der Melanomzellen aus der Neuralleiste, also dem Neuroektoderm.²⁴ Dvorak - Theobald zeigte, dass auch die uvealen Melanome aus pluripotenten Melanozyten der Neuralleiste stammten.²⁵

1.2.2 Therapeutische Ansätze

Die Malignität der Tumoren durch Metastasierung mit Todesfolge wurde von Fuchs 1882 eindrucksvoll beschrieben, so dass eine Therapie zwingend notwendig erschien.¹⁸ Nachdem die Enukleation das Mittel der Wahl bei der Behandlung des malignen Melanoms der Uvea gewesen war, wurde erstmals 1930 eine Therapie mit radioaktiver Strahlung durch Moore durchgeführt. Er benutzte einen Radiumstift als radioaktive Strahlung emittierendes Element.²⁶ Es folgte die Brachytherapie mit Kobalt 60, Ruthenium 106 und Jod 125 Isotopen.^{27,28,29} Die Brachytherapie zeigte eine Radiosensitivität der Melanomzellen, die bislang als strahlenresistent galten. Der Begriff Resistenz ist hier eher relativ zu sehen. Es wurden hohe Dosen benötigt, um eine Schädigung der Melanomzellen zu erzeugen.^{28,30} Protonen fanden ihren Einsatz in der Therapie der uvealen Melanome erstmalig 1975 am Harvard Zyklotron.³¹ 1951 führte Leksell eine stereotaktische Gammabestrahlung von Tumoren durch. Dieses sogenannte Gamma-Knife findet Anwendung bei der Behandlung großer uvealer Melanome.³²

Eine andere Herangehensweise war die Lichtkoagulation der Tumoren durch Meyer - Schwickerath. Er koagulierte erstmalig 1952 ein Melanoblastom bei einem Patienten mit funktionell einzigem Auge. Ab 1955 führte er auch Koagulationen von Retinoblastomen und retinalen Angiomen durch.³³ Als Limitation der Methode wurde die Eindringtiefe von 1 - 3mm, die den Einsatz der Lichtkoagulation auf flache Tumoren beschränkte, und das Vorkommen von Randrezidiven beschrieben.^{33,34,35} Die Diathermie wurde von Weve und Lauber erstmals in den dreißiger Jahren zur Koagulation von Melanomen eingesetzt.^{36,37}

Als chirurgisches Verfahren führte Peyman 1972 die penetrierende Sklerouveoretinektomie mit Spender-Skleradeckung ein. Dieses Verfahren ging zunächst mit einer hohen E nukleationsrate einher (32,2%).³⁸ Peyman übernahm später das Konzept der Blockexzision von Meyer - Schwickerath (1974) aus der Universitätsklinik Essen. Die lamellierende Sklerouvektomie, von Foulds und Damato entwickelt, zeigte bessere Resultate (sekundäre E nukleationsrate 10% bzw. bei Shields 16%).^{39,40,41,42}

Die Endoresektion und die transpupilläre Thermotherapie (TTT) wurden in den neunziger Jahren als Therapieverfahren in der Therapie uvealer Melanome eingeführt. Bei der Endoresektion wird die Tumormasse mittels Vitrektomie makroskopisch entfernt. Um Rezidive zu verhindern, findet eine Bestrahlung mittels Applikator nach oder bei größeren Tumoren mittels Protonenbestrahlung vor der Endoresektion statt. Die TTT wird mittels eines mit 810nm Wellenlänge betriebenen Diodenlasers (Infrarot) durchgeführt. Sie eignet sich wegen der Eindringtiefe nur für Tumoren bis 3mm oder für zusätzliche oberflächliche Behandlungen bereits behandelter Tumoren.^{43,44} Wegen einer deutlich erhöhten Rezidivrate wurde jedoch die alleinige TTT als Therapie verlassen und adjuvant eingesetzt.^{45,46}

1.3 Ätiologie

Die Ätiologie des malignen Melanoms der Aderhaut ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Neben der Entstehung aus Naevuszellen durch maligne Transformation, nach Shields bei ungefähr 1:15000 Naevi, kommen die erbgutverändernde Wirkung von Karzinogenen und UV Licht in Betracht.⁴⁷ Im Tiermodell und bei enukleierten Augen von phaken Erwachsenen dringt jedoch kein UV Licht durch Hornhaut und Linse in den hinteren Augenabschnitt.⁴⁸

Veränderungen des Chromosomensatzes, wie z.B. die Monosomie des Chromosoms 3 werden oft in Verbindung mit einer Vervielfachung des Chromosoms 6 oder 8 als ätiologische Faktoren in der Tumorgenese diskutiert.⁴⁹

Houlston und Damato beschrieben in einer Literaturübersicht eine Korrelation zwischen Eierstock-, bzw. Brustkrebs und dem Auftreten von malignen Melanomen der Uvea mit Veränderungen auf Chromosom 13 (BRCA2 Mutation). Die Mutation des CDKN2A Gens auf Chromosom 9 führt zu einer Häufung uvealer Melanome. Beim Syndrom der dysplastischen Naevi der Haut ist der Zusammenhang umstritten.^{50,51}

Die beschriebenen familiär auftretenden Genmutationen sind wie die familiäre Häufung von Melanomerkrankungen selten, so dass von einer hauptsächlich hereditären Entstehung des malignen Melanoms der Uvea nicht ausgegangen werden kann.⁵² Varianten des MC1R Rezeptors, der als Vermittler des Melanozyten stimulierenden Hormons (MSH) des Hypophysenvorderlappens zu Hellhäutigkeit oder blauer Iris (fehlende Pigmentierung) führen kann, gehen mit einem vierfach erhöhten Risiko für das Auftreten des kutanen Melanoms einher.⁵⁰ Da bei Hellhäutigen und Menschen mit geringer Irispigmentierung ebenfalls eine Häufung uvealer Melanome zu beobachten ist, liegt ein Zusammenhang nahe.⁵³ Eine permissive Rolle des MSH bei der schädigenden Wirkung von UV Licht wird diskutiert.⁵⁴

Die Rolle von Viren bei der Entstehung uvealer Melanome wird ebenfalls diskutiert. Eine eindeutige Aussage ist bei der weiten Verbreitung von Virus infizierten Zellen im menschlichen Körper nicht möglich.⁵⁵ Schließlich gehen die okuläre (Melanosis Oculi) und die okulodermale Melanozytose (Nävus Ota) als angeborene Pigmentveränderungen mit einer erhöhten Inzidenz eines uvealen Melanoms einher.⁶

1.4 Symptome und Diagnose

Der Diagnosezeitpunkt eines malignen Melanoms der Aderhaut hängt häufig mit dem Auftreten von Symptomen zusammen, wenn nicht ein Zufallsbefund der Symptomatik zuvorkommt. Dabei spielt die Lage des Tumors eine wesentliche Rolle. Je dichter der Tumor an der Fovea oder dem Sehnerv liegt, desto eher ist mit Gesichtsfeldausfällen, einer Sehverschlechterung oder Metamorphopsien zu rechnen. Weiter posterior liegende Tumoren fallen also eher durch Symptome auf als anterior liegende. Diese werden oft erst durch ein Wachstum in die Sehachse symptomatisch. Eine exsudative Begleitablatio kann in beiden Fällen zu Symptomen führen. Des Weiteren können eine Linsenluxation durch den Tumor, ein Durchbruch in die Vorderkammer mit Kammerwinkelokklusion und Sekundärglaukom oder eine Glaskörperblutung durch Gefäßarrosion zu subjektiv bemerkbaren Symptomen führen. Irismelanome fallen durch die äußerlich sichtbaren Veränderungen der Iris dem Patienten oder

Außenstehenden häufig früh auf. Auch eine Gefäßinjektion episkleraler Gefäße kann zur Entdeckung der Tumoren führen (Wachpostengefäße).⁵⁶

Die Diagnosestellung eines malignen Melanoms der Aderhaut erfolgt durch das Zusammenspiel unterschiedlicher Untersuchungsmethoden. Eine Diagnose ist in den meisten Fällen mittels indirekter Ophthalmoskopie zu stellen. Typischerweise zeigen sich neben dem Tumor, der unterschiedlich pigmentiert sein kann, als „orange pigment“ bezeichnete Lipofuszinablagerungen auf der Tumoroberfläche. Ein tumoreigenes Gefäßsystem, das bei pigmentierten Tumoren häufig nicht sichtbar ist, eine kollaterale oder tumorferne Begleitablato und eine kragenknopfartige Wachstumsform bei Durchbruch durch die Bruchsche Membran sind ebenfalls häufig zu finden. Daneben kommen Tumordurchbruch durch die Netzhaut in den Glaskörperraum, Vorwölbungen der Iris, Vorderkammereinbruch und Linsensubluxationen vor.⁵² Irismelanome fallen durch spaltlampenmikroskopisch sichtbare Irisveränderungen auf. Eine Gonioskopie zur Beurteilung einer Kammerwinkelbeteiligung und zum Ausschluss eines Ringmelanoms mit schlechter Prognose durch späte Diagnose und geringer Symptomatik mit Sekundärglaukom im späten Stadium sollte immer durchgeführt werden.

Die Diaphanoskopie kann die Ausdehnung eines Tumors und die Beziehung zum Ziliarkörper zeigen.¹⁰ Die Ultraschalluntersuchung zeigt typischerweise einen niedrig reflektiven Tumor im A- und B- Bild mit choroidaler Exkavation. Die Ausdehnung des Tumors kann hiermit gemessen werden. Die Darstellung tumoreigener Gefäße gelingt eher mittels farbkodierter Doppler-Sonografie, der Fluoreszein- oder Indocyanin-Grün-Angiographie. In der Angiographie zeigt sich häufig in der Frühphase eine Blockade der Hintergrundfluoreszenz mit Darstellung tumoreigener Gefäße vor und während der retinalen Gefäßfüllung. Nicht immer lässt sich dadurch bei unklarem Tumorbefund eine eindeutige Aussage treffen.

Die Ultraschallbiomikroskopie findet ihren Einsatz in der Diagnostik der anterioren Tumoren der Uvea. Struktur und Ausdehnung des Tumors können gemessen werden. Als weitere bildgebende Verfahren kommen die Computertomografie und die Kernspintomografie in Betracht. Sie geben Hinweise über die Ausdehnung des Tumors, insbesondere über mögliches extraokuläres Wachstum. Zudem zeigt sich im Kernspin ein typisches Signalverhalten.

Im Zweifelsfall kann eine Feinnadelaspiration die Klärung eines unklaren Befundes erbringen. Nach Augsburger besteht keine Metastasierungsgefahr entlang des Stichkanals und die Biopsie führt in 85 – 90% der Fälle zur Klärung des Befundes.⁵⁷ Jedoch ist hier eine Probiopsie mit Gewinnung von Tumormaterial für eine histologische Untersuchung im Gegensatz zur einfachen Zytologie der Feinnadelaspiration vorzuziehen.⁵⁸ Bei kleinen Tumoren

kann gegebenenfalls abgewartet werden, ob ein Größenwachstum festzustellen ist. Der Radiophosphortest, der die Anreicherung von ^{32}P in malignen Melanomen der Uvea nachweist, wurde wegen vermehrt falsch positiver Aussagen verlassen.¹⁰

Differentialdiagnostisch müssen folgende Tumoren bzw. Pseudotumoren abgegrenzt werden.⁵²

- Aderhautnaevi
- Aderhautmetastasen von malignen Primärtumoren wie z.B. Mammakarzinom oder Bronchialkarzinom
- Aderhauthämangiome
- Melanozytome
- Pigmentepithelhypertrophie, Pigmentepithelhyperplasie
- Aderhautamotio
- Subretinale Blutungen
- Makuladegeneration mit subretinaler Neovaskularisation
- Periphere exsudative Netzhauterkrankungen
- Varizen der Vortexvenen

1.5 Klassifikation

1.5.1 Lage

Maligne Melanome der Aderhaut werden in anteriore und posteriore Tumoren eingeteilt. Zu den anterioren Melanomen gehören das Iris- und das Irisringmelanom. Die posterioren Melanome werden in Ziliarkörper- und Aderhautmelanome eingeteilt. Der Anteil der anterioren Melanome liegt je nach Autor zwischen 5 und 10%.¹⁰

1.5.2 Pigmentierungsgrad

Man unterscheidet pigmentierte, unregelmäßig pigmentierte und nicht pigmentierte (amelanotische) Tumoren, wobei der Grad der Pigmentierung rein deskriptiver Natur ohne

Aussage über die Malignität der Tumoren sein soll. Dies steht im Widerspruch zu anderen Autoren (siehe Tabelle 4).

1.5.3 Histologie

Histologisch werden uveale Melanome in 4 verschiedene Klassen eingeteilt (modifizierte Callender Klassifikation von 1983).^{59,60}

- spindelzellige Naevi
- spindelzellige Melanome
- gemischtzellige Melanome (Spindel- und Epitheloidzellen)
- nicht klassifizierbare nekrotische Tumoren

Mc Lean wies durch Aufarbeitung von nach Callendar klassifizierten histologischen Schnitten nach, dass die Einteilung in spindelzellige und gemischtzellige Tumoren dem histologischen Befund und der Malignität der Tumoren besser entspricht. Eine Unterscheidung in Spindel A und B Tumoren wurde überflüssig, da sie sich in der Malignität nicht unterscheiden. Der Anteil der Epitheloidzellen an den Tumorzellen hatte nur einen geringen Einfluss auf die Malignität, so dass eine Unterteilung der gemischtzelligen Tumoren entfallen konnte. Die Messung von Standardabweichungen der Zellkerngröße besaß einen prognostischen Wert. Die aufwendige Untersuchungsmethode mit Kernmessungen macht den praktischen Einsatz schwierig.⁶⁰

1.5.4 TNM Klassifikation

Die Stadieneinteilung mittels der WHO Klassifikation wird von vielen Autoren nicht angegeben. Nur bei der Tumorresektion und bei der Enukleation liegt ein histologisch gesicherter Befund vor. Die Beurteilung von extraokulärem Wachstum und Sklerainfiltration (T Klassifikation) beschränkt sich daher meistens auf makroskopische Befunde. Der regionale Lymphknotenbefall (N Klassifikation) ist eine Rarität. Die Metastasen sind erst ab einer gewissen Größe nachweisbar (M Klassifikation). Liegt eine Histologie vor, so kann eine weitere Klassifizierung nach prädominantem Zelltyp, Grad der Sklerainvasion sowie venöser Invasion erfolgen. Die TNM Klassifikation trägt den wichtigsten prognostischen Faktoren (siehe Prognose) größter basaler Tumordurchmesser, Metastasierung/extraokuläres Wachstum sowie Zelltyp Rechnung.

Tabelle 2: Darstellung der TNM Klassifikation⁶¹

	maximale Tumorbasis in mm	maximale Tumorprominenz in mm
T0	0	0
T1	≤ 10 oder	≤ 3
T1a	≤ 7 oder	≤ 2
T1b	> 7 ≤ 10 oder	>2 ≤ 3
T2	> 10 ≤ 15 oder	>3 ≤ 5
T3	> 15 oder	> 5
T4	extraokuläres Wachstum	
Tx	unbekannte Ausdehnung des Tumors	
N0	kein Lymphknotenbefall	
N1	mindestens ein Lymphknotenbefall	
Nx	unbekannter Lymphknotenstatus	
M0	keine Metastasen	
M1	mindestens eine Metastase	
Mx	unbekannter Metastasenstatus	

Tabelle 3: Stadieneinteilung

Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IVa	T4	N0	M0
IVb	jedes T	N1 oder	M1

1.6 Prognose

1.6.1 Anteriore Melanome

Der Anteil von Irismelanomen an den uvealen Melanomen liegt zwischen 5 und 10%. Die Mortalität liegt bei 4%, wobei Irismelanome und Irisringmelanome unterschieden werden müssen.⁶² Die Unterscheidung in diese zwei Subtypen ergibt sich aus der Prognose, da das Ringmelanom im Gegensatz zum einfachen begrenzten Irismelanom durch das ringförmige Einwachsen in den Kammerwinkel sowohl zu vermehrten Komplikationen wie Sekundärglaukom als auch zu einer deutlich erhöhten Mortalität durch höhere Metastasierungsrate führt. Die geringe Mortalität der Irismelanome liegt vermutlich am vermehrten Auftreten von Spindelzelltumoren, so dass eine bulbuserhaltende Therapie sinnvoll erscheint.⁴

1.6.2 Posteriore Melanome

Die Seltenheit des Tumors darf nicht über den tödlichen Ausgang bei Metastasierung und lokaler Infiltration in die benachbarten Strukturen hinwegtäuschen. Zimmerman warf 1978 die Frage auf, ob durch Eukleation die Mortalität der Tumoren erhöht würde. 2/3 der 15 Jahres-Mortalität gingen auf die Folgen der Tumordisseminierung nach Eukleation zurück. Bei einer angenommenen basalen Mortalität der Tumoren von 1% pro Jahr dürften nach 15 Jahren nur 15% der Patienten verstorben sein. Insgesamt waren es nach Zimmerman jedoch 45%. Auffällig war die Zunahme der Mortalität im zweiten Jahr nach Eukleation auf 8%.^{63,64}

Der Krankheitsverlauf ohne Therapie wurde in der Literatur nur selten beschrieben. Selbst Fuchs berichtete über nur 3 Todesfälle bei nicht behandelten Melanomen in der Literatur.¹⁸ Somit ist der Vergleich zwischen dem natürlichen Verlauf und dem nach Eukleation schwierig. Die Möglichkeit einer iatrogenen Tumorzell disseminierung durch Erhöhung des intraokularen Drucks während der Eukleation bis auf Werte über 200mmHg, eine immunsuppressive Wirkung der Anästhesie und der Operation selbst, sowie durch die Aktivierung der Gerinnung wurden diskutiert.⁶⁵

1979 bekräftigte Zimmerman die Aussage, dass ohne vermehrte Sektionsdaten eine Aussage über den natürlichen Verlauf der malignen Melanome nur fehlerhaft möglich sei. Gleichzeitig beschrieb er mit eigenen und recherchierten Fällen eine mögliche Unterschätzung der Metastasierungsrate.⁶⁶ Um der möglichen Metastasierung durch eine Eukleation vorzubeugen,

wurde die tierexperimentell gewonnene Erkenntnis, dass eine Bestrahlung vor Eukleation die Mortalität an Metastasen senkt, auch in Studien beim Menschen angewandt. Hier zeigte sich aber kein Vorteil der Vorbestrahlung.^{67,68}

Die Aussagen von Zimmerman wurden in der Folge heftig diskutiert. Die Erkenntnisse über die Komplexität der Metastasierung brachten neue Bausteine in die Diskussion:^{69,70}

- Die Tumorzellen müssen sich vom Zellverband ablösen, durch die Extrazellulärmatrix, die Basalmembran der Endothelien und zwischen den Endothelzellen hindurch in das Gefäßlumen penetrieren. Dann müssen sie über den Lungenkreislauf in den arteriellen Blutkreislauf gelangen, falls nicht eine Absiedelung in der Lunge stattfindet. Schließlich müssen sie wieder durch die Gefäßwand in das Interstitium penetrieren und dort noch die Fähigkeit zur Replikation erhalten haben.
- Chromosomenaberrationen wie z.B. von Chromosom 3 und 8 kommen hauptsächlich in Ziliarkörper- und anterioren choroidalen Melanomen vor. Dies sind die häufiger metastasierenden Tumoren als die posterioren choroidalen Tumoren.
- Gelatineauflösende Metalloproteine werden von uvealen Melanomen vermehrt sezerniert und deren Menge korreliert mit der Tumordinvasion und der Metastasenbildung.
- Antiangiogenetische Proteine, die vom Primärtumor produziert werden, können die Vaskularisierung von Metastasen hemmen. Die Tumorthherapie könnte durch Ausfall dieser antiproliferativen Substanzen zu einem Wachstum von bereits bestehenden Mikrometastasen führen, was zu dem posttherapeutischen Anstieg der Mortalität führen könnte.

Der Metastasierungsprozess stellt sich als sehr komplex dar, so dass eindeutige Schlussfolgerungen aus Zimmermans Veröffentlichungen schwierig erscheinen. Auch die Annahme von Zimmerman, die Mortalitätsrate ohne Therapie des Melanoms läge bei jährlich 1% ist zweifelhaft. In allen Studien jedoch kam es zu einem posttherapeutischen Anstieg der Mortalität.

Bezüglich der Mortalität und Prognose des malignen Melanoms der Uvea liegen viele Studien vor. Als wesentliche prognostische Faktoren für die Mortalität zeigten sich bei Mc Lean bereits 1977 der größte basale Tumordurchmesser, der Zelltyp, die Lage des Tumors im Verhältnis zum Ziliarkörper, die mitotische Aktivität des Tumors, die sklerale Infiltration und die Optikusinfiltration. Den statistisch signifikanten Einfluss der Tumorpigmentierung führten die Autoren auf den hohen Anteil der pigmentierten Tumoren bei den gemischtzelligen Tumoren mit

insgesamt schlechter Prognose zurück. Bei genauerer Analyse zeigte sich, dass bei Epitheloidzell-haltigen Tumoren der Grad der Pigmentierung keine Rolle für die Mortalität spielte. Mc Lean et al. hatten 217 Fälle enukleierter Patienten mit mindestens 6 Jahren follow up bei den Überlebenden untersucht. Es handelte sich hierbei um Tumoren mit einem Volumen kleiner als $1,4 \text{ cm}^3$.⁷¹ Die histologische Nachuntersuchung dieser Fälle gab Anstoß zu der bereits beschriebenen modifizierten Callender Klassifikation von Mc Lean.⁶⁰ Dabei zeigte sich ein größerer gemischtzelliger Anteil bei den großen Tumoren bei adjustiert gleicher Wachstumsgeschwindigkeit der unterschiedlichen Zelltypen mit 7 Jahren von kleinem zu großem Tumor.^{64,72} Eine Transformation von spindellelligen zu gemischtzelligen Tumoren könnte den erhöhten Anteil bei den großen Tumoren erklären.⁷³ Die Dauer der Symptomatik vor Enukleation sowie das Alter der Patienten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

Alter und Durchbruch durch die Bruchmembran wurden bei Shammass als zusätzliche prognostische Faktoren aufgeführt, wobei einschränkend beides mit dem größten Tumordurchmesser korrelierte.⁵

Ein Durchbruch durch die Bruchsche Membran, extraokuläres Tumorwachstum und Infiltration der Sklera oder der Emissarien beeinflussten nach Bornfeld nicht signifikant die Überlebensrate bei enukleierten Patienten.⁶⁷ Auch Coleman beschrieb einen nicht signifikanten Einfluss des skleralen und episkleralen Wachstums der Tumoren. Sie fügte das Sekundärglaukom als Risikofaktor hinzu, wobei beachtet werden muss, dass Tumoren mit Sekundärglaukom häufig sind. Eine Korrelation zwischen größtem Tumordurchmesser und Glaukom war in dieser Studie jedoch nicht signifikant ebenso die Begleitablatio. Sie korrelierte mit dem größten Tumordurchmesser.⁷⁴

Folgende Tabelle veranschaulicht prognostische Faktoren in der Mortalität bei unterschiedlichen Autoren.^{4,5,62,71,74} Die in allen zitierten Studien gleichermaßen konstanten prognostischen Faktoren bezüglich der Mortalität des malignen Melanoms der Aderhaut waren der größte basale Tumordurchmesser, die Lage zum Ziliarkörper und der histologische Zelltyp.

Tabelle 4: Prognostische Faktoren: Mortalität in den untersuchten Fällen

Prognostischer Faktor	Autor	Mc Lean (1977)	Shammas (1977)	Mc Lean, Zimmerman (1982)	Jensen (1982)	Coleman (1993)
größter Tumordurchmesser		< 8mm: 15%	< 10mm: 13%	< 11mm: 32,3%	< 10mm ² : 40%	< 10mm: 19%
				11 - 15mm: 4,7%	≤ 100mm ² : 44%	10 - 15mm: 30%
		≥ 14mm: 66%	> 12mm: 70%	> 15mm: 82,6%	≥ 100mm ² : 63%	> 15mm: 77%
Prominenz		keine	< 2mm: 7%*			
anteriorer Tumorrand	Ziliarkörper	58%	29%			48%
	anterior des Äquators	33%	58%			50%
	posterior des Äqu.	23%	33%			25%
posteriorer Tumorrand	anterior des Äquators	44%				
	5mm bis Äquator	33%				
	0 - 5mm vom N. Opt.	33%				
Durchbruch in Glaskörper			83%			
Durchbruch durch die Bruchmembran	ohne		39%			
	mit		60%	60%		
Optikusinfiltration	ohne	32%			kein Einfluss	20%
	bis Lamina cribrosa	77%				44%
	über Lamina cribrosa	60%				
Sklerainvasion	ohne	28%	26%		40%	20%
	mit	0.25 - 0.5: 54%	57%		56%	43%
		> 0.5: 46%**			extraskleral: 71%	
	bis episkl.: 69%			bis episkleral: 37%		

Prognostischer Faktor	Autor	Mc Lean (1977)	Shammas (1977)	Mc Lean, Zimmerman (1982)	Jensen (1982)	Coleman (1993)	
Alter	< 30	10%	5%		29%	15%	
	31 - 40	40%			21%		
	41 - 50	35%	14%		58%	32%	
	51 - 60	33%			67%		
	61 - 70	35%			44%		31%
	> 70	50%			45%		
Pigmentierung	keine				20%		
	sehr gering	9%	19%		44%	19%	
	gering	29%	39%		59%	34%	
	stark	49%	65%		61%	26%	
	sehr stark	64%			38%		
Zelltyp	Spindel A	9%	6%		7,7%	7%	
	Spindel B	16%	31%		34%	24%	
	Spindelzellen			28%	31%	25%	
	gemischtzellig	60%	43%	61.5%	63%	66%	
	epitheloidzellig	100%	64%		71%		
Mitoserate pro Gesichtsfeld (high power 43x objective fields)	0	15%					
	1	23%					
	2 - 4	40%					
	5 - 8	47%					
	9 - 48	56%					

Prognostischer Faktor	Autor	Mc Lean (1977)	Shammas (1977)	Mc Lean, Zimmerman (1982)	Jensen (1982)	Coleman (1993)
Retikulinfasern	keine	29%			kein Einfluss	
	gering	39%				
	mittel	33%				
	viele	28%				
Mortalität insgesamt (nach Enukleation)	5 Jahre		20%			
	6 Jahre	25%	25%			
	10 Jahre	36%	38%			
	15 Jahre			46%		
	25 Jahre				51%	
	in der Studie					38%

* ohne Bruch Membran Durchbruch, ** Anteil der Skleradicke

1.6.3 Metastasierung der posterioren uvealen Melanome

Die Mortalitätsrate ergibt sich aus der Metastasierungsrate. Bislang führt die Metastasierung trotz Einsatz von neuen Therapieformen zum vorzeitigen Tod des Patienten.⁷⁴

Bei Erstdiagnose des Melanoms der Uvea liegt die Metastasierungsrate zwischen 1 und 3%, wobei Mikrometastasen z.B. in der Leber noch nicht erfasst werden können, da sie sich in den bildgebenden Verfahren nicht darstellen lassen.^{52,62}

Lebermetastasen sind die häufigsten Filiae. Danach folgen Lungen-, Knochen- und Hautmetastasen.

Tabelle 5: Metastasenlokalisierung in der Collaborative Ocular Melanoma Study⁷⁵

Leber	93%
Lunge	24%
Knochen	16%
Haut/subkutan	11%
Lymphknoten	10%
Andere Manifestationsorte	19%
Gehirn	5%
Rückenmark	1%
Orbita	1%
kontralaterale(s) Auge/Orbita	1%

Die durchschnittliche Überlebenszeit mit Metastasierung nach Enukleation beträgt bei Mc Lean 5 Jahre. 50% der Patienten, die Metastasen entwickeln, sind 5 Jahre nach der Therapie bereits verstorben.⁶² 20% der Metastasierungen finden sich bei Jensen bereits im ersten Jahr nach Therapie. 4/5 der Patienten sind bereits ein Jahr nach Entdeckung der Metastasen verstorben.⁴

1.6.3.1 Therapie von Metastasen des Melanoms der Uvea

Die gängigen Methoden zur Therapie von Metastasen sind im Folgenden dargestellt. Lebermetastasen können mit lokaler Resektion und lokaler Fotemustingabe als Chemotherapeutikum angegangen werden. Diese Methode ist nur bei solitären oder wenigen, gut zugänglichen Metastasen in der Leber sinnvoll. Die Chemoembolisation hepatischer Metastasen

ist eine weitere Therapieoption. Auch andere Lokalisationen solitärer Metastasen können mit lokaler Resektion behandelt werden. Eine Chemotherapie bei disseminierten Metastasen ist z.B. mit Gemcytabin und Treosulfan als Chemotherapeutika möglich. Interferon Alpha wird als adjuvante Therapie eingesetzt. Alle diese Therapieoptionen bei Metastasen können jedoch maximal zu einer Lebensverlängerung nach Detektion der Metastasen führen. Es gibt bisher keine Heilung.⁷⁶ Einzelne Patienten leben aber bereits 4 Jahre mit Metastasen unter Chemotherapieregime.⁷⁷

1.6.4 Therapieziel

Ziel einer Therapie muss demnach die Zerstörung des Tumors sein, um eine weitere mögliche Metastasierung zu verhindern. Die erwünschte augenerhaltende Therapie muss sich an den Mortalitätsraten der Enukleation messen lassen. Sie kann aus ethischen Gründen nur erlaubt sein, wenn die Mortalitätsrate nicht höher als die bei Enukleation liegt. Erst dann sollten auch die funktionellen Ergebnisse berücksichtigt werden. Vor einer Therapie muss der Patient ausführlich über die Therapiemöglichkeiten und deren Chancen und Risiken aufgeklärt werden, um zu einer Therapieentscheidung kommen zu können.

2 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit großen posterioren malignen Melanomen der Uvea und vergleicht die Therapie mittels Jodapplikatorbrachytherapie und transskleraler Tumorresektion mit Rutheniumapplikatorbrachytherapie. Insbesondere werden die funktionellen Ergebnisse, die Rezidivrate, die Raten sekundärer Eukleationen und die Metastasierungsrate im Vergleich ausgewertet.

Der operative Aufwand zur Durchführung einer transskleralen Tumorresektion ist deutlich größer als der für eine Jodapplikatorbrachytherapie. Dieser Aufwand muss sich durch bessere funktionelle und therapeutische Resultate bezahlt machen. Rezidive sollten nicht häufiger auftreten oder die Mortalitätsrate nicht beeinflussen.

Die Patienten, die sich für eine transsklerale Tumorresektion entschieden haben, taten dies wegen der Aussicht auf ein besseres funktionelles Ergebnis im Sinne eines erhaltenen Auges mit verbliebener Sehkraft.

Die Idee, die Tumormassen durch Resektion massiv zu verringern und dann im Vergleich mit einer deutlich geringeren Strahlendosis nachzubestrahlen, klingt erfolgversprechend und der Erfolg sollte sich statistisch auswertbar nachweisen lassen. Die vorliegende Arbeit versucht, die Unterschiede beider Therapieverfahren herauszufinden und statistisch zu untermauern.

3 Material und Methoden

Bei der durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie. Eingeschlossen wurden 233 Patienten mit uvealem Melanom, bei denen im Zeitraum vom 05.10.1992 bis zum 19.07.2000 im Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin (UKBF, jetzt Charité, Campus Benjamin Franklin) eine Jodapplikatorbrachytherapie (^{125}I) oder eine transsklerale Tumorresektion durchgeführt wurde.

Bei der jeweiligen Erstuntersuchung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Visusbestimmung beider Augen (5 Meter Projektion, 1 Meter Tafelvisus (Firma Okulus) bei schlechtem Visus)
- Spaltlampenmikroskopie
- ggf. Gonioskopie
- Goldmann-Appplanationstonometrie
- Funduskopie
- Fotodokumentation mit Funduskamera (Zeiss)
- Ultraschallbiomikroskopie mittels A-Scan
- Echografie mittels B-Scan
- Diaphanoskopie zur Abgrenzung vom Ziliarkörper

Dadurch konnten der Abstand zur Papille in Grad, die Tumorbasis und -prominenz in mm gemessen und die Tumorausdehnung in Uhrzeiten abgeschätzt werden. Bei 23 Patienten wurde auch der Abstand des Tumors in Grad von der Makula bestimmt. Die Diagnose uveales Melanom wurde durch den ophthalmoskopischen Befund und das typische Ultraschallverhalten des Tumors mit niedriger Reflektivität und choroidaler Exkavation gestellt. In 2 Fällen wurde eine Probebiopsie durchgeführt. Das Tumorsektat und alle im UKBF enukleierten Augen wurden histologisch aufbereitet und untersucht. Intraoperativ oder histologisch diagnostiziertes extraokuläres Wachstum wurde vermerkt. Ein präoperatives Staging der Lymphknoten erfolgte nicht.

Die postoperativen Folgeuntersuchungen fanden in den ersten Jahren alle 6 – 12 Wochen und später alle 3 – 6 Monate statt. Da die Patienten aus ganz Deutschland anreisen mussten, konnten regelmäßige Untersuchungsabstände nicht eingehalten werden.

Die follow up Untersuchung beinhaltete die Methoden der Erstuntersuchung. Die Ultraschallbiomikroskopie wurde nach Bedarf durchgeführt. Im Arztbrief wurde auf das notwendige Metastasenscreening der Leber mittels Oberbauchsonografie, die alle 6 Monate durchgeführt werden sollte, hingewiesen. Außerdem wurden die Befunde bei Patientenkontakt abgefragt. Patienten, die nicht zum follow up erschienen, wurden telefonisch oder schriftlich nach ihrem Befinden befragt, und es wurden Befunde vom jeweiligen Haus- und Augenarzt angefordert.

3.1 Einteilung der Therapiegruppen

3.1.1 Jodapplikatorbrachytherapie

Hier wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen wegen der strengeren Anforderungen keine Tumorresektion durchgeführt werden konnte, oder die das Risiko einer Tumorresektion nach eingehender Aufklärung nicht eingehen wollten.

151 Patienten wurden in diese Therapiegruppe eingeschlossen.

3.1.2 Transsklerale Tumorresektion

Die operative Erreichbarkeit des Tumors erforderte einen Mindestabstand von der Papille von 20 Grad sowie eine Tumorausdehnung von weniger als 3 Uhrzeiten. Eine Papilleninfiltration kam dementsprechend nicht vor.

Damit eine transsklerale Tumorresektion durchgeführt werden konnte, mussten wegen der intraoperativ notwendigen arteriellen Hypotonie bei erheblichem Blutungsrisiko des Aderhauttumors sowie anfänglich durchgeführter Hypothermie strenge Kriterien der kardiovaskulären und cerebralen Belastbarkeit erfüllt werden. Das präoperativ durchgeführte Screening umfasste folgende Untersuchungen:

- neurologische Untersuchung mit EEG
- Belastungs EKG oder Stress Echokardiografie
- Langzeit EKG
- 24h Blutdruckmessung
- Lungenfunktionsprüfung

- Labor: Gerinnungsstatus, Blutbild und Leberwerte

Die Entscheidung über die Operationseignung wurde nach Abschluss der Voruntersuchungen durch die Abteilung für Anästhesie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin getroffen.

82 Patienten wurden in diese Therapiegruppe eingeschlossen.

3.2 Therapietechniken

3.2.1 Jodapplikatorbrachytherapie

Die Jodapplikatorbrachytherapie wurde mit einem kollimierten ^{125}J Applikator der Firma ROPES durchgeführt. In den Applikator waren 14 ^{125}J Seeds in Kunststoff eingeklebt und in eine 20mm Stahlhülle eingeschweißt. ^{125}J ist ein Gamma-Strahlen emittierendes Element mit einer Halbwertszeit von 59 Tagen.⁸⁰ Während einer Diaphanoskopie wurden die Tumorausgangsgrenzen auf der Sklera markiert, der Applikator aufgebracht, vernäht und nochmals mittels diaphanoskopischer und funduskopischer Untersuchung die Lage kontrolliert. Als Tumorspitzendosis wurden 100 Gray festgelegt. Die Dosimetrie erfolgte mit Hilfe des Programms „Plaque Simulator“ der Berliner Firma Bebig. Während der Liegezeit des Applikators mussten die Patienten wegen der deutlich höheren Eindringtiefe der ionisierenden Strahlung des Jodapplikators in der Abteilung für Nuklearmedizin betreut werden. Passager abgetrennte Augenmuskeln wurden bei der Entfernung des Applikators refixiert.

3.2.2 Transsklerale Tumorresektion

Die transsklerale Tumorresektion wurde durch ein Team von 3 Operateuren des Universitätsklinikums Benjamin Franklin durchgeführt. Es wurde eine modifizierte Technik nach Foulds und Damato angewendet.⁷⁸ Nach diaphanoskopischer Lokalisation der Tumorausgangsgrenzen wurde ein lamellierter Skleradeckel mit Diamantmesser geschaffen und 1 pars plana Zugang angelegt, durch den ein Teil des Glaskörpers zur Druckentlastung entfernt wurde. Dann wurde in arterieller Hypotension der Tumor transskleral ausgeschnitten und mit dem verbliebenen Skleraanteil entfernt. Abschließend wurde der Skleradeckel am Rand des Exzisionsareals mit Einzelknopfnähten fixiert und der Bulbus mit Schwefelhexafluorid (Gas) tonisiert.

Postoperativ wurden die Patienten über mindestens 24 Stunden intensivmedizinisch überwacht.

Bis November 1993 wurde keine Rutheniumapplikatorbrachytherapie zur Nachbestrahlung durchgeführt. Aufgrund der nachgewiesenen erhöhten Rezidivrate wurde ab diesem Zeitpunkt bis auf eine Ausnahme mit Nachbestrahlungsbeginn am 4. postoperativen Tag eine zeitgleiche Rutheniumapplikatorbrachytherapie (^{106}Ru Applikatoren der Firma Bebig) durchgeführt.⁷⁹ Dabei wurde eine Dosis von mindestens 100 Gray in 3 mm Abstand vom Applikatorbett appliziert. Die Dosimetrie erfolgte mit Hilfe des Programms „Plaque Simulator“ der Berliner Firma Bebig. ^{106}Ru ist ein Beta-Strahlen emittierendes Element mit einer Halbwertszeit von 366 Tagen.⁸⁰ Bei der Entfernung des Applikators wurden gegebenenfalls abgetrennte Augenmuskeln refixiert.

Zur Gruppe der nicht gleichzeitig nachbestrahlten Patienten gehörten 19 der insgesamt 82 Patienten. Eine Patientin wurde in diesem Zeitraum aufgrund der nicht beherrschbaren Tumormasse in tabula enukleiert.

3.2.3 Rezidivbehandlung

Zur Behandlung von Rezidiven und Tumorwachstum in beiden Therapiegruppen wurden die Rutheniumapplikatorbrachytherapie, die Argongrünlaserkoagulation (Firma Zeiss), die Transpupilläre Thermotheapie (TTT, Iridex Diodenlaser, 810nm) und die Exokryokoagulation (Firma Erbe) eingesetzt. Ein Patient wurde nochmals mit einem Jodapplikator bestrahlt. Die Enukleation wurde bei therapierefraktärem Sekundärglaukom, bei trotz weiterer Therapie wachsendem Tumor oder bei Rezidiv des Tumors durchgeführt. Dabei wurde eine neuropatchummantelte Silikonplombe oder eine Hydroxylapatitplombe eingebracht.

3.3 Auswertung

Ausgewertet wurden postoperative Komplikationen, insbesondere das Auftreten von behandlungsbedürftigen Sekundärglaukomen und Strahlenretinopathien, der Visus im Verlauf, die Art und Anzahl der Rezidivbehandlungen, das Auftreten von Metastasen und der Tod durch Metastasen.

Mit Hilfe des Datenbankprogramms Filemaker Pro 4,0 sowie des Statistikprogramms SPSS 12,0 für Windows wurden uni- und multivariate Vergleichsstatistiken erstellt. Zahlen wurden kaufmännisch auf eine Stelle hinter dem Komma gerundet.

4 Ergebnisse

Zunächst folgt eine Darstellung der Ergebnisse des Gesamtkollektivs unterteilt nach Therapieverfahren. Dann werden Kriterien zur statistischen Vergleichbarkeit beider Patientengruppen erläutert und Ergebnisse der Selektion statistisch miteinander verglichen. Die transsklerale Tumorsektion wird im weiteren Verlauf als Exzision abgekürzt.

4.1 Ergebnisse des Gesamtkollektivs

4.1.1 Patientengut

Einen Überblick über das Patientengut gibt folgende Tabelle

Tabelle 6: Patientengut im Gesamtkollektiv

Therapie	Anzahl	Alter in Jahren	Tumorprominenz in mm	Maximaler Tumordurchmesser in mm	Abstand Papille Tumor in Grad	Abstand Makula Tumor in Grad	follow up in Monaten
Jodapplikator	151	59,5 (13,5)	9,2 (1,2)	14,8 (2,7)	34 (23,5)	36 (31,4)	29 (17,6)
Exzision	82	47,6 (12,7)	9,2 (2,1)	14,3 (3,2)	53 (27,1)	56 (27,9)	32 (22,3)
gesamt	233	55,3 (14,3)	9,2 (1,6)	14,6 (2,8)	41 (26,5)	47 (30,6)	30 (19,4)

Mittelwerte (Standardabweichung)

Wesentliche Unterschiede zeigten sich in beiden Patientengruppen bezüglich der Lage des Tumors im Verhältnis zur Papille und zur Makula. Aufgrund der Erreichbarkeit bei der Tumorexzision war der Abstand zur Papille signifikant größer ($p < 0,05$ im Mann Whitney U Test). Dies musste bei der späteren Detailauswertung berücksichtigt werden. Des Weiteren war das Alter in der Jodapplikatorgruppe signifikant höher ($p < 0,05$ im Mann Whitney U Test). Der Abstand zur Makula hingegen wies keine signifikanten Unterschiede auf. Hier gab es aber nur 23 Angaben. Bis auf 2 Jodpatienten befand sich kein Tumor innerhalb der Gefäßbögen. Tumorprominenz und maximaler Tumordurchmesser waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

4.1.2 TNM Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach der TNM Klassifikation ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Lymphknoten- und Metastasierungsstatus waren zum Beginn der Behandlung nicht bekannt.

Tabelle 7: TNM Stadieneinteilung

Stadium / Therapie	Jodapplikator	Exzision	Summe
Ia	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (0,4%)
Ib	1 (0,7%)	1 (1,2%)	2 (0,8%)
II	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
III	130 (86,1%)	75 (91,5%)	205 (88,0%)
IVa	19 (12,6%)	5 (6,1%)	24 (10,3%)
Summe	151 (100%)	82 (100%)	233 (100%)

Einteilungskriterien siehe Tabelle 2, Patientenzahl (in%)

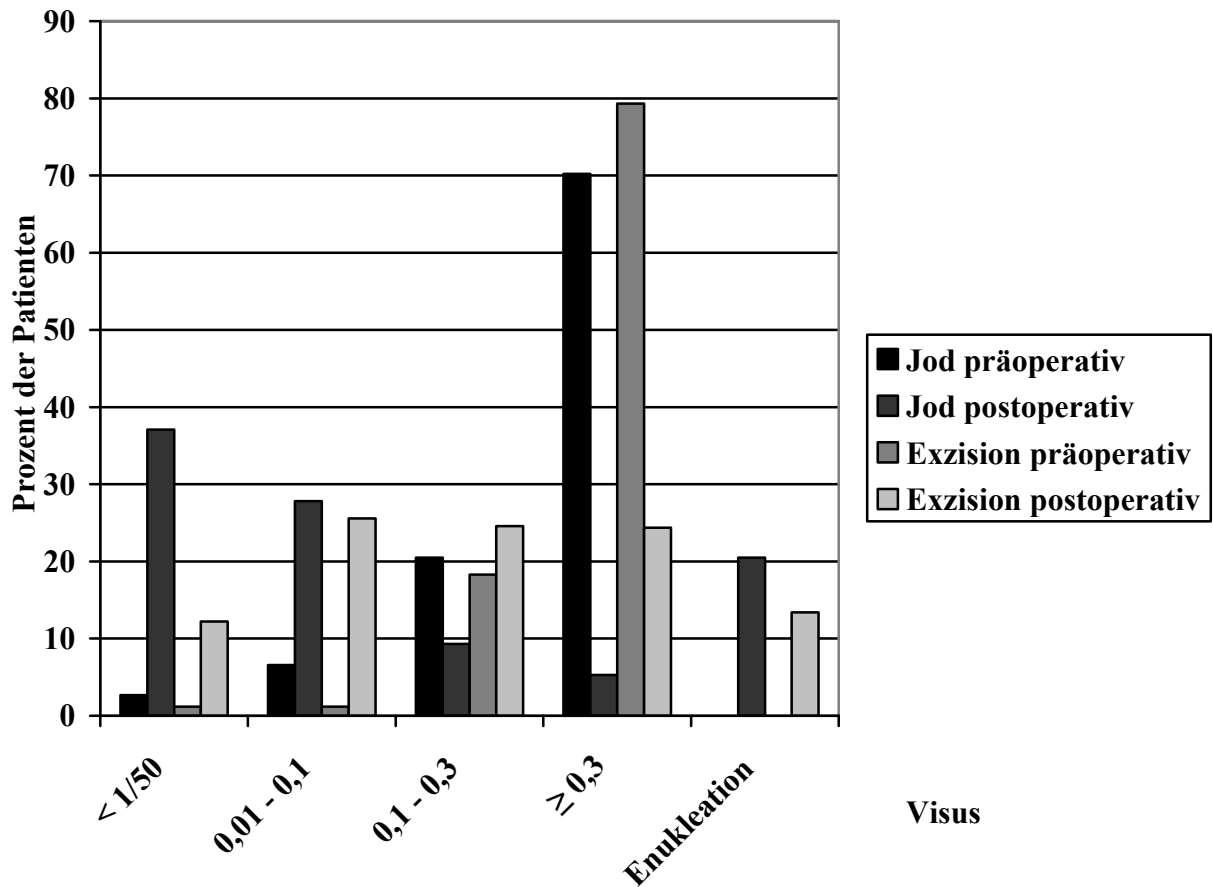
4.1.3 Visus

Betrachtete man den Visus präoperativ und am Ende des follow up unter Einschluss aller Patienten ergab sich folgendes Ergebnis:

Tabelle 8: Darstellung des Visusverlaufs in Kategorien, Patientenzahl (in%)

Visus	Jodapplikator präoperativ	Jodapplikator postoperativ	Exzision präoperativ	Exzision postoperativ
< 1/50	4 (2,6%)	56 (37,1%)	1 (1,2%)	10 (12,2%)
0,01 - 0,1	10 (6,6%)	42 (27,8%)	1 (1,2%)	21 (25,6%)
0,1 -0,3	31 (20,5%)	14 (9,3%)	15 (18,3%)	20 (24,4%)
≥ 0,3	106 (70,2%)	8 (5,3%)	65 (79,3%)	20 (24,4%)
Enukleation		31 (20,5%)		11 (13,4%)
gesamt	151 (100%)	151 (100%)	82 (100%)	82 (100%)

Abbildung 1: Balkendiagramm zum Visusverlauf in Kategorien im Gesamtkollektiv



Die Visusergebnisse bei den Exzisionspatienten waren bei Betrachtung des Gesamtkollektivs besser. Präoperativ hatten 106 (70,2%) Jod- bzw. 65 (79,3%) Exzisionspatienten einen Visus $\geq 0,3$. Am Ende des follow up waren es bei den Jodpatienten noch 8 (5,3%) und bei den Exzisionspatienten 20 (24,4%).

Die folgende Grafik zeigt vergleichend den Visus präoperativ und zum Schluss des follow up der Patienten in beiden Therapieverfahren ohne die 42 enukleierten Patienten.

Tabelle 9: Sekundäreingriffe

Therapie	Jodapplikator 151 (100%)	Exzision 82 (100%)
Kataraktoperation	63 (41,7%)	38 (46,3%)
Vitrektomie	13 (8,6%)	31 (37,8%)
Bulbuseindellende Operation*	0 (0,0%)	12 (14,6%)
Silikonfüllung	3 (2,0%)	20 (24,4%)
Panretinale Laserkoagulation	81 (53,6%)	2 (2,4%)
Zyklokryokoagulation	10 (6,6%)	0 (0,0%)
Zyklophotokoagulation	9 (6,0%)	0 (0,0%)
Netzhautkryokoagulation	18 (11,9%)	3 (3,7%)
Sonstiges	8 (5,3%)	10 (12,2%)

*Plombe oder Cerclage, Patientenanzahl (in%)

Die Häufigkeit von postoperativ notwendigen Vitrektomien war bei den Exzisionspatienten deutlich höher. Hier standen Glaskörperblutung, Ablatio retinae und die Ausbildung von Membransystemen im Mittelpunkt.

Bei 3 Jodapplikatorpatienten wurde aufgrund von rezidivierenden Glaskörperblutungen zweimalig eine pars plana Vitrektomie durchgeführt. Bei 6 Exzisionspatienten wurde zweimalig und bei 2 Patienten dreimalig aufgrund von Ablationes und Bildung von Membransystemen eine Vitrektomie durchgeführt.

Bei 6 Exzisionspatienten erfolgte eine zweimalige Revisionsoperation mit Silikonölfüllung bei Ablatio retinae und Glaskörperblutungen. Bei einem dieser Patienten wurde nur das Silikonöl im Rahmen eines Vorderkammereingriffs ausgetauscht.

Bei 3 Jodapplikatorpatienten wurde wegen Fibrinbildung eine r-TPA Injektion in die Vorderkammer, bei einem Patienten eine PDT und Membranexzision bei subretinaler Neovaskularisation, bei einem Patienten eine Yag Iridotomie, bei einem Patienten eine Goniotrepation bei Sekundärglaukom, bei einem Patienten eine Lidbändchenstraffung und Orbicularisrevision nach Enukleation sowie bei einem Patienten eine Bindehautrevision durchgeführt.

Bei den Exzisionspatienten wurden 5 Sklerarevisionen bei Fistelbildung, 2 Vorderabschnittsrevisionen, 3 Schieloperationen bei 2 Patienten mit Doppelbildern und 1 Probiopsie zur Klärung eines Rezidivs durchgeführt.

4.1.5 Strahlenretinopathien und Sekundärglaukome

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über aufgetretene Strahlenretinopathien und Sekundärglaukome.

Tabelle 10: Strahlenretinopathien und Sekundärglaukome

Therapie	Jodapplikator 151 (100%)	Exzision 82 (100%)
Strahlenretinopathie	91 (60,3%)	5 (6,1%)
Sekundärglaukom	72 (47,7%)	6 (7,3%)

Patientenanzahl (in%)

Als Strahlenretinopathie wurde das Auftreten von Blutungen und Aneurysmen sowie Gefäßproliferationen in Folge der Applikatorbrachytherapie bezeichnet. 12 Patienten der Jodapplikatorgruppe wurden aufgrund der Strahlenretinopathie bis zum Ende des follow up nicht mit panretinaler Laserkoagulation, peripherer Netzhautkryokoagulation, Zyklusphotokoagulation, Zykluslaserkoagulation oder Eukleation behandelt. In der Exzisionsgruppe waren es 3 Patienten.

Als Sekundärglaukom wurden therapiebedürftige Drucksteigerungen $\geq 25\text{mmHg}$ bezeichnet. Die Therapien bestanden aus drucksenkenden Augentropfen, Zyklusphotokoagulation, Zykluslaserkoagulation, peripherer Netzhautkryokoagulation oder panretinaler Laserkoagulation.

4.1.6 Tumorfolgebehandlungen

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Art und Anzahl der notwendigen zusätzlichen Tumorbehandlungen. In diese therapiebedürftige Kategorie fallen Tumoren mit mangelnder Regression, nicht ausreichend behandelten Tumorarealen und Tumorwachstum.

Tabelle 11: Tumorfolgebehandlungen

Therapie	Jodapplikator 151 (100%)	Exzision 82 (100%)
Tumorfolgebehandlung	42 bei 40 (26,5%) Patienten	50 bei 32 (39,0%) Patienten
Rutheniumapplikator	3 (2,0%)	14 bei 11 (13,4%)
Jodapplikator	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Laserkoagulation	2 (1,3%)	14 bei 12 (14,6%)
Kryokoagulation	1 (0,7%)	3 (3,7%)
Endoresektion	1 (0,7%)	2 (2,4%)
TTT	2 (1,3%)	5 bei 3 (3,7%)
Photonenbestrahlung	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Protonenbestrahlung	0 (0,0%)	1 (1,2%)
Enukleation	31 (20,5%)	11 (13,4%)

Patientenanzahl (in %)

In der Jodapplikatorgruppe wurde 1 Patient vor Enukleation mit einem Rutheniumapplikator und 1 Patientin mit Kryokoagulation des Tumors behandelt.

In der Exzisionsgruppe wurde bei einem Patienten dreimalig und bei einem Patienten zweimalig eine Rutheniumapplikatorbrachytherapie als Folgetherapie durchgeführt. Bei 2 Patienten wurde zweimalig eine Laserkoagulation von Tumoranteilen und bei weiteren 2 Patienten zweimalig eine transpupilläre Thermotheapie durchgeführt. Insgesamt wurden 9 Patienten mehrfach nachbehandelt.

4.1.7 Mortalität

Die Mortalität im Laufe des follow up gibt folgende Tabelle wieder.

Tabelle 12: Kaplan Meier log rank Auswertung für das Auftreten von Metastasen

Therapie	Anzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten mit Metastasen	Mittlerer Zeitraum bis zum Auftreten von Metastasen in Monaten
Jodapplikator	151	17	65,8
Exzision	82	10	70,4
insgesamt	233	27	
log rank	0,019	Freiheitsgrad 1	p = 0,891

Die 5 Jahres Mortalität lag in der Kaplan Meier Auswertung bei den Exzisionspatienten bei 30,2% und bei den Jodpatienten bei 22,8%. Dieser Unterschied war ohne statistische Signifikanz.

4.2 Selektiertes Patientengut

4.2.1 Auswahl des Kollektivs

Um die Jodapplikatorpatienten und die Exzisionspatienten vergleichbarer zu machen, erfolgte ein willkürlicher Ausschluss von Patienten mit Tumoren, deren zentraler Tumorrand in der Erstuntersuchung näher als 30 Grad und weiter als 110 Grad von der Papille entfernt lag. Patienten ohne Angabe des maximalen Tumordurchmessers wurden ausgeschlossen. Wegen der geringen Anzahl der Angaben zum Abstand des Tumorrandes von der Makula wurde auf den Einschluss dieses Kriteriums verzichtet. Kein Tumor lag innerhalb der großen Gefäßbögen.

Der Altersdurchschnitt blieb mit dieser Selektion jedoch unterschiedlich ($p=0,000$ im Mann Whitney U Test). Eine weitere Eingrenzung des Kollektivs führte zu einer noch kleineren Anzahl eingeschlossener Patienten. Daher wurde auf die Altersgleichheit im Kollektiv verzichtet. Dies musste jedoch bei der weiteren Auswertung berücksichtigt werden.

Die 13 Patienten in der Exzisionsgruppe, bei denen nicht im Anschluss an die Resektion eine Rutheniumapplikatorbrachytherapie durchgeführt wurde, wurden eingeschlossen und nur bei den Rezidivbehandlungen separat dargestellt.

Eine Übersicht über das selektierte Patientengut gibt folgende Tabelle.

Tabelle 13: Patientengut im selektierten Kollektiv, Mittelwerte (Standardabweichung)

Therapie	Anzahl der Patienten	Alter in Jahren	Tumorprominenz in mm	Maximaler Tumordurchmesser in mm	Abstand Papille Tumor in Grad	follow up in Monaten
Jodapplikator	92	60,2 (12,9)	9,2 (1,2)	14,8 (2,5)	47,6 (18,5)	30,4 (18,1)
Exzision	70	47,6 (13,0)	9,4 (1,8)	14,5 (3,0)	51,3 (20,4)	28,2 (20,0)
gesamt	162	54,8 (14,3)	9,3 (1,5)	14,7 (2,7)	49,2 (19,3)	29,5 (18,9)
p im Mann Whitney U Test		0,000	0,279	0,621	0,245	0,336

Um eine vollständige statistisch signifikante Gleichheit aller Parameter zu erreichen, hätte der Abstand von der Papille > 35 Grad und das Alter < 55 Jahre als Einschlusskriterien benutzt werden müssen. Dann wären nur 15 Jodapplikatorpatienten und 38 Exzisionspatienten in der Auswertung geblieben. Daher fiel der Entschluss, auf die Altersgleichheit zu verzichten.

4.2.2 TNM Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung nach der TNM Klassifikation ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Lymphknoten- und Metastasierungsstatus waren zum Beginn der Behandlung nicht bekannt.

Tabelle 14: TNM Stadieneinteilung

Stadium / Therapie	Jodapplikator	Exzision	Summe
III	77 (83,7%)	66 (94,3%)	143 (88,3%)
IV	15 (16,3%)	4 (5,7%)	19 (11,7%)
Summe	92 (100%)	70 (100%)	162 (100%)

Einteilungskriterien siehe Tabelle 2, Patientenzahl (in %)

Es handelte sich somit um Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien.

4.2.3 Visus

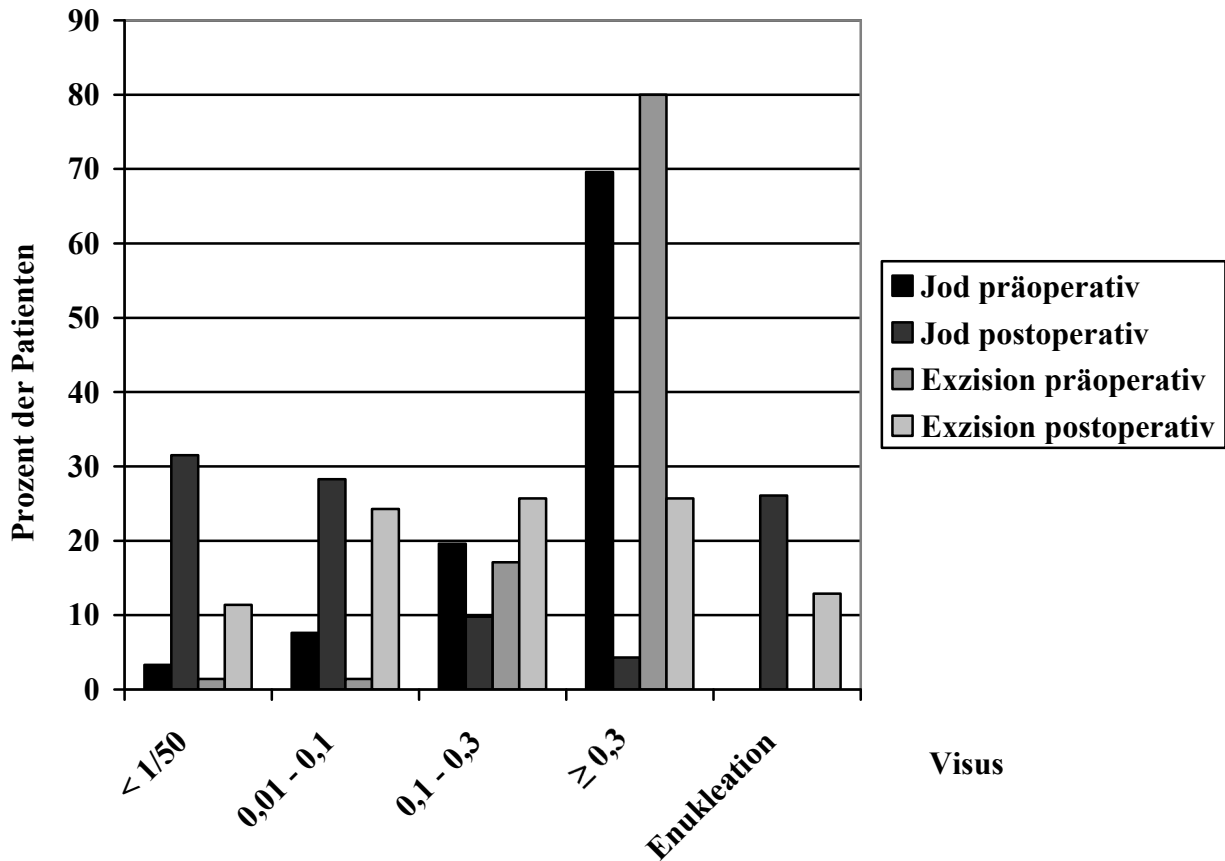
Betrachtete man den Visus präoperativ und am Ende des follow up unter Einschluss aller Patienten, ergab sich folgendes Ergebnis:

Tabelle 15: Darstellung des Visusverlaufs in Kategorien

Visus	Jodapplikator präoperativ	Jodapplikator postoperativ	Exzision präoperativ	Exzision postoperativ
< 1/50	3 (3,3%)	29 (31,5%)	1 (1,4%)	8 (11,4%)
0,01 - 0,1	7 (7,6%)	26 (28,3%)	1 (1,4%)	17 (24,3%)
0,1 - 0,3	18 (19,6%)	9 (9,8%)	12 (17,1%)	18 (25,7%)
≥ 0,3	64 (69,6%)	4 (4,3%)	56 (80,0%)	18 (25,7%)
Enukleation		24 (26,1%)		9 (12,9%)
gesamt	92 (100%)	92 (100%)	70 (100%)	70 (100%)

Patientenanzahl (in%)

Abbildung 3: Balkendiagramm zum Visusverlauf in Kategorien im selektierten Kollektiv



Die Visusergebnisse bei den Exzisionspatienten waren besser. Präoperativ hatten 64 (69,6%) Jodapplikator- bzw. 56 (80,0%) Exzisionspatienten einen Visus $\geq 0,3$. Am Ende des follow up waren es bei den Jodapplikatorpatienten noch 4 (4,3%) bzw. bei den Exzisionspatienten 18 (25,7%).

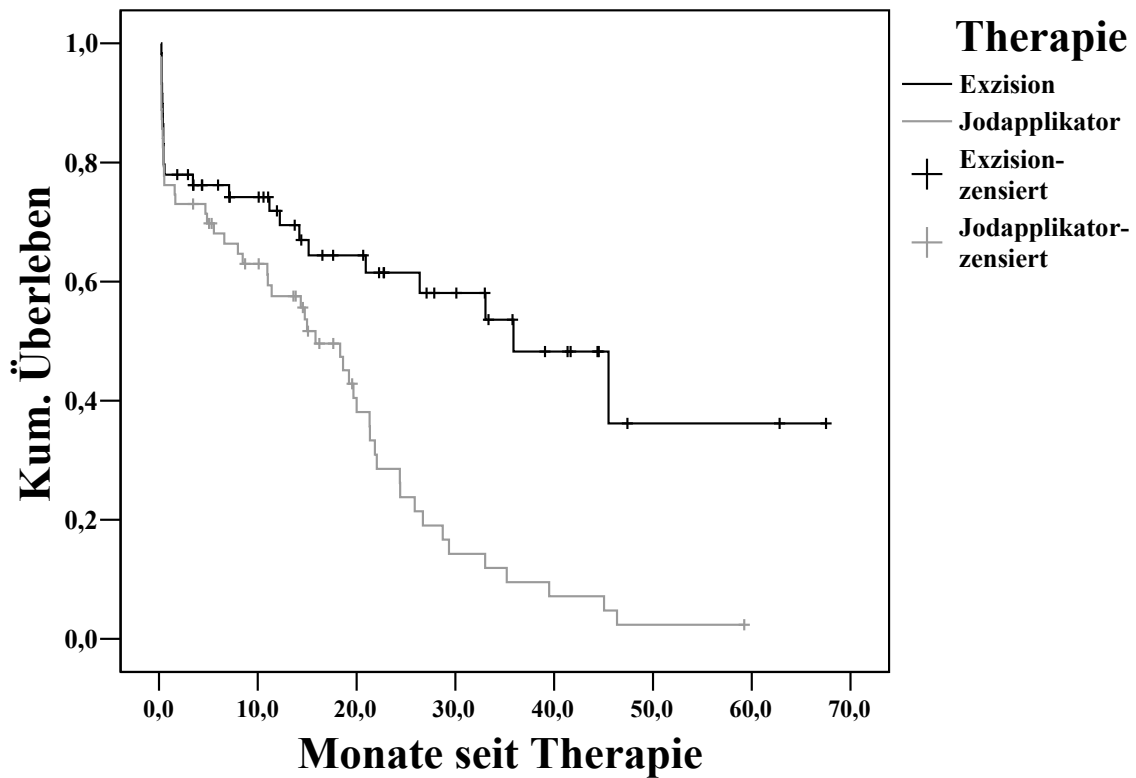
Die folgende Grafik zeigt vergleichend den Visusverlauf präoperativ und zum Schluss des follow up der Patienten in beiden Therapieverfahren ohne die 33 enukleierten Patienten.

Tabelle 16: Kaplan Meier log rank Auswertung für den Visusverlust < 0,1

Therapie	Anzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten mit dauerhaftem Visus < 0,1	Mittlerer Zeitraum bis zum Eintreten des Ereignisses Visus < 0,1 (in Monaten)
Jodapplikator	63	50	16,8
Exzision	59	24	36,4
insgesamt	122	74	
log rank	13,46	Freiheitsgrad 1	p = 0,0002

Das bedeutet, dass bei den Jodapplikatorpatienten häufiger und schneller ein Visusverlust unter 0,1 stattfand als bei den Exzisionspatienten. Im Umkehrschluss blieb der Visus bei den Exzisionspatienten häufiger und länger über 0,1. Die Kaplan Meier Überlebenskurven zeigen dies anschaulich.

Abbildung 5: Kaplan Meier Überlebenskurven für den Visusverlust < 0,1



4.2.5 Cox Regression für den Visusverlauf

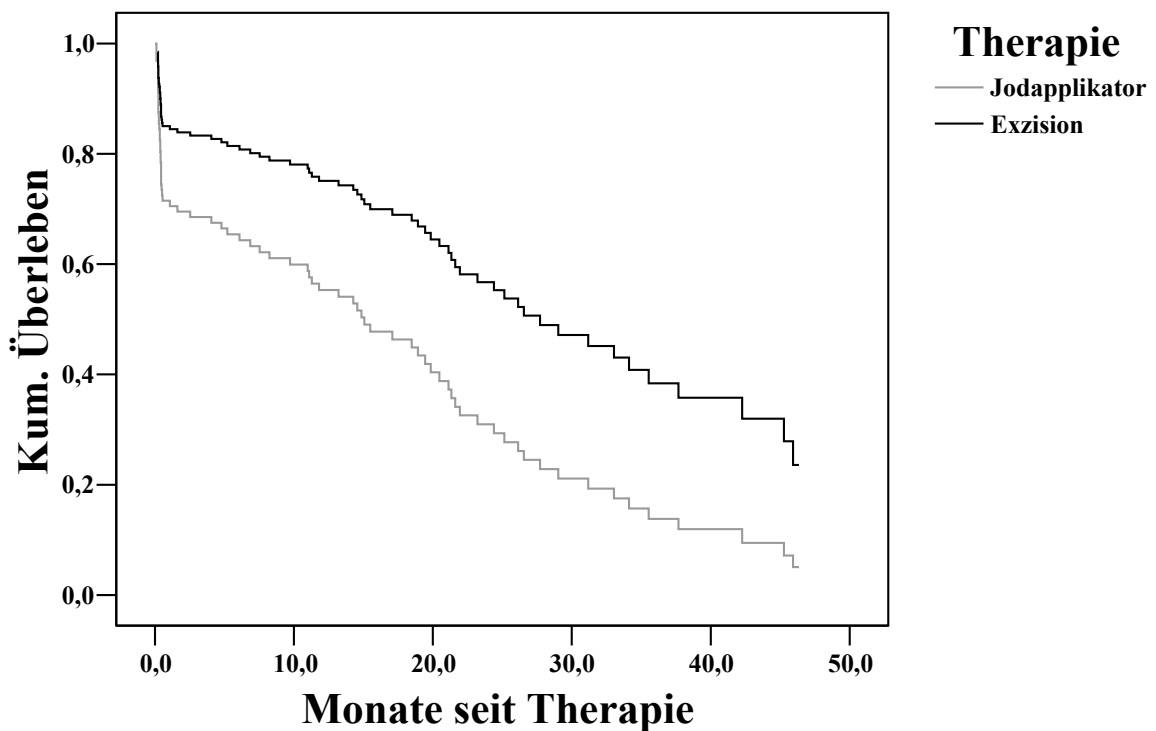
Mit Hilfe der Cox-Regression ließ sich der Einfluss des Alters abschätzen. Bei reiner Betrachtung des Visusverlustes unter 0,1 zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Alters mit erwartetem Risikoquotienten von 1,024 ($\text{Exp}(B)$) bei einer Signifikanz von 0,004. Das bedeutet, dass das Risiko einer Visusverschlechterung unter 0,1 in der Gruppe über dem Altersdurchschnitt (53 Jahre in dieser Statistik) höher war, als das in der Gruppe unterhalb des Altersdurchschnitts. Dieser Einfluss des Alters war aber bei Einschluss des Therapieverfahrens in die Statistik nicht mehr signifikant ($p = 0,128$). Das Therapieverfahren war der wesentliche Faktor für den Erhalt eines Visus $\geq 0,1$ ($p = 0,008$). Hier bestand ein deutlicher Unterschied mit Verdopplung des Risikoquotienten für eine Visusverschlechterung $< 0,1$ auf 2,068 bei den Jodapplikatorpatienten im Vergleich zu den Exzisionspatienten.

Tabelle 17: Cox-Regression für den Visusverlust < 0,1

	B	df*	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					Untere	Obere
Alter allein	0,023	1	0,004	1,024	1,007	1,040
Alter	0,013	1	0,128	1,013	0,996	1,031
Therapie	0,726	1	0,008	2,068	1,211	3,530

* Freiheitsgrad

Abbildung 6: Cox-Regression Überlebenskurven für den Visusverlust < 0,1 unter
Einschluss von Alter und Therapie



In den ersten 3 Monaten nach Therapie fallen beide Kurven stark ab, danach zeigt sich ein kontinuierlicher Verlauf. Dies lag an der postoperativ häufigeren und dauerhaften Sehverschlechterung unter 0,1 in beiden Therapiegruppen. Hatten die Patienten diesen postoperativen Zeitraum überstanden, sank das Risiko deutlich ab.

4.2.6 Sekundäreingriffe

Die folgende Übersicht zeigt die Anzahl der notwendigen Sekundäreingriffe (Anzahl der Patienten) ohne Nennung der Rezidivbehandlungen.

Tabelle 18: Sekundäreingriffe

Therapie	Jodapplikator 92 (100%)	Exzision 70 (100%)
Kataraktoperation	38 (41,3%)	32 (45,7%)
Vitrektomie	9 (9,8%)	28 (40,0%)
Bulbuseindellende Operation	0 (0,0%)	10 (14,3%)
Silikonfüllung	2 (2,2%)	18 (25,7%)
Panretinale Laserkoagulation	49 (53,3%)	2 (2,9%)
Zyklokryokoagulation	7 (7,6%)	0 (0,0%)
Zyklophotokoagulation	6 (6,5%)	0 (0,0%)
Netzhautkryokoagulation	12 (13,0%)	3 (4,3%)
Sonstiges	6 (6,5%)	7 (10,0%)

Patientenanzahl (in %)

Die Häufigkeit von postoperativ notwendigen Vitrektomien war bei den Exzisionspatienten deutlich höher. Hier standen Glaskörperblutung, Ablatio retinae und die Ausbildung von Membransystemen im Mittelpunkt.

Bei den Jodapplikatorpatienten wurde bei 2 Patienten aufgrund von rezidivierenden Glaskörperblutungen zweimalig eine pars plana Vitrektomie durchgeführt. Bei den Exzisionspatienten wurde bei 6 Patienten zweimalig und bei 2 Patienten dreimalig aufgrund von Ablationes und Bildung von Membransystemen eine postoperative Vitrektomie durchgeführt.

Bei 5 Exzisionspatienten erfolgte eine zweimalige Revisionsoperation mit Silikonölfüllung bei Ablatio retinae und Glaskörperblutungen. Bei einem dieser Patienten wurde nur das Silikonöl im Rahmen eines Vorderkammereingriffs ausgetauscht.

Bei den Jodapplikatorpatienten wurde bei 2 Patienten bei Fibrinbildung eine r-TPA Injektion in die Vorderkammer, bei einem Patienten eine Yag Iridotomie und bei einem Patienten eine Lidbändchenstraffung und Orbicularisrevision nach Enukleation sowie bei einem Patienten eine Bindehautrevision durchgeführt.

Bei den Exzisionspatienten wurden 4 Sklerarevisionen bei Fistelbildung, 1 Vorderabschnittsrevision, 3 Schieloperationen bei 2 Patienten mit Doppelbildern und 1 Probiopsie zur Klärung eines Rezidivs durchgeführt.

4.2.7 Strahlenretinopathien und Sekundärglaukome

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über aufgetretene Strahlenretinopathien und Sekundärglaukome.

Tabelle 19: Strahlenretinopathien und Sekundärglaukome

Therapie	Jodapplikator 92 (100%)	Exzision 70 (100%)
Strahlenretinopathie	55 (59,8%)	4 (5,7%)
Sekundärglaukom	44 (47,8%)	5 (7,1%)

Patientenanzahl (in%)

Als Strahlenretinopathie wurde das Auftreten von Blutungen und Aneurysmen, sowie Gefäßproliferationen in Folge der Applikatorbrachytherapie bezeichnet. 8 Patienten der Jodapplikatorgruppe wurden aufgrund der Strahlenretinopathie bis zum Ende des follow up nicht mit panretinaler Laserkoagulation, peripherer Netzhautkryokoagulation, Zyklusphotokoagulation, Zykluskoagulation oder Eukleation behandelt. In der Exzisionsgruppe waren es 2 Patienten.

Als Sekundärglaukom wurden therapiebedürftige Drucksteigerungen ≥ 25 mmHg bezeichnet. Die Therapien bestanden aus drucksenkenden Augentropfen, Zyklusphotokoagulation, Zykluskoagulation, peripherer Netzhautkryokoagulation oder panretinaler Laserkoagulation.

4.2.7.1 Kaplan Meier Überlebenskurven für das Auftreten eines behandlungsbedürftigen Sekundärglaukoms

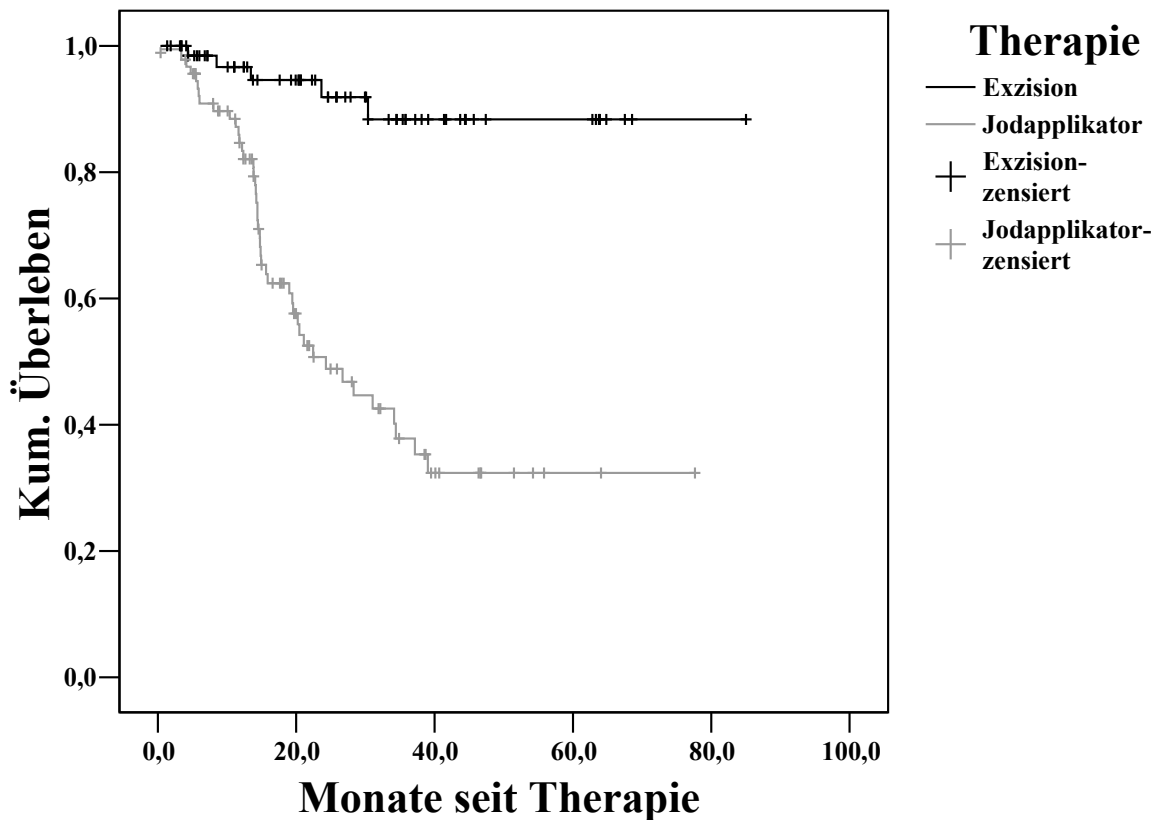
Die Kaplan Meier Überlebensstatistik für das Auftreten eines Sekundärglaukoms zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im log rank Test zugunsten der Exzisionspatienten ($p < 0,0002$).

Tabelle 20: Kaplan Meier log rank Auswertung für das Auftreten eines Sekundärglaukoms

Therapie	Anzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten mit Sekundärglaukom	Mittlerer Zeitraum bis zum Eintreten des Sekundärglaukoms in Monaten
Jodapplikator	92	44	37,7
Exzision	70	5	77,3
insgesamt	162	49	
log rank	28,19	Freiheitsgrad 1	p = 0,0000

Das bedeutet, dass bei den Jodpatienten häufiger und schneller ein Sekundärglaukom auftrat als bei den Exzisionspatienten.

Abbildung 7: Kaplan Meier Überlebenskurven für das Auftreten eines Sekundärglaukoms



4.2.7.2 Cox-Regression für das Auftreten eines Sekundärglaukoms

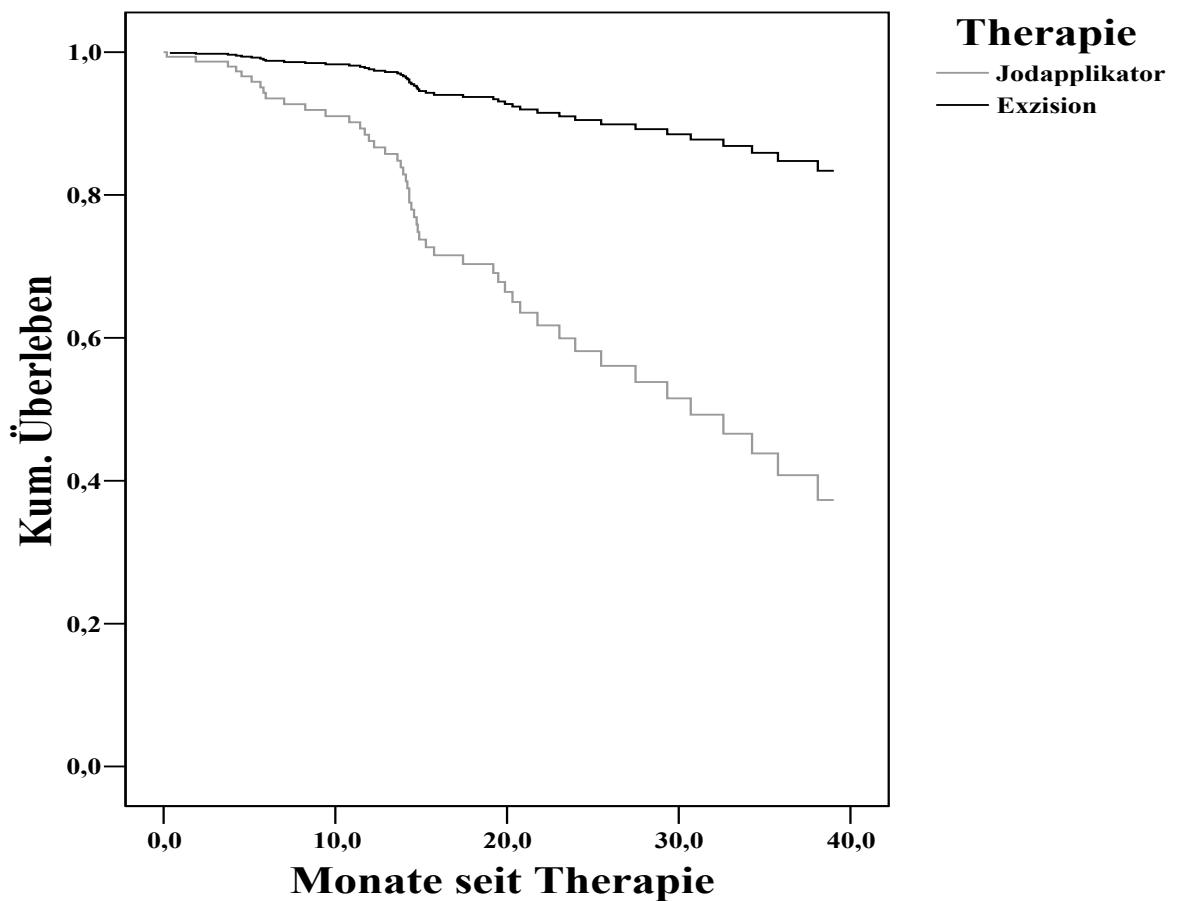
In der durchgeführten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf das Auftreten eines Sekundärglaukoms mit einem Risikoquotienten von 1,068 (Exp (B)) und $p = 0,000$. Bei folgendem Einschluss des Therapieverfahrens in die Berechnung zeigte sich der Einfluss des Alters mit einem Risikoquotienten von 1,048 und $p = 0,000$ aber auch der Einfluss des Therapieverfahrens mit einem Risikoquotienten von 5,425 und $p = 0,001$. Der Einfluss des Therapieverfahrens spielte mit dem deutlich höheren Risikoquotienten eine bedeutendere Rolle als das Alter. Dies bestätigte die Ergebnisse der Kaplan Meier Analyse.

Tabelle 21: Cox-Regression für das Auftreten eines Sekundärglaukoms

	B	df*	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					Untere	Obere
Alter allein	0,065	1	0,000	1,068	1,042	1,094
Alter	0,047	1	0,000	1,048	1,023	1,074
Therapie	1,691	1	0,001	5,425	2,085	14,116

* Freiheitsgrad

Abbildung 8: Cox-Regression Überlebenskurven für das Auftreten eines Sekundär-
glaukoms unter Einschluss von Alter und Therapie



4.2.8 Tumorfolgebehandlungen

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Art und Anzahl der notwendigen zusätzlichen Tumorbehandlungen. In diese therapiebedürftige Kategorie fielen Tumoren mit mangelnder Regression, nicht ausreichend behandelten Tumorarealen und Tumorwachstum.

Tabelle 22: Tumorfolgebehandlungen

Therapie	Jodapplikator 92 (100%)	Exzision 70 (100%) / mit Rutheniumapplikatorbrachytherapie nach Exzision 57 (100%)
Tumorfolgebehandlungen	31 bei 31 (33,7%) Patienten	34 bei 25 (35,7%) Patienten / 19 bei 16 (28,1%)
Rutheniumapplikator	2 (2,2%)	9 (12,9%) / 4 (7,0%)
Jodapplikator	1 (1,1%)	0 (0,0%) / 0 (0,0%)
Laserkoagulation	1 (1,1%)	10 (14,3%) / 3 (5,3%)
Kryokoagulation	0 (0,0%)	1 (1,4%) / 0 (0,0%)
Endoresektion	1 (1,1%)	2 (2,9%) / 2 (3,5%)
TTT	1 (1,1%)	2 (2,9%) / 2 (3,5%)
Photonenbestrahlung	1 (1,1%)	0 (0,0%) / 0 (0,0%)
Protonenbestrahlung	0 (0,0%)	1 (1,4%) / 1 (1,8%)
Enukleation	24 (26,1%)	9 (12,9%) / 7 (12,3%)

Patientenanzahl (in %)

In der Exzisionsgruppe wurde bei einem Patienten zweimalig eine Rutheniumapplikatorbrachytherapie als Folgetherapie durchgeführt. Bei 2 Patienten wurde zweimalig eine Laserkoagulation von Tumoranteilen und bei weiteren 2 Patienten zweimalig eine transpupilläre Thermotherapie durchgeführt. Insgesamt wurden 5 Patienten mehrfach nachbehandelt und 9 enukleiert.

Bei Ausschluss der Exzisionspatienten ohne direkte Rutheniumapplikatorbrachytherapie zeigte sich eine Reduktion der Tumorfolgebehandlungen in der Exzisionsgruppe von 35,7% auf 28,1%.

4.2.9 Enukleationen

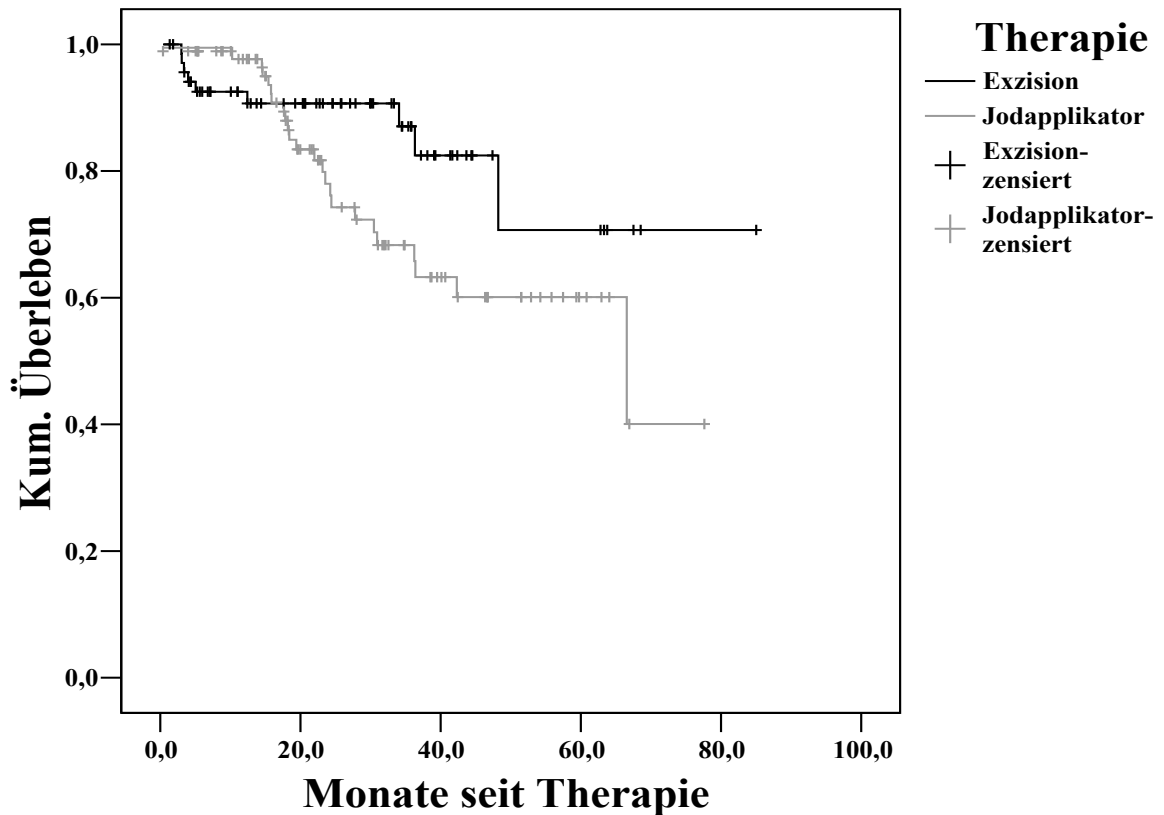
In der Gruppe der Folgebehandlungen war eine statistische Auswertung der Enukleationen sinnvoll, da der Augenerhalt ein wichtiges Therapieziel für die Patienten darstellte.

Tabelle 23: Kaplan Meier log rank Auswertung für E nukleationen

Therapie	Anzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten mit E nukleation	Mittlerer Zeitraum bis zur E nukleation in Monaten
Jodapplikator	92	24	54,1
Exzision	70	9	69,2
insgesamt	162	33	
log rank	3,03	Freiheitsgrad 1	P = 0,0817

Das bedeutet, dass in der Kaplan Meier Überlebensstatistik kein signifikanter Unterschied in den Therapiegruppen bezüglich der E nukleationen bestand.

Abbildung 9: Kaplan Meier Überlebenskurven für E nukleationen



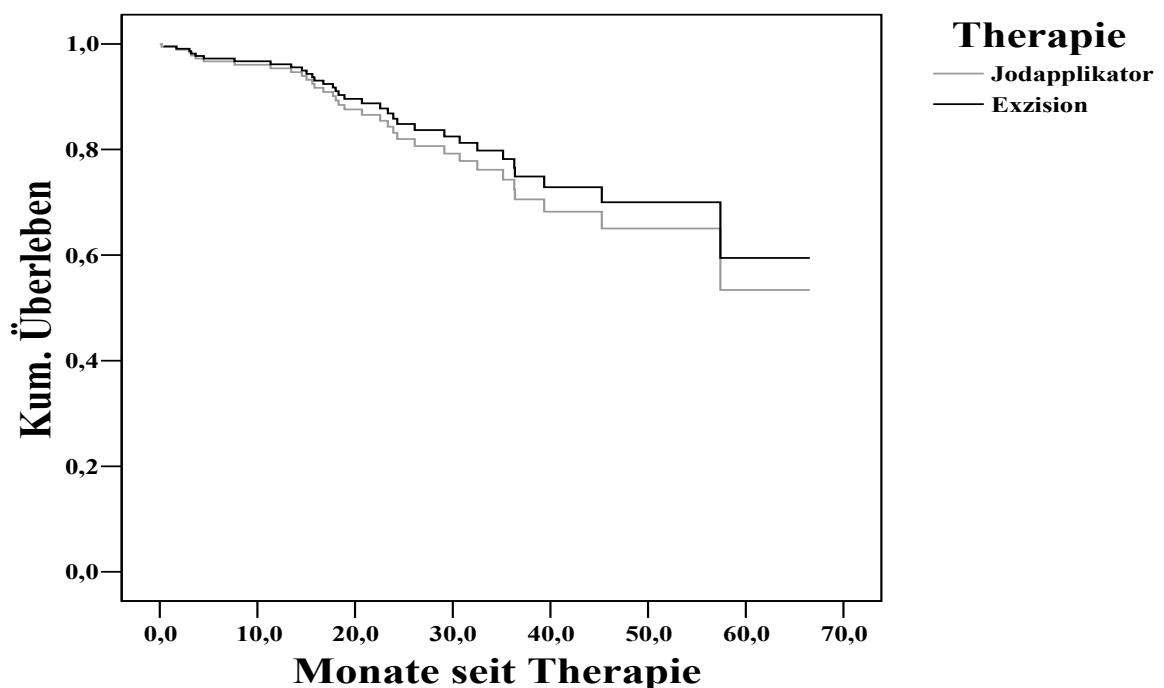
Berücksichtigte man den Einfluss des Alters auf die Eukleationsrate mittels Cox-Regression, zeigte sich, dass das Alter den größeren Einfluss als die Therapieform hatte. Der Risikoquotient für das Alter betrug ohne Berücksichtigung der Therapieform 1,049 (Exp (B)) mit $p = 0,001$ und mit Berücksichtigung der Therapie 1,046 mit $p = 0,003$. Der Risikoquotient für den Einfluss der Therapie betrug 1,207 mit $p = 0,659$ und war somit nicht signifikant.

Tabelle 24: Cox-Regression für Eukleationen

	B	df*	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall . für Exp(B)	
					Untere	Obere
Alter allein	0,048	1	0,001	1,049	1,021	1,078
Alter	0,045	1	0,003	1,046	1,015	1,078
Therapie	0,188	1	0,659	1,207	0,524	2,784

* Freiheitsgrad

Abbildung 10: Cox-Regression Überlebenskurven für Eukleationen unter Einschluss von Alter und Therapie



4.2.10 Mortalität

Die Anzahl der Patienten mit im Laufe des follow up diagnostizierten Metastasen geben folgende Tabellen und Abbildungen wieder.

4.2.10.1 Kaplan Meier Überlebenskurven und Cox-Regression für das Auftreten von Metastasen und für den Tod durch Metastasen

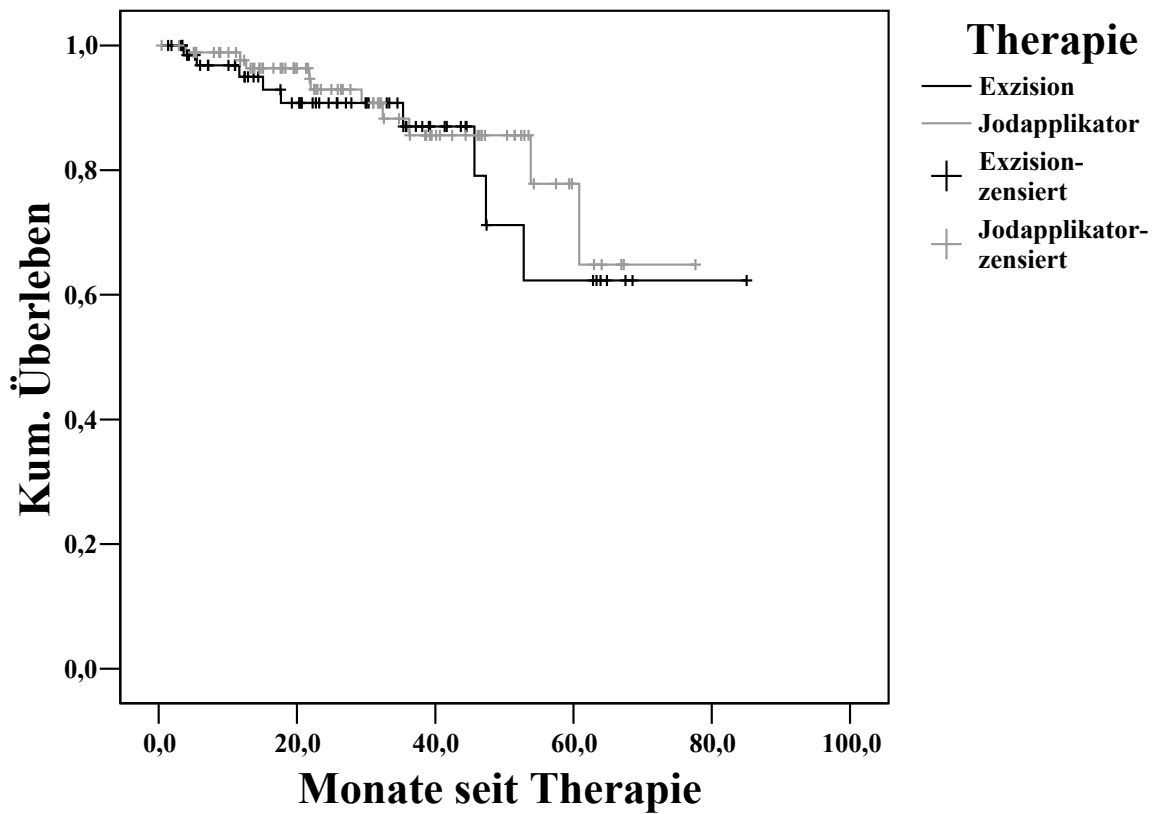
In der Überlebensstatistik ergab sich folgendes Bild.

Tabelle 25: Kaplan Meier log rank Auswertung für das Auftreten von Metastasen

Therapie	Anzahl der eingeschlossenen Patienten	Anzahl der Patienten mit Metastasen	Mittlerer Zeitraum bis zum Auftreten von Metastasen in Monaten
Jodapplikator	92	10	65,9
Exzision	70	9	67,4
insgesamt	162	19	
log rank	0,38	Freiheitsgrad 1	p = 0,5396

Es bestand kein signifikanter Unterschied für das Auftreten von Metastasen in beiden Therapiegruppen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Fallzahl für eine statistische Auswertung der Mortalität sehr klein war. Die 5 Jahres Mortalität lag in der Kaplan Meier Auswertung bei den Exzisionspatienten bei 36,7% und bei den Jodpatienten bei 32,9% ohne statistische Signifikanz.

Abbildung 11: Kaplan Meier Überlebenskurven für das Auftreten von Metastasen



In der Cox-Regression war das Alter kein signifikant beeinflussender Faktor ebenso wenig das Therapieverfahren ($p = 0,265$ bzw. $0,354$).

Tabelle 26: Cox-Regression für das Auftreten von Metastasen

	B	df*	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					Untere	Obere
Alter allein	0,010	1	0,545	1,010	0,978	1,044
Alter	0,017	1	0,365	1,017	0,981	1,054
Therapie	-0,466	1	0,354	0,628	0,234	1,682

* Freiheitsgrad

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Auswertung des Gesamtkollektivs zeigte deutlich bessere Visusergebnisse in der Exzisionsgruppe nach Therapie mit 48,8% der Patienten mit einem Visus $\geq 0,1$ versus 14,6% in der Jodapplikatorgruppe (Tabelle 8). Die Anzahl der Sekundäreingriffe ohne Rezidivbehandlung lag bei den Exzisionspatienten bei 116 auf 82 Patienten entsprechend 1,4 Sekundäreingriffen pro Patient und bei den Jodapplikatorpatienten bei 205 Eingriffen auf 151 Patienten entsprechend 1,3 Sekundäreingriffen pro Patient. Dabei überwogen bei den Jodapplikatorpatienten die notwendigen Eingriffe wegen Komplikationen durch Strahlenretinopathie (panretinale Laserkoagulation, Zyklokryo- und photokoagulation sowie Netzhautkryokoagulation) mit 118 bei 151 Patienten (78,1%) versus 5 Eingriffe bei 82 Patienten mit Exzision (6,1%). Umgekehrt ist das Verhältnis bei netzhautchirurgiebedürftigen Komplikationen (Vitrektomie, bulbuseindellende Operation, Silikonfüllung) mit 63 bei 82 Patienten mit Exzision (76,8%) versus 16 Eingriffe bei 151 Jodapplikatorpatienten (10,6%) (Tabelle 9).

Bei den Tumorfolgebehandlungen war bei 39,0% der Exzisionspatienten und bei 26,5% der Jodapplikatorpatienten eine erneute Tumorbehandlung notwendig.

Die 5 – Jahres Mortalität lag bei den Exzisionen bei 30,2% und bei den Jodapplikatoren bei 22,8 % ohne statistische Signifikanz (Tabelle 12).

Da das Kollektiv jedoch statistisch signifikante Unterschiede im Abstand des Tumorrandes von der Papille aufwies, war eine schlussfolgende Beurteilung der beiden Therapieverfahren hier nicht erlaubt.

Die Einschränkung des auszuwertenden Kollektivs auf einen Papillenabstand ≥ 30 Grad und ≤ 110 Grad brachte ein bis auf das Alter statistisch vergleichbares Kollektiv. Der Altersunterschied musste bei den Auswertungen berücksichtigt werden (Tabelle 13).

Die guten Visusergebnisse nach Exzisionstherapie blieben auch im selektierten Patientengut erhalten. Am Ende des follow up standen 51,4% der Exzisionspatienten (mit einem Visus von $\geq 0,1$) 14,1% der Jodapplikatorpatienten gegenüber (Tabelle 15). Präoperativ waren dies 97,1% bei den Exzisions- und 89,2% bei den Jodapplikatorpatienten. Kaplan Meier Überlebenskurve und Cox Regression unter Einschluss des Alters bestätigten diesen Unterschied signifikant (Tabelle 16, Abbildung 5, Tabelle 17, Abbildung 6). Dies bedeutete einen Vorteil für die Patienten in der Exzisionsgruppe mit besseren visuellen Ergebnissen.

Bei den Sekundäreingriffen ohne Rezidivtherapie zeigte sich folgendes Bild: Bei den Exzisionspatienten waren 100 Eingriffe bei 70 Patienten entsprechend 1,4 Sekundäreingriffen pro Patient notwendig, bei den Jodapplikatorpatienten waren es 129 bei 92 Patienten entsprechend 1,4 Sekundäreingriffen pro Patient. Dabei standen bei den Jodpatienten wiederum die Eingriffe durch Strahlenretinopathie bedingt mit 74 von 92 (80,4%) versus 5 bei 70 Exzisionspatienten (7,1%) im Vordergrund. 11 netzhautchirurgische Eingriffe bei 92 Jodapplikatorpatienten (11,9%) und 56 Eingriffe bei 70 Exzisionspatienten (80%) standen sich hier gegenüber (Tabelle 18).

Bei Auswertung der Sekundärglaukome zeigte sich ein sowohl tabellarisch sowie in der Kaplan Meyer Analyse und der Cox Regression unter Einschluss des Alters als beeinflussende Variable geringeres Vorkommen eines behandlungsbedürftigen Sekundärglaukoms bei den Exzisionspatienten mit 7,1% versus 47,8% bei den Jodapplikatorpatienten (Tabelle 19, Abbildung 7, Tabelle 21, Abbildung 8).

Tumorfolgebehandlungen waren bei 33,7% der Jodapplikatorpatienten und bei 35,7% der Exzisionspatienten notwendig. Eine geringere Behandlungsrate bei Exzisionspatienten zeigte sich, wenn die 13 Patienten ohne direkte Rutheniumapplikatorbrachytherapie ausgeschlossen wurden mit 28,1% (Tabelle 22).

Bei den Enukleationen zeigte sich ein tabellarischer Unterschied zwischen den Gruppen mit 24 Enukleationen in der Jodapplikatorgruppe (26,1%) und 9 bei 70 Exzisionspatienten (12,8%) (Tabelle 22). Jedoch ergab die Kaplan Meier Analyse und die Cox Regression unter Einschluss des Alters als beeinflussende Variable keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 23, Abbildung 9, Tabelle 24, Abbildung 10).

Die Auswertung der Mortalität bezüglich des Auftretens von Metastasen und den Tod durch Metastasen zeigte keinen signifikanten Unterschied in beiden Therapiegruppen (Tabelle 25, Abbildung 11, Tabelle 26).

5 Diskussion

Uveale Melanome sind global gesehen mit einer Inzidenz von 5 – 8 pro eine Million Einwohner seltene Tumore, auch wenn es sich um die häufigsten intraokularen malignen Tumoren des Menschen handelt.¹ Für den einzelnen Patienten bedeutet dieser Tumor jedoch die Auseinandersetzung mit einer Krebserkrankung mit möglichem Verlust der Sehkraft auf dem betroffenen Auge sowie eine gewisse Wahrscheinlichkeit, an Metastasen zu versterben. Heute steht eine Vielzahl von therapeutischen Optionen zur Verfügung. In den letzten 20 Jahren haben sich die Verfahren drastisch verändert. Nach der primären Enukleation seit 1881 entstand seit 1930 die Bestrahlung mit Isotopen von Cobalt, Ruthenium und Jod in Form von Applikatoren, die auf den Augapfel aufgebracht werden. Weitere Bestrahlungsoptionen bieten die stereotaktische Gamma Knife Bestrahlung, die Protonentherapie sowie die stereotaktische Konvergenzbestrahlung. Die Transpupilläre Tumor Thermotherapie sowie die Laserkoagulation der Tumoren werden als adjuvante Therapieverfahren angewendet. Chirurgisch werden die Tumoren nach Protonenbestrahlung per Vitrektomie reseziert (Endoresektion) oder transskleral exzidiert (ggf. Nachbestrahlung mittels Applikator) oder primär transskleral exzidiert und mittels Applikator (meist ¹⁰⁶Ruthenium) nachbestrahlt. Die Auswahl des Therapieverfahrens hängt von der Tumorlage und Größe sowie dem Alter und Gesundheitszustand des Patienten ab.^{43,47,52}

Die Mortalitätsrate bei großen uvealen Melanomen ist besonders hoch und reicht von 36% in der Collaborative Ocular Melanoma Study bis zu fast 80% bei Coleman bei sehr großen Tumoren.^{74,75} Die Therapie großer uvealer Melanome ist eine Herausforderung für Patient und Arzt. Der Patient wünscht den Erhalt seines erkrankten Auges und möglichst auch der Sehkraft. Alle alternativen Verfahren müssen sich an der Mortalität des bewährten Verfahrens der primären Enukleation messen.⁸¹

Eine Standardtherapie dieser Melanome stellt die Bestrahlung mit ¹²⁵Jod Applikatoren dar. Nachteile einer Therapie mit Bestrahlung des Tumors mittels Applikator sind eine hohe Rate an Sehverschlechterungen unter 0,1 bei 57% der Patienten bei Shields sowie die hohe Rate von Strahlenretinopathien bis 25% und Neovaskularisationsglaukom mit 21% der Fälle in der gleichen Studie.⁸¹ Welches alternative Verfahren kann diese Komplikationen reduzieren und eine bessere Sehkraft für die Patienten bringen? Die transsklerale Tumorresektion versprach einen neuen Ansatz. Der Tumor konnte lokal entfernt werden und damit die sonst notwendige hohe Bestrahlungsdosis deutlich zur reinen Nachbestrahlung und Rezidivprophylaxe reduziert werden.^{78,79} Strahlenretinopathien und Optikusneuropathien sollten durch dieses Verfahren

vermindert werden und somit auch eine bessere Sehkraft postoperativ erreicht werden. Somit wurden in dieser Studie die Jodapplikatorbrachytherapie und die transsklerale Tumorresektion mit und vor 1993 ohne konsekutive Rutheniumapplikatorbrachytherapie als Therapieverfahren zur Behandlung großer uvealer Melanome ausgewählt. Zum Zeitpunkt des Beginns der Studie waren andere bulbuserhaltene Verfahren wie die Endoresektion nach Protonenteletherapie für große Melanome noch nicht ausreichend etabliert.⁸² Eine randomisierte Studie ist bei der geringen Inzidenz des malignen Melanoms der Aderhaut kaum möglich.¹ So handelt es sich auch in dieser Studie um ein selektiertes Patientengut, das durch Zuweisung in das Tumorzentrum des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin (jetzt Charité, Campus Benjamin Franklin) entstand. Dieses bedingte auch das retrospektive Vorgehen in dieser Studie.

Um die Therapieverfahren vergleichbar zu machen, erfolgte in der Auswertung eine Selektion der Patienten nach Lage des Tumors, da im Gesamtkollektiv sowohl das Alter als auch der Abstand des zentralen Tumorrandes von der Papille signifikant unterschiedlich waren (Tabelle 6). Es entstanden bis auf das Alter statistisch signifikant übereinstimmende Teilgruppen. Damit fielen Tumoren heraus, deren zentraler Tumorrand näher als 30 Grad und weiter als 110 Grad von der Papille entfernt lag. In der Auswertung verblieben 162 Patienten (Tabelle 13). Die selektierte Patientengruppe stellt die bisher größte gematchte Vergleichsgruppe beider Therapieverfahren dar.

Den Einfluss der zentraleren Lage der Tumoren in der Jodapplikatorgruppe im Gesamtkollektiv zeigen folgende Tabellen.

Tabelle 27: Darstellung des Visusverlaufs in Kategorien im Gesamtkollektiv und im selektierten Patientengut

Visus	Jodapplikator präoperativ gesamt / selektiert	Jodapplikator postoperativ gesamt / selektiert	Exzision präoperativ gesamt / selektiert	Exzision postoperativ gesamt / selektiert
< 0,1	9,3% / 10,9%	64,9% / 59,8%	2,4% / 2,9%	37,8% / 35,7%
≥ 0,1	90,7% / 89,1%	14,6% / 14,1%	97,6% / 97,1%	48,8% / 51,4%
Enukleation		20,5% / 26,1%		13,4% / 12,9%
gesamt	100% / 100%	100% / 100%	100% / 100%	100% / 100%
Fallzahl	151 / 92	151 / 92	82 / 70	82 / 70

Im selektierten Patientengut zeigte sich bei den Visusergebnissen keine deutliche Änderung im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Interessanterweise nahm jedoch der Anteil der Enukleationen bei den Jodapplikatorpatienten in der Selektion von 20,5 auf 26,1% zu. Es zeigte

sich in der statistischen Auswertung mittels Kaplan Meier Analyse und Cox Regression jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Enukleationen in den beiden Therapiegruppen (Tabelle 23, Abbildung 9, Abbildung 10).

Bei den Sekundäreingriffen ohne Berücksichtigung von Zweittherapien oder Rezidivtherapien des Tumors zeigte sich im Gesamtkollektiv sowie in der Selektion ein ähnlicher Prozentsatz an Kataraktoperationen, gleichzeitig jedoch ein Überwiegen der Strahlenretinopathie bedingten Eingriffe bei Jodapplikatorpatienten und der netzhautchirurgischen Eingriffe bei den Exzisionspatienten ohne wesentliche Unterschiede zwischen Gesamtkollektiv und Selektion.

Tabelle 28: Sekundäreingriffe im Gesamtkollektiv und im selektierten Patientengut

Therapie	Jodapplikator gesamt / selektiert	Exzision gesamt / selektiert
Kataraktoperation	41,7% / 41,3 %	46,3% / 45,7%
Netzhautchirurgie*	8,6% / 9,7%	52,4% / 54,3%
Strahlenretinopathie bedingte Eingriffe**	78,1% / 80,4%	6,1% / 7,1%
Fallzahl	151 / 92	82 / 70

* Vitrektomien, bulbuseindellende Operationen

** Laserkoagulation, Zyklokryo- und -photokoagulation, Netzhautkryokoagulation

Die Entscheidung zu einer Tumorexzision bedingte somit deutlich mehr aufwendigere Sekundäreingriffe mit Operation in Vollnarkose als die Jodapplikatortherapie.

Ähnlich gleiche Anteile zeigten sich bei den Sekundärglaukomen und der Metastasierung.

Tabelle 29: Sekundärglaukome und Mortalität im Gesamtkollektiv und im selektierten Patientengut

Therapie	Jodapplikator gesamt / selektiert	Exzision gesamt / selektiert
Sekundärglaukome	47,7% / 47,8%	7,3% / 7,1%
5 – Jahres Mortalität	22,8% / 32,9%	30,2% / 36,7%
Fallzahl	151 / 92	82 / 70

Einen Überblick über die notwendigen Tumorfolgebehandlungen zeigt folgende Tabelle.

Tabelle 30: Tumorfolgebehandlungen im Gesamtkollektiv und im selektierten Patientengut

Therapie	Jodapplikator gesamt / selektiert	Exzision gesamt / selektiert
Anzahl	42 bei 40 Patienten / 31 bei 31 Patienten 26,5% / 33,7 %	50 bei 32 Patienten / 34 bei 25 Patienten 39,0% / 35,7%
Fallzahl gesamt	151 / 92	82 / 70

Hier zeigte sich zum zweiten Mal ein Unterschied vom Gesamtkollektiv zum selektierten Patientengut. Die Tumornachbehandlungsrate stieg in der selektierten Jodapplikatorgruppe auf 33,7% an und sank in der Exzisionsgruppe auf 35,7%. Wenn die nicht direkt mit Rutheniumapplikator nachbestrahlten Patienten ausgeschlossen wurden zeigte sich eine Reduzierung der Tumornachbehandlungsrate auf 28,1%, also deutlich weniger als bei den Jodapplikatoren (Tabelle 22).

Zur statistischen Auswertung war eine möglichst genaue Übereinstimmung des Kollektivs in den verglichenen Therapieverfahren zu fordern, um den Einfluss nicht identischer Faktoren in der Auswertung zu minimieren. Bis auf die Altersungleichheit konnte eine statistisch signifikante Gleichheit in der Selektion nach Tumorage erreicht werden.

Welche Vorteile bot nun die transsklerale Tumoresektion gegenüber der Jodapplikatorbrachytherapie?

Der für den Patienten wichtigste Vorteil war der statistisch signifikant bessere Visuserhalt $\geq 0,1$ in der Exzisionsgruppe im selektierten Kollektiv. 51,4% der Exzisionspatienten und 14,1% der Jodapplikatorpatienten hatten am Ende des follow up einen Visus $\geq 0,1$. Ein wichtiges Therapieziel wurde damit erreicht. Kaplan Meier Analyse und Cox-Regression unter Einschluss des Alters als beeinflussende Variable zeigten ein statistisch signifikant besseres Ergebnis mit $p = 0,0002$ in der Kaplan Meier Analyse und $p = 0,008$ in der Cox-Regression mit einem doppelt so großen Risiko einer Sehverschlechterung $< 0,1$ in der Jodapplikatorgruppe ($\text{Exp (B)} = 2,068$) mit ausreichendem Konfidenzintervall (1,211 - 3,530) (Tabelle 16, Abbildung 5, Tabelle 17, Abbildung 6).

Der Visuserhalt in der Exzisionsgruppe war deutlich besser als in der vergleichenden Studie von Augsburg, der Cobaltapplikatoren mit Exzisionen verglich. Hier zeigten nur 33,2% der Patienten einen Visuserhalt von $\geq 0,1$ in der Kaplan Meier Analyse.⁸³ Bei Damato hatten mindestens 50% der Patienten nach Resektion noch einen besseren Visus als Fingerzählen. Je nach Lage des Tumors waren es bis zu 93% der Patienten.⁸⁴

Bei den Jodapplikatorpatienten zeigte sich ein ähnlicher Verlauf des Visus wie bei Shields, in dessen Studie nach 5 Jahren 57% der Patienten einen Visus $< 0,1$ hatten. Hier handelte es sich aber um einen Durchschnitt aller Applikatorergebnisse (Jod, Ruthenium, Cobalt und Iridium).⁸¹

Das geringere Auftreten von behandlungsbedürftigen Sekundärglaukomen war ein weiterer Vorteil der Exzision gegenüber den Jodapplikatoren. Der Grund war die deutlich geringere applizierte Strahlendosis nach Exzision. 47,8% der Jodapplikatorpatienten standen hier 7,1% der Exzisionspatienten gegenüber. Kaplan Meier Analyse und Cox-Regression zeigten eine statistische Signifikanz mit $p = 0,0000$ in der Kaplan Meier Analyse und $p = 0,001$ in der Coxregression mit 5 fach erhöhtem Risiko der Glaukomentwicklung ($\text{Exp(B)} = 5,425$ und Konfidenzintervall 2,085 - 14,116) (Tabelle 20, Abbildung 7, Tabelle 21, Abbildung 8).

Die Glaukomrate bei den Exzisionspatienten im untersuchten Patientengut lag etwas höher als bei Shields mit 4%.⁴¹

Bei den Jodapplikatorpatienten lag die Glaukomrate unter der in der Studie von Puusaari, in der die 5 Jahres Inzidenz eines Sekundärglaukoms bei Jodapplikatoren bei 60% lag.⁸⁵

Die Tumorkontrolle war ein entscheidender Punkt im Vergleich der Therapieverfahren. Waren hier Unterschiede zu finden?

Bei 25 von 70 Exzisionspatienten musste eine Tumornachbehandlung durchgeführt werden, bei 9 Patienten mehrfach. Dies entspricht 35,7% der Patienten. Nach Einführung der direkten Rutheniumapplikatornachbestrahlung sank diese Rate auf 28,1%. Im Vergleich zu Shields und Damato sind diese Raten hoch. In der Studie von Shields mit 81 Patienten mit Exzision des Tumors zeigten lediglich 9 Patienten (11%) Zeichen eines erneuten Tumorwachstums.⁴¹ Bei Damato lag die Rate nach Exzisionen bei 8% im Durchschnitt bei unterschiedlichen Tumoren.⁴⁰

Bei den Jodapplikatorpatienten wurde bei 31 Patienten von 92 eine Tumornachbehandlung durchgeführt. Dies entspricht 32,6% der Patienten und lag höher als bei den Exzisionspatienten nach Einführung der direkten Rutheniumapplikatornachbestrahlung (28,1%, Tabelle 22). Bei der Applikatortherapie von Melanomen größer 8 mm zeigten 26 von 354 Patienten (7,3%) bei Shields Wachstumszeichen.⁸¹ Ein Vergleich mit der hier vorliegenden Studie ist schwierig, da

die Kriterien für ein Tumorwachstum oder eine mangelnde Tumorregression mit konsekutiver Therapie des Tumors nicht dezidiert dargestellt wurden.

Bedeuteten diese Ergebnisse eine schlechtere Tumorkontrolle als in den zitierten Studien? Ein wesentlicher Faktor der Tumorkontrolle ist das Verhindern des Auftretens von Metastasen und somit dem Versterben des Patienten. Die 5 Jahres Mortalitätsrate in dieser Studie mit einer Entwicklung von Metastasen mit 36,7% in der Exzisionsgruppe und 32,9% in der Jodapplikatorgruppe war nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In der Kaplan Meier Analyse zeigte sich kein Unterschied der Mortalität zwischen beiden Therapieverfahren mit $p = 0,54$ (Tabelle 25). Bei Einschluss des Alters in die Cox Regression zeigte sich weder ein Einfluss des Alters noch des Therapieverfahrens auf die Mortalität im Sinne des Auftretens von Metastasen und den Tod durch Metastasen (Tabelle 26). Bei Damato lag die 5 Jahres Mortalitätsrate bei Exzisionspatienten mit großen Tumoren zwischen 20 und 44%.⁴⁰ Bei Shields lag die 5 Jahres Mortalitätsrate bei großen Melanomen, die mit einem Applikator behandelt wurden bei 30%.⁸¹ Somit liegen die Mortalitätsraten in dieser Studie vergleichbar zu anderen Studien.

Bei den Eukleationen zeigte sich in der Kaplan Meier Analyse und in der Cox Regression kein signifikanter Unterschied beider Therapiegruppen. Prozentual waren es bei den Exzisionspatienten nur 12,9% bzw. nach Einführung der direkten Rutheniumapplikatornachbestrahlung 12,3% der Patienten und bei den Jodapplikatorpatienten 26,1% (Tabelle 22). Die Kaplan Meier Analyse erbrachte jedoch nur einen statistischen Unterschied mit einem p von 0,0817 (Tabelle 23, Abbildung 9). Bei der Cox Regression unter Einschluss des Alters zeigte sich ein deutliches Überwiegen des Risikofaktors höheres Lebensalter mit $p = 0,003$ und einem nicht signifikanten Einfluss der Therapieform mit $p = 0,659$ und die 1 einschließendem Konfidenzintervall (Tabelle 24). Die dazugehörige Grafik zeigt eine Angleichung der Kurven im Vergleich zu denen der Kaplan Meier Analyse in der Cox Regression unter Berücksichtigung des Alters und der Therapie (Abbildung 10). Die Eukleationsrate bei den Jodapplikatorpatienten mit 26,1% entspricht in etwa der 5 Jahres Eukleationsrate bei Shields mit 24%.⁸¹ Bei Damato lag die Eukleationsrate bei Exzisionspatienten bei 22%.⁴⁰ Hierbei handelte es sich aber um das gesamte resezierte Patientengut mit Tumoren von anteriorer bis posteriorer Lage und unterschiedlicher Größe.

Ein relativer Nachteil bei den Exzisionspatienten war die höhere Anzahl von notwendigen netzhautchirurgischen Eingriffen mit 38 von 70 (54,3%) zu 9 von 92 (9,8%) in der Jodapplikatorgruppe (Tabelle 28). Dies bedeutete die Inkaufnahme eines höheren Risikos

möglicher Folgeoperationen mit Vollnarkose bei einer Entscheidung zur Exzision. Demgegenüber stand das deutlich höhere Risiko von Eingriffen wegen des Auftretens einer Strahlenretinopathie bei Jodapplikatorpatienten mit 74 von 92 (80,4%) versus 5 bei 70 Exzisionspatienten (7,1%) (Tabelle 28). Die Belastung durch die jeweiligen Folgeeingriffe sollten individuell eingeschätzt und besprochen werden und in die Therapiewahl mit einfließen.

Parallel zu den Therapieverfahren in dieser Studie wurde auch die Resektion ab interno nach Vorbestrahlung mit Protonen im Universitätsklinikum Benjamin Franklin weiterentwickelt. Aufgrund der Komplikationen durch die Tumornekrose bei alleiniger Protonenbestrahlung der Tumoren erscheint eine Endoresektion sinnvoll. Bechrakis berichtete 2004 über erste Erfolge. Die Konkurrenzfähigkeit des Verfahrens bleibt abzuwarten.⁸⁶

Eine wesentliche Rolle in der Melanombehandlung wird die Entwicklung von Verfahren zur Therapie der Metastasen spielen. Zurzeit gibt es die Chemotherapie bei disseminierten Metastasen mit Gemcytabin und Treosulfan. Ein Einsatz dieser oder anderer Substanzen als adjuvante Chemotherapie bei Hochrisikopatienten wäre erstrebenswert. Auch eine Immunisierung gegen Bestandteile der Tumorzelloberfläche könnte eine Verbesserung der Mortalitätsrate erbringen. Hier liegen große Chancen zur Verbesserung des Überlebens und ggf. auch zur Verbesserung der heutigen Therapiemöglichkeiten bei Aderhautmelanomen.⁷⁷

6 Zusammenfassung

Aus der durchgeführten Studie lässt sich folgern, dass bei einer Entscheidung zur transskleralen Tumorresektion bei großen Aderhautmelanomen eine höhere Chance auf Visuserhalt am erkrankten Auge besteht. Dieses funktionell bessere Ergebnis muss mit der vermehrten Anzahl netzhautchirurgischer Eingriffe abgewogen werden. Nachteile der Jodapplikatorbrachytherapie sind das erhöhte Risiko für einen Visusverlust $< 0,1$ und die deutlich erhöhte Anzahl von behandlungsbedürftigen Strahlenretinopathien und Sekundärglaukomen. Mortalität und die Rate von Enukleationen unterscheiden sich nicht signifikant.

Ein wesentlicher Punkt in der Entscheidung der Therapieform muss neben den anästhesiologischen Voraussetzungen zu einer Exzisionstherapie das ausführliche Patientengespräch mit dem Darlegen der Vor- und Nachteile beider Methoden sein. Der Arzt muss die Voraussetzungen zur Durchführung der Therapie abklären und die Motivation des Patienten bezüglich der Therapiemethoden herausfinden. Nur der aufgeklärte Patient kann die für ihn richtige Entscheidung treffen. Die wichtigsten Punkte für ihn werden die Mortalitätsrate, das funktionelle und das kosmetische Ergebnis der Therapie sein.

7 Literaturverzeichnis

¹ Egan, KM, Seddon, JM, Glynn, RJ, Gragoudas, ES, Albert, DM: Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1988, 32, 4: 239 - 251.

² Strickland, D, Lee, JA: Melanomas of the eye: Stability of rate. *Am J Epidemiol* 1981; 113, 6: 700 - 702.

³ Kaneko, A: Incidence of malignant melanoma of the eye in Japan. *Rinsho Ganka* 1979, 33: 941 - 947.

⁴ Jensen, OA: Malignant melanomas of the human uvea; 25-year follow-up of cases in Denmark. *Acta Ophthalmol* 1963, 60: 161 - 182.

⁵ Shammas, HF, Blodi, FC: Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 1977, 95: 63 - 69.

⁶ Yanoff, M, Zimmerman, LE: Histogenesis of malignant melanoma of the uvea, II; Relationship of uveal nevi to malignant melanomas. *Cancer* 1967, 20: 493 - 507.

⁷ Seddon, JM, Maclaughlin, DT, Albert, DM, Gragoudas, ES, Ference III, M: Uveal melanomas presenting during pregnancy and the investigation of oestrogen receptors in melanomas. *Br J Ophthalmol* 1982, 66: 695 - 704.

⁸ Egan, KM, Quinn, JL, Gragoudas, ES: Childbearing history associated with improved survival in choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999, 117: 939 - 942.

⁹ modifiziert übernommen aus: Egan, KM, Seddon, JM, Glynn, RJ, Gragoudas, ES, Albert, DM: Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1988, 32, 4: 239 - 251, ergänzt mit Kaneko, A: Incidence of malignant melanoma of the eye in Japan. *Rinsho Ganka* 1979, 33: 941 - 947.^{1,3}

¹⁰ Übersicht aus Duke Elder: Malignant melanoma. In: *System of Ophthalmology* 1966, Band 9: 841 - 916.

¹¹ Laennec, René-Théophile-Hyacinthe: *De l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du cœur*. Herausgegeben in Paris 1819 von Brossan, JA und Chaudé, JS.

¹² Laennecs o.g. Werk zu Lungen- und Herzerkrankungen war zu seiner Zeit ein weit verbreitetes medizinisches Standardwerk mit 5 französischen, 2 belgischen, 7 englischen, 4 amerikanischen, 3 deutschen und einer italienischen Ausgabe. Laennec war der Erfinder des Stethoskops (1819) und verstarb mit 45 Jahren an Tuberkulose.

¹³ Lawrence, W.: Melanosis of the eye. London Medical Gazette 1845, 36: 961 - 966.

¹⁴ Sichel: Annales d'oculistique (Paris) 1851, 26: 148 ff.

¹⁵ Virchow, Rudolf: Die krankhaften Geschwülste. Dreißig Vorlesungen gehalten während des Wintersemesters 1862 - 1863 an der Universität zu Berlin 1863, I: 19, Verlag von August Hirschwald.

¹⁶ von Graefe, Albrecht: Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie 1868, 14, 2: 103ff.

¹⁷ Knapp, H: Die intraoculären Geschwülste. Archiv für Augenheilkunde, 1868, 8: 82ff.

¹⁸ Fuchs, Ernst (1882): Das Sarcom des Uvealtractus. In: Berichte der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft 1900, 28: 197 - 199.

¹⁹ Lagrange: Traité des tumeurs de l'oeil. Paris 1901, 1.

²⁰ Coppez: Arch Ophthalmol, 1901, 21, 1: 141ff.

²¹ von Recklinghausen, FD: Über die multiplen Fibrome der Haut und Ihre Beziehungen zu den multiplen Neuromen. Berlin 1882.

²² Ribbert, Hugo: Ueber das Melanosarkom. In: Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1897, 21: 471 - 500.

²³ Acton, HW: Melanotic growths; researches on the alterations in the melanoblastic layer of vertebrates, to explain the structure and origin of these growths. Indian J Med Res 1922, 9: 464 - 495.

²⁴ Masson, P: Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses. Annales d'anatomie pathologique et d'anatomie normale médeco-chirurgicale 1926, III, 5: 417 - 453.

²⁵ Dvorak - Theobald, G: Neurogenic origin of choroidal sarcoma. Arch Ophthalmol 1937, 18: 971 - 997

- ²⁶ Moore, RF: Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. Br J Ophthalmol 1930, 14: 145 - 158.
- ²⁷ Stallard, HB: Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. Br J Ophthalmol 1966, 50: 147 - 155.
- ²⁸ Lommatzsch, P: Treatment of choroidal melanomas with ¹⁰⁶Ru/¹⁰⁶Rh beta-ray applicators. Surv Ophthalmol 1974, 19, 2: 85 - 100.
- ²⁹ Siehe Einleitung in: Quivey, JM, Augsburger, J, Snelling, L, Brady, LW: ¹²⁵I Plaque therapy for uveal melanoma. Cancer 1996, 77, 11: 2356 -2362.
- ³⁰ Soulières, D, Rousseau, A, Tardif, M, et al.: The radiosensitivity of uveal melanoma cells and the cell survival curve. Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol 1995, 233: 85 - 89.
- ³¹ Gragoudas, ES, Goitein, M, Koehler, AM, et al.: Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas. Am J Ophthalmol 1977, 83: 665 - 673.
- ³² Mueller, AJ, Talies, S, Schaller, UC, et al.: Die stereotaktische Präzisionsbestrahlung großer uvealer Melanome mit dem Gamma-Knife. Ophthalmologe 2000, 97: 537 - 545.
- ³³ Meyer - Schwickerath, G: The preservation of vision by treatment of intraocular tumors with light coagulation. Arch Ophthalmol 1961, 66: 458 - 466.
- ³⁴ Barr, CC, Norton, EWD: Recurrence of choroidal melanoma after photocoagulation therapy. Arch Ophthalmol 1983, 101: 1737 - 1740.
- ³⁵ Curtin, VT, Norton, EWD: Pathological changes in malignant melanomas after photocoagulation. Arch Ophthalmol 1963, 70: 150 - 157.
- ³⁶ Weve war der Erfinder der Diathermie, vgl. Weve, HJM: Über operative Behandlung von intraokularen Tumoren mit Erhaltung des Bulbus. Archiv für Augenheilkunde 1937, 110: 482 - 491.
- ³⁷ Lauber, H: Zur diathermischen Behandlung beginnender Aderhautgeschwülste. Berichte der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft 1938, 52: 119 - 126.
- ³⁸ Peyman, GA, Juarez, CP, Diamond, JG, Raichand, M: Ten years experience with eye wall resection for uveal malignant melanomas. Ophthalmology 1984, 91: 1720 - 1725.

- ³⁹ Foulds, WS: Results of local excision of uveal tumors. In: Intraocular tumors, Lommatzsch, PK et al., Springer Verlag 1983: 374 - 377.
- ⁴⁰ Damato, BE, Paul, J, Foulds, WS: Risk factors for metastatic uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol* 1996, 80: 109 - 116.
- ⁴¹ Shields, JA, Shields, CL, Shah, P, Sivalingam, V: Partial lamellar sclerouvectomy for ciliary body and choroidal tumors. *Ophthalmology* 1991, 98: 971 - 983.
- ⁴² Foulds, WS: The local excision of choroidal melanomata. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1973, 93, 0: 343 - 346.
- ⁴³ Damato, BE: An approach to the management of patients with uveal melanoma. *Eye* 1993, 7: 388 - 397.
- ⁴⁴ Shields, CL, Shields, JA, De Potter, P, Kheterpal, S: Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1996, 103: 1642 - 1650.
- ⁴⁵ Shields, CL, Shields, JA, Perez, N, Singh, AD, Cater, J: Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2002, 109, 2: 225 - 234.
- ⁴⁶ Shields, CL, Cater, J, Shields, JA et al.: Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: Tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2002, 120, 7: 933 - 940.
- ⁴⁷ Zhao, DY, Shields, CL, Shields, JA, Gunduz, K: Update on the management of posterior uveal melanoma. *J Ophthalmic Nurs Technol* 1998, 17, 2: 66 - 71.
- ⁴⁸ Zigmann, S: Effects of near ultraviolet radiation on the lens and retina. *Doc Ophthalmol* 1983, 55: 375 - 391.
- ⁴⁹ Prescher, G, Bornfeld, N, Becher, R: Nonrandom chromosomal abnormalities in primary uveal melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82: 1765 - 1769.
- ⁵⁰ Houlston, RS, Damato, BE: Genetic predisposition to ocular melanoma. *Eye* 1999, 13: 43 - 46.
- ⁵¹ Taylor, GN, Guerry, D, Bondi, EE et al.: Lack of association between intraocular melanoma and cutaneous dysplastic nevi. *Am J Ophthalmol* 1984, 98: 478 - 482.

- ⁵² Bornfeld, N: Diagnose und Therapie maligner Melanome der Uvea. *Ophthalmologie* 1992, 89: W61 - W78.
- ⁵³ Gallagher, RP, Elwood, JM, Rootman, J et al.: Risk factors for ocular melanoma: Western Canada melanoma study. *J Natl Cancer Ins* 1985, 74: 775 - 778.
- ⁵⁴ Morpugo, G, Porro, MN, Passi, S, Fanelli, C: The role of UV light in the control of melanogenesis. *J Theor Biol* 1980, 83: 247 - 254.
- ⁵⁵ Albert, DM: The association of viruses with uveal melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979, 98: 1397 - 1399.
- ⁵⁶ Tumoren der Uvea aus: Kanski, JJ (Herausgeber): *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie*, Stuttgart 1996: 199 - 208.
- ⁵⁷ Augsburger, JJ, Gamel, JW, Lauritzen, K, Brady, LW: Cobalt 60 plaque radiotherapy versus enucleation for posterior uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1990, 109: 585 - 592.
- ⁵⁸ Bechrakis, NE, Foerster, MH, Bornfeld, N: Biopsy in indeterminate intraocular tumors. *Ophthalmology* 2002, 109, 2: 235 - 242.
- ⁵⁹ Callender, GR: Malignant melanocytic tumors of the eye, A study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1931, 36, 131 - 142.
- ⁶⁰ Mc Lean, IW, Foster, WD, Zimmerman, LE, Gamel, JW: Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983, 96: 502 - 509.
- ⁶¹ Sobin, LH, Wittekind, CH: *Ophthalmic Tumours*, Springer Verlag 2002.
- ⁶² Mc Lean, IW, Foster, WD, Zimmerman, LE: Uveal melanoma: Location, size, cell type and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol* 1982, 13, 2: 123 - 132.
- ⁶³ Zimmerman, LE, McLean, IW, Foster, WD: Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells? *Br J Ophthalmol* 1978, 62: 420 - 425.
- ⁶⁴ Mc Lean, IW, Foster, WD, Zimmerman, LE, Martin, DG: Inferred natural history of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980, 19, 7: 760 - 770.

- ⁶⁵ Zimmerman, LE, Mc Lean, IW: An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1979, 87, 6: 741 - 760.
- ⁶⁶ Zimmerman, LE, Mc Lean, IW: Metastatic disease from untreated uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1979, 88, 3: 524 - 534.
- ⁶⁷ Bornfeld, N, Huser, U, Sauerwein, W, Wessing, A, Sack, H: Präoperative Bestrahlung vor ENUKLEATION bei malignem Melanom der Uvea. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989, 194: 252 - 260.
- ⁶⁸ Collaborative Ocular Melanoma Study Report No 10: The COMS randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma, II: Initial mortality findings. *Am J Ophthalmol* 1998, 125: 779 - 796.
- ⁶⁹ Rennie, IG: Melanomas, metastases, and survival. *Br J Ophthalmol* 1993, 77: 685 - 686.
- ⁷⁰ Singh, AD, Rennie, IG, Kivela, T, Seregard, S, Grossniklaus, H: The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol* 2004, 88: 962 - 967.
- ⁷¹ Mc Lean, IW, Foster, WD, Zimmerman, LE: Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 1977, 95: 48 - 58.
- ⁷² Klein bedeutet hier ein basaler Tumordurchmesser von $\leq 10\text{mm}$, groß $> 15\text{ mm}$.
- ⁷³ Bechrakis, NE, Sehu, KW, Lee, WR, Damatao, BE, Foerster, MH: Transformation of cell type in uveal melanomas: a quantitative histologic analysis. *Arch Ophthalmol* 2000, 118, 10: 1406 - 1412.
- ⁷⁴ Coleman, K, Baak, JPA, Van Diest, P, Mullaney, J, Farrell, M, Fenton, M: Prognostic factors following enucleation of 111 uveal melanomas. *Br J Ophthalmol* 1993, 77: 688 - 692.
- ⁷⁵ Collaborative Ocular Melanoma Study Report No. 15: Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the COMS. *Arch Ophthalmol* 2001, 119: 670-676.
- ⁷⁶ Kivelä, T: Treatment of systemic disease in uveal melanoma. Vortrag gehalten im Rahmen der 103. DOG Konferenz 2005, Vortrag Nr. 2809-22.04.

- ⁷⁷ Schmittl, 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. *Ann Oncol* 2006, 17, 12: 1826 - 1829.
- ⁷⁸ Damato, BE: Local resection of uveal melanoma. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1993, 248: 11 -17.
- ⁷⁹ Damato, BE: Adjunctive plaque radiotherapy after local resection of uveal melanoma. *Front Radiat Ther Oncol* 1997, 30: 123 - 132.
- ⁸⁰ Shields, CL, Shields, JA, Gündüz, K, Freire, JE, Mercado, G: Radiation therapy for uveal malignant melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998, 29: 397 - 409.
- ⁸¹ Shields, CL, Naseripour, M, Cater, J et al.: Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology* 2002, 109: 1838 - 1849.
- ⁸² Wilson, MW, Hungerford, JL: Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999, 106: 1579 - 1588.
- ⁸³ Augsburger, JJ, Lauritzen, K, Gamel, JW, DeBrakeleer, DJ, Lowry, JC, Eisenman, R: Matched group study of surgical resection versus Cobalt-60 plaque radiotherapy for primary choroidal or ciliary body melanoma. *Ophthalmic Surg* 1990, 21: 682 - 688.
- ⁸⁴ Damato, BE, Paul, J, Foulds, WS: Predictive factors of visual outcome after local resection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1993, 77, 10: 616 - 623.
- ⁸⁵ Puusaari, I, Heikkonen, J, Kivela, T: Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2004, 111, 9: 1768 - 1777.
- ⁸⁶ Bechrakis, NE, Hocht, S, Martus, P, Kreusel, KM, Heese, J, Foerster, MH: Endoresection following proton beam irradiation of large uveal melanomas. *Ophthalmologie* 2004, 101, 4: 370 - 376.

Danksagung

Ich danke meinem Mentor und Förderer Prof. Dr. Foerster für seine Unterstützung und Betreuung sowie meinem Doktorvater Prof. Dr. Bechrakis, dass er die Hoffnung in mich nie aufgegeben hat. Ohne sie wäre ich nicht so weit gekommen.

Ich danke meinem Mann Thomas für seine jahrelange Unterstützung und Geduld und unseren Kindern Julius und Lucie für die Bereicherung in unserem Leben.

Großen Dank auch an meine Kollegin Tanja Wach, die mich motiviert hat, die Arbeit abzuschließen.

Für die kritische Durchsicht meiner Arbeit danke ich Katrin Cent-Oldenburg, Helge Faerber, Dr. Oliver Hole, Antje Steinriede, Nikolai Wehnelt und Dr. Thomas Welter.