

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorzentrum des Campus
Benjamin Franklin der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Das metastasierte Aderhautmelanom – eine retrospektive Analyse
der Überlebenszeit und ihrer Einflussfaktoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kerstin Sorgatz

aus Wolgast

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abstrakt	VIII
Abstract	IX
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	2
1.2 Pathogenese	2
1.3 Klinik, Diagnostik und Differentialdiagnose	3
1.4 Primärtherapie des Aderhautmelanoms	4
1.5 Das metastasierte Aderhautmelanom	6
1.6 Histologische und klinische Prognosefaktoren	7
1.7 Zytogenetische und molekulargentische Veränderungen	7
1.8 Diagnose der Metastasen.....	9
1.9 Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms.....	10
2 Ziel der Analyse	16
3 Patienten und Methodik	17
3.1 Patienten	17
3.2 Datenquellen und Datenbeschaffung	18
3.3 Datenverarbeitung	19
3.4 Statistische Methoden	20

4 Ergebnisse	21
4.1 Auswertung.....	21
4.2 Überleben allgemein.....	26
4.3 Univariate Analyse.....	32
4.4 Multivariate Analyse	51
5 Diskussion	52
5.1 Allgemein.....	52
5.2 Überleben	55
5.3 Überleben in Abhängigkeit der Einflussfaktoren.....	56
5.4 Studiendesign.....	62
5.5 Ausblick	63
6 Literaturverzeichnis	65
7 Erklärung	71
8 Lebenslauf	72
9 Danksagung	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Laborwerte	23
Abbildung 2: Verteilung der Second Line Therapien	25
Abbildung 3: Verteilung der Third Line Therapien	25
Abbildung 4: Überlebenszeit aller Patienten ab Erstdiagnose AHM	27
Abbildung 5: Überleben ab der Erstdiagnose AHM Patienten vor dem 60. Lebensjahr	28
Abbildung 6: Überleben ab der Erstdiagnose AHM Patienten nach dem 60. Lebensjahr	28
Abbildung 7: Metastasenfreies Überleben	29
Abbildung 8: Überleben des Patientenkollektivs ab Diagnose M1.....	30
Abbildung 9: Überleben ab der Erstdiagnose M1 < 60. Lebensjahr	31
Abbildung 10: Überleben ab der Erstdiagnose M1 > 60. Lebensjahr	31
Abbildung 11: Überleben der Patientengruppen ab Erstdiagnose AHM Faktor Primärtherapie	33
Abbildung 12: Überleben der Patientengruppen ab Diagnose M1 Faktor Primärtherapie	35
Abbildung 13: Überleben der Patientengruppen Faktor Lebensalters bei Diagnose	36
Abbildung 14: Überleben der Patientengruppen Faktor Rezidiv	37
Abbildung 15: Überleben der Patientengruppen Faktor Metastasierungsform	38
Abbildung 16: Überleben der Patientengruppen Faktor Metastasenlokalisierung	39
Abbildung 17: Überleben der Patientengruppen Faktor Aspartat-Aminotransferase	40
Abbildung 18: Überleben der Patientengruppen Faktor Alanin-Aminotransferase	41
Abbildung 19: Überleben der Patientengruppen Faktor Gamma-Glutamyl-Transferase	42
Abbildung 20: Überleben der Patientengruppen Faktor Alkalische Phosphatase	43
Abbildung 21: Überleben der Patientengruppen Faktor Bilirubins	44
Abbildung 22: Überleben der Patientengruppen Faktor Lactatdehydrogenase	45
Abbildung 23: Überleben der Patientengruppen Faktor erste Therapie	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ungünstige Prognosefaktoren.....	9
Tabelle 2: Patienten und Krankheitscharakteristika.....	21
Tabelle 3: Metastasierung des Aderhautmelanoms.....	22
Tabelle 4: Überblick First line Therapie der Metastasen.....	24
Tabelle 5: Überleben des Patientenkollektivs	26
Tabelle 6: Medianes Überleben der Patientengruppen	32
Tabelle 7: Medianes Überleben ab der Erstdiagnose Metastasen	34
Tabelle 8: Vergleich der medianen Überlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtherapie	35
Tabelle 9: Medianes Überleben in Abhängigkeit des Lebensalters	36
Tabelle 10: Medianes Überleben mit Lokalrezidiv	37
Tabelle 11: Medianes Überleben nach Charakter der Metastasierung.....	38
Tabelle 12: Medianes Überleben nach Lokalisation Metastasierung.....	39
Tabelle 13: Medianes Überleben abhängig von der ASAT	40
Tabelle 14: Medianes Überleben abhängig von der ALAT	41
Tabelle 15: Medianes Überleben in Abhängigkeit der GGT	42
Tabelle 16: Medianes Überleben in Abhängigkeit der AP	43
Tabelle 17: Medianes Überleben in Abhängigkeit des Bilirubins	44
Tabelle 18: Medianes Überleben in Abhängigkeit der LDH	45
Tabelle 19: Medianes Überleben in Abhängigkeit der ersten Therapie	46
Tabelle 20: Medianes Überleben in Abhängigkeit der zweiten Therapie	48
Tabelle 21: Medianes Überleben in Abhängigkeit der dritten Therapie	49
Tabelle 22: Medianes Überleben in Abhängigkeit der vierten Therapie	49
Tabelle 23: Signifikante Einflussfaktoren	50
Tabelle 24: Vorwärtsbedingte Cox Regression.....	51
Tabelle 25: Rückwärtsbedingte Cox Regression	51
Tabelle 26: Leberbeteiligung bei ED Metastasierung	53

Tabelle 27: Medianes Überleben verschiedener Kohorten	55
Tabelle 28: Jahresüberleben	56
Tabelle 29: Signifikante Faktoren verschiedener Patientenkollektive im Vergleich	60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
AHM	Aderhautmelanom
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
Bcl	B-cell lymphoma
BOLD	Bleomycin, Vincristin, Lomustin, Dacarbazin
C 69.3	International Classification of Oncology Codes C69.3 Aderhautmelanom
CBF	Campus Benjamin Franklin
CCD	Charge-coupled Device – Kamera
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
CT	Computertomografie
ED	Erstdiagnose
EGF-Rezeptor	Epidermal Growth Factor Rezeptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAM-M Syndrom	Familial atypical mole and melanoma syndrome
GeT	Gemcitabin, Treosulfan
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HR	Hazard Ratio

ICAM-1	Intracellular Cell Adhesion Molecule-1
LDH	Lactatdehydrogenase
Litt	Laserinduzierte Thermotherapie
LJ	Lebensjahr
M1	Erstdiagnose von Metastasen
MRT	Magnetresonanztomografie
MWA	Mikrowellenablation
n	Anzahl der Patienten
PCR	Polymerase Chain Reaction
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TTT	Transpupilläre Thermotherapie
T-Zell	Thymus-Zelle
T-Lymphozyten	Thymus-Lymphozyten
UV	Ultraviolett
VEGF	Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren

Abstrakt

Einleitung: Das Aderhautmelanom ist ein seltener Tumor des höheren Lebensalters. Die Therapien des Primärtumors sind gut erforscht und klinisch etabliert. Insgesamt entwickeln bis zu 34% der Patienten Metastasen. Die mediane Überlebensprognose ist mit 5 - 7 Monaten nach Erstdiagnose der Metastasen ungünstig. Die ausschließlich palliative Therapie beinhaltet aktuell systemische und lokoregionäre Zytostatikatherapien, Tumorchirurgie und Bestrahlung, Chemoembolisation und Immuntherapien. In dieser Arbeit soll das Gesamtüberleben einer unselektierten Patientenkohorte überprüft und signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben erfasst werden.

Methodik: Patienten, die sich 2004 -2007 im Tumorzentrum der Charité, Campus Benjamin Franklin mit einem metastasierten Aderhautmelanom erstmals vorstellten, wurden in die Datenbank aufgenommen (n=124). Die klinischen Daten der Erstdiagnose des Primärtumors, das Diagnosedatum der Metastasen, deskriptive statistische Daten wie Geschlecht und Alter, Laborparameter wie ASAT, ALT, LDH, GGT, AP und Bilirubin, Therapien und das Outcome wurden erhoben.

Ergebnisse: Von 114 Patienten war ein Follow up zu ermitteln. Das mediane Überleben nach Erstdiagnose der Metastasen betrug 8,4 Monate (Range 0-79). Nach zwei Jahren lebten noch 10,5 % der Patienten, nach 4 Jahren nur noch 1,8 %. In 96 % aller Fälle war die Leber von Metastasen betroffen. Davon hatten 89 % der Patienten eine diffuse Lebermetastasierung. Nur 5 % der Patienten konnten wegen ihrer solitären Metastasierung eine chirurgische Therapie erhalten. 92,2% der Patienten erhielten eine erste Therapie, davon 63 % eine systemische Therapie. Eine zweite Therapie erhielten 55,3 %. In der univariaten Analyse korrelierten folgende Faktoren mit dem Überleben: Leberbeteiligung, ASAT, ALAT, GGT, AP, Bilirubin und LDH. In der multivariaten Analyse zeigten sich die AP (HR 3,4), Bilirubin (HR 2,4) und die LDH (HR 2,0) als unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben.

Schlussfolgerung: Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte mit den bisherigen Therapieoptionen in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Zukünftig müssen innovative Therapieansätze überprüft und erforscht werden, die sich aus dem zunehmenden Verständnis der Tumorbilogie und -immunologie des Aderhautmelanoms herleiten.

Abstract

Background: Uveal melanoma is a rare tumor mostly occurring in older age. Therapies of the primary tumor are well investigated and clinically established. In the course up to 34% of the patients develop metastases. The mean survival prognosis of about 5 – 7 months after primary diagnosis of the metastasis is poor. Exclusively palliative therapy currently includes systemic and locoregional cytostatic drug therapies, tumor surgery and radiation, chemoembolisation and immunotherapies. This work should show the overall survival of an unselected cohort of patient and significant influencing factors for survival.

Methods: Patients, who primarily presented at the Tumor Centre of the Charité, Campus Benjamin Franklin from 2004 -2007 with a metastasised uveal melanoma were taken into the data base (n= 124). Clinical data from the first diagnosis of the primary tumor, diagnose date of the metastases, descriptive statistical data such as gender and age, clinical factors like ASAT, ALT, LDH, GGT, AP and bilirubin, therapies and the outcome were registered. It was possible to follow up 114 patients.

Results: The mean survival after primary diagnoses of the metastases comes to 8.4 months (range 0-79). After two years 10.5% of the patients were still alive, after 4 years only 1.8%. in 96% of the cases the liver was affected by the metastases. 89% of those patients showed diffuse liver metastases. Only 5% of the patients could receive surgical therapy due to their solitary metastasis. 92.2% of the patient received a first therapy, 63% thereof a systemic therapy. A second therapy was given to 55.3%. In the univariate analysis the following factors correlated with survival: liver affection, ASAT, ALAT, GGT, AP, bilirubin and LDH. The multivariate analysis showed that the AP (HR 3,4), bilirubin (HR 2,4) and LDH (HR 2,0) count as independent prognostic factors for survival.

Conclusions: Extension of the overall survival by current therapies could not be shown in this work. In future, innovative therapeutic approaches which can result from increasing understanding of tumor biology and immunology must be validated and investigated.

1 Einleitung

Das metastasierte Aderhautmelanom ist eine sehr seltene Erkrankung. Von den bis zu 500 jährlich diagnostizierten Aderhautmelanomen in Deutschland entwickeln annähernd 16 % der Patienten in den ersten 5 Jahren Metastasen.¹ Bei bis zu einem Drittel der Patienten wird im Verlauf von zehn Jahren eine Metastasierung diagnostiziert.² Während die primäre Versorgung des Aderhautmelanoms durch eine Vielzahl differenzierter Therapien, die durch zahlreiche Studien belegt sind, respektable und für den Patienten gute kurative Ergebnisse liefert, gibt es bei der Therapie der Metastasen nur wenig etablierte Verfahren.

Die meisten intraokulären Melanome bilden sich in der stark vaskularisierten und melanozytenreichen Aderhaut. 85% aller intraokulären Tumore sind Aderhautmelanome.³ Obwohl das Melanom der Aderhaut im Vergleich zu anderen bösartigen Neubildungen nur ein kleiner Tumor ist, kann es eine aggressive Metastasierungstendenz besitzen. Für den Patienten bedeutet dies einen schnell fortschreitenden Krankheitsverlauf und eine schlechte Prognose für sein Überleben. Im Median leben die Patienten nach der Diagnose eines metastasierten Aderhautmelanoms 5-7 Monate.⁴⁻⁷

Nur wenige Studien befassen sich speziell mit metastasierten Aderhautmelanomen. Bis zum Jahre 2009 gab es lediglich 80 Veröffentlichungen mit Daten zur Wirksamkeit der Therapien.⁸ Es besteht dringende Notwendigkeit für weitere Studien, da es noch kein effektives Therapieregime gibt. Dafür ist es wichtig, die beeinflussenden Faktoren auf das Überleben und effektive Therapien zu identifizieren.

1.1 Epidemiologie

Mit 7-8 Neuerkrankungen pro Million Einwohner in Europa ist das Aderhautmelanom eine der selteneren Tumorentitäten.⁹ Menschen mit heller Haut und blauer oder grauer Iris scheinen häufiger betroffen zu sein.¹⁰ Personen mit dunkler Hautfarbe entwickeln nur sehr selten Aderhautmelanome.¹¹ Diese bilden sich häufig bei älteren Menschen ab dem 50. Lebensjahr. Die Inzidenzrate steigt mit zunehmendem Alter. Der Altersgipfel liegt bei 70 Jahren.^{3, 12} Kinder sind vereinzelt betroffen. Eine Geschlechtspräferenz ist nicht klar zu erkennen, wobei jedoch Männer ein wenig häufiger betroffen scheinen.^{13, 14} Es gibt keine bevorzugte Seite, sowohl rechts als auch links sind die Augen von Aderhautmelanomen gleichermaßen betroffen. Nur selten bilden sich bilaterale Aderhautmelanome.¹⁵ Etwa 0,2 % der Patienten entwickeln zeitlebens ein zweites Aderhautmelanom.¹⁶

1.2 Pathogenese

Der größte Anteil der melanozytenreichen Uvea ist die Aderhaut. Hier bilden sich die meisten Melanome. Sie können sowohl aus einer blassen Fläche als auch aus einem bereits existierenden Nävus entstehen. Unter der Annahme, dass jedes Aderhautmelanom aus einem Nävus entsteht, beträgt das Transformationsrisiko eines uvealen Nävus zu einer malignen Entität 1:8845. Mit zunehmendem Alter steigt dieses Risiko.¹⁷

Als Faktoren für einen malignen Übertritt vom Nävus zum Melanom gelten eine Tumordicke über 2,0 mm, subretinale Flüssigkeit in Verbindung mit einer serösen Ablatio retinae, die Ansammlung von Lipofuszin auf der Tumoroberfläche – auch als „orange pigment“ bezeichnet, sowie der Kontakt des posterioren Tumorrandes zur Papille.¹⁸

Familiäre Häufungen von Aderhautmelanomen sind verhältnismäßig selten. Bisher gibt es Berichte von 92 Familien, in denen eine Akkumulation von Melanomen erfasst werden konnte. Eine Analyse ergab keine Hinweise auf eine genetische Disposition.¹⁹ Zudem wurden keine Anhaltspunkte für ein häufigeres Auftreten von Aderhautmelanomen in Familien mit kutanen Melanomen entdeckt.²⁰ Sehr selten wird von einer Koinzidenz

von Aderhautmelanom und kutanem Melanom im Rahmen eines FAM-M Syndroms (Familial atypical mole and melanoma syndrome) berichtet.²¹ Diese genetisch autosomal-dominante Veranlagung zu kutanen Melanomen ist insbesondere durch Neigung zu einer Vielzahl atypischer Nävi gekennzeichnet.²² Eine phäno- und genotypische Prädisposition für Aderhautmelanome gilt als sehr wahrscheinlich, wird jedoch maßgeblich von umweltbedingten Faktoren beeinflusst.²³

In einer Reihe von Studien wurde der Einfluss von ultravioletter Strahlung bezüglich der Entstehung von Aderhautmelanomen untersucht. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Sonnenlichtexposition und dem Auftreten von Aderhautmelanomen konnte nicht eindeutig gezeigt werden.²⁴ Jedoch zeigt sich ein erhöhtes Risiko für okuläre Melanome in Berufsgruppen, die künstlicher UV-Strahlung ausgesetzt sind, zum Beispiel Schweißer. Insbesondere scheint die Dosis - Wirkungsbeziehung von exponierter Strahlung in den Arbeitsjahren ausschlaggebend zu sein.²⁵ Eine Erkrankung ist ebenso häufiger in Berufsgruppen zu sehen, die bestimmten elektromagnetischen Strahlen ausgesetzt sind, wie zum Beispiel Köche durch Mikrowellenstrahlung. Eine signifikante Kausalität konnte bisher nicht bewiesen werden.²⁶

1.3 Klinik, Diagnostik und Differentialdiagnose

Die ersten Symptome sind, in Abhängigkeit der Tumorage, Gesichtsfeldausfall und Visusminderung. Äußere Tumore in der Uvea anterior können lange Zeit ohne Symptomatik wachsen, während Tumore des posterioren Augenpols durch Beteiligung der Makula (in Form von Netzhautablösungen und/ oder direktes Tumorwachstum) eher früher auffallen. Bei vielen Patienten sind Aderhautmelanome jedoch Zufallsbefunde und werden im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung entdeckt. Zur Diagnostik reichen zumeist die indirekte Ophthalmoskopie und die Sonografie. In Ausnahmefällen sind zusätzliche bildgebende Verfahren indiziert. Zur Sicherung der Diagnose werden die Pigmentierung auf der Tumoroberfläche, das Gefäßsystem des Tumors und eine eventuelle Begleitablatio beurteilt. Differentialdiagnosen können degenerativer Fundusumbau, Nävi, Hämangiome, Blutungen, Metastasen oder Harmartome sein.^{20, 21} Ist eine eindeutige Diagnose aufgrund eines amelanotischen Tumors oder eines intraokulären Tumors unbekannter Entität nicht zu stellen, wird eine Biopsie zur histologischen Beurteilung

empfohlen.²⁷ Eine generelle Empfehlung zur Feinnadelbiopsie bei Aderhautmelanomen gibt es nicht. Hier können Komplikationen wie Metastasierung und Infektionen schwerwiegend sein, wenngleich die histologische und genetische Untersuchung des Primärtumors bedeutend ist.³

1.4 Primärtherapie des Aderhautmelanoms

Insbesondere die Tumorgröße und -lokalisierung werden beurteilt, um für den Patienten die optimale Primärtherapie zu finden. Noch vor zwanzig Jahren bedeutete diese Diagnose für nahezu alle Aderhautmelanompatienten den Verlust des betroffenen Auges. Inzwischen weiß man, dass die Primärtherapie das Metastasierungsrisiko nicht signifikant beeinflusst.²⁸ Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Bestrahlung und damit der Verbleib des (inaktiven) Tumors im Auge, kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Metastasen birgt. Vielmehr wird heute versucht, den Patienten bulbis- und vor allem visuserhaltende Therapieoptionen zu bieten. Entscheidend für die Primärtherapie ist eine sichere Tumorbehandlung im Verhältnis zum Erhalt der Sehkraft und den zu erwartenden Komplikationen.^{3, 27, 29}

Brachytherapie

Die häufigste lokale Therapie für kleine bis mittelgroße Aderhautmelanome ist die Brachytherapie. Diese besteht aus einem mit ¹⁰⁶Ruthenium oder ¹²⁵Jod beladenen Applikator, welcher auf der Sklera über dem Tumor befestigt wird. Die emittierte Strahlung sind Betastrahlen mit einer maximalen Eindringtiefe von 6mm. Dickere Tumore sollten mit einer anderen oder einer zusätzlichen Therapie behandelt werden.³⁰ Die Erhaltung der Sehkraft nach abgeschlossener Brachytherapie ist abhängig von der Lokalisation des Melanoms. So sind Tumore in Nähe des Nervus opticus und der Makula oft mit einer erheblichen Visusminderung oder Amaurosis verbunden. Außerdem sind Netzhaut und Linse stark strahlenempfindlich. Irreparable Spätschäden können mit Einblutungen und Hyperproliferationen durch Fibrin einhergehen. Diese sind schmerzhaft und vermindern den Visus, so dass hier durchaus die Indikation zu einer Sekundärenekleation gestellt werden muss.^{27, 29, 31, 32, 33}

Transpupilläre Thermotheapie

Eine weitere Lokalthherapie ist die transpupilläre Thermotheapie (TTT). Diese ist vor allem für gut einsehbare, schmale Melanome der posterioren Aderhaut geeignet. Der Vorteil der TTT liegt in der hohen Wirksamkeit in der Tumorspitze. Während das Verfahren der Brachytherapie vor allem in der Tumorbasis eine hohe Aktivität bewirkt, nimmt die TTT durch den Lasereinsatz apikal an Effektivität zu. Oft werden beide Verfahren kombiniert. Eine alleinige TTT ist nicht zu empfehlen, da sich häufiger Rezidive zeigen und nachbehandelt werden muss.^{3, 29}

Protonentherapie

Für große Tumore gibt es kaum einheitliche Therapieempfehlungen. Da bisher nicht gezeigt werden konnte, dass die Enukleation eine Metastasierung verhindert, ist es auch für Patienten mit großem Tumor möglich, das Auge zu erhalten. Hier bieten sich Therapien wie die Protonentherapie oder Gamma Knife an.

Die Protonentherapie ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der Primärtumore. Insbesondere für Aderhautmelanome in Papillennähe ist diese Therapie geeignet und der Brachytherapie überlegen. Mit einer Tumorkontrolle von über 95% ist die Protonentherapie erfolgreich und steht in ihrer Gesamtüberlebensrate der Enukleation absolut gleich.^{3, 29, 34}

Leksell Gamma Knife

Eine relativ neue Primärtherapie des Aderhautmelanoms ist die stereotaktische Radiochirurgie in Form der einzeitigen Leksell Gamma Knife Methode. Für den Patienten ist diese einmalige Behandlung unter ausbleibender Hospitalisierung schonend. Es liegen noch keine Langzeitergebnisse vor. Jedoch dürfen die Behandler vorsichtig optimistisch sein, zeigen doch erste Studien erfreuliche Ergebnisse.^{3, 27, 29, 35}

Chirurgische Therapie

Für große Tumore und Rezidive bleibt die chirurgische Entfernung des Tumors. Hier ist der häufigste Eingriff die Enukleation. Neben der Enukleation können auch bulbuserhaltende Therapien, wie die transsklerale Tumorsektion und transretinale Endoresektion durchgeführt werden. Diese sind komplizierte und zum Teil sehr risikoreiche Eingriffe. Aktuell wird zunehmend eine Kombination aus Protonentherapie mit anschließender Endoresektion für große Tumore empfohlen.³⁶

1.5 Das metastasierte Aderhautmelanom

Die genaue Pathophysiologie der Metastasierung des Aderhautmelanoms ist bis heute nicht geklärt. So ist nicht bekannt, in welchem Stadium der Tumorgenese die Disseminierung der Tumorzellen beginnt. Es existieren aktuell zwei Hypothesen zur Metastasierung. Eine Theorie ist die „Late-onset“ Hypothese. Diese beruht auf der Idee, dass die Aderhautmelanome erst im Verlauf ihres Größenwachstums entarten und metastasieren. Der Gedanke der „Early-onset“ Hypothese hingegen ist, dass die Metastasierung bereits in einem sehr frühen Tumorstadium, lange Zeit vor Erstdiagnose und Therapie am Auge, stattgefunden hat. Sicher bewiesen ist durch die COMS Studie, dass die Primärtherapie keinen Einfluss auf eine spätere Metastasierung hat.²⁸

Die Augen werden nicht lymphatisch drainiert, Aderhautmelanome metastasieren hämatogen. Durch ihre strukturelle und funktionelle Gestalt als Filterorgan ist die Leber der häufigste Ort für Metastasen des Aderhautmelanoms. Diese gelangen vermutlich durch die Arteria hepatica an ihren Zielort. Das spezielle Gewebe der Leber erleichtert die Adhäsion von Tumorzellen.³⁷ Dies kann die vornehmliche Lebermetastasierung des Aderhautmelanoms erklären. Bei etwa 90 % aller Patienten eines metastasierten Aderhautmelanoms ist die Leber als erstes Organ betroffen.^{14, 38} Neben der Leber können sich Metastasen in der Lunge, den Knochen, anderen Weichteilen und in der Haut bilden.

In der Vergangenheit gab es Versuche, mit Hilfe einer adjuvanten Interferon-alfa-2b-Behandlung eine Metastasierung zu verhindern. In der Studie konnte kein relevanter Überlebensvorteil gesichert werden. Das Nebenwirkungsprofil ist erheblich und umfangreich, daher wird es in der Behandlung von Aderhautmelanometastasen nicht verwendet.³⁹

1.6 Histologische und klinische Prognosefaktoren

Histologisch werden Aderhautmelanome in Spindelzellmelanome, Epitheloidzell- und gemischtzellige Melanome unterschieden. Während die Spindelzellmelanome nahezu keine Entartungstendenz aufweisen, ist diese bei Epitheloidzellmelanomen stark erhöht. Die meisten Aderhautmelanome sind gemischtzellig, sie weisen beide Zellformen auf. Je höher der Anteil der jeweiligen Zellart im Primärtumor ist, desto mehr ist eine Tendenz in Bezug auf das Tumorverhalten der einzelnen Form zu erkennen. Die Invasion von CD3⁺ Lymphozyten im Aderhautmelanom hat ebenfalls eine ungünstige Prognose.⁴⁰ Da die meisten Aderhautmelanome jedoch nicht reseziert werden, ist eine histologische Bestimmung nur in den Fällen der E nukleation oder nach einer Biopsie möglich.^{41, 3}

Klinische Prognosefaktoren für eine mögliche Metastasierung können unter anderem anhand der Tumorausdehnung an der Basis, der Tumordicke, extraokuläres, schnelles und diffuses Wachstum sowie intraokulärer Blutungen abgeschätzt werden.³

1.7 Zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen

In Bezug auf das klinische Verhalten sind genetische Veränderungen von großer Bedeutung. Hier werden mit den molekulargenetischen Methoden wie Fluoreszenz in situ Hybridisierung, Comparative genomic hybridization und Spectral karyotyping tumorzytogenetische Veränderungen aufgedeckt. Bei etwa 50 % aller Aderhautmelanome wird eine Monosomie 3 diagnostiziert. Dieser Faktor ist die häufigste tumorzellgenetische Abweichung, korreliert mit den Risikofaktoren für Metastasierung und geht oft mit einer erhöhten Mortalität der Patienten einher. Die Metastasenbildung des Aderhautmela-

noms erfolgt fast ausschließlich durch Primärtumore mit dieser genetischen Veränderung. Jedoch sind bei 5-20% der Patienten auch ohne nachweisbare Monosomie 3 im Verlauf Metastasen gewachsen.⁴² Insbesondere für histologische Biopsien ist zu beachten, dass auch innerhalb eines Tumors die Zellen mit einer Monosomie 3 und Disomie 3 variieren können. Auch eine Veränderung des Chromosoms 8 korreliert mit einer stärkeren Mortalität der Patienten. Ein Zugewinn des langen Armes (q) des Chromosoms, also eine Trisomie 8q, ist ebenso ein prognostisch ungünstiger Marker. Oft liegen beide Chromosomenveränderungen gemeinsam in Lebermetastasen vor. Veränderungen am Chromosom 6 können den langen oder kurzen Arm (p) des Chromosoms betreffen. Eine Trisomie 6p geht mit einer günstigen Prognose einher und wird kaum in Verbindung mit einer Trisomie 3 im Tumor- oder Metastasengewebe gefunden. Eine Monosomie 6q wird nur mit einer geringfügig schlechteren Prognose in Zusammenhang gebracht. Molekulargenetisch konnte eine starke Expression der Transkriptionsfaktoren der Myc-Familie, die in der Embryonalentwicklung Zellwachstum und –differenzierung kontrollieren und danach nur noch gering im menschlichen Körper gebildet werden, nachgewiesen werden. Auch Transkriptionsfaktoren wie das p53 Protein und Proto-Onkogene der Bcl-Familie, welche für Apoptose geschädigter Zellen zuständig sind, sowie der Nachweis einer Expression von MDM2, Cyclin D1, und EGF-Rezeptoren, werden im Zusammenhang mit metastasierten Aderhautmelanomen beschrieben.⁴³ Eine geringe Expression von ICAM-1 (Intracellular Cell Adhesion Molecule-1) ist mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko in den ersten 5 Jahren verbunden.³ Therapeutischen Ansätze beruhend auf diesen Mechanismen werden erprobt, sind aber für die Behandlung humaner Tumore noch nicht verfügbar oder generell zu zytotoxisch.^{44, 45 46, 47} Das Verständnis zum Pathomechanismus, der aus den zyto- und molekulargenetischen Veränderungen resultierenden Metastasierung ist jedoch unvollkommen.⁴² Aktuelle Untersuchungen konnten zeigen, dass es sehr wahrscheinlich Tumorstammzellen im Aderhautmelanom gibt. Diese sich selbst erneuernden Tumorzellen zu unterdrücken, kann ein Ansatz für neue Therapien sein.⁴⁸

In der nachfolgenden Tabelle sind die klinischen, histologischen und molekulargenetischen Faktoren zu sehen, die ein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung aufweisen.

Tabelle 1: Risikofaktoren eines Aderhautmelanoms bezüglich einer zukünftigen Metastasierung

<i>Klinische Faktoren</i>	<i>Histologische Faktoren</i>	<i>Molekulargenetische Faktoren</i>
Maximaler basaler Tumordurchmesser	Überwiegend Epitheloidzellen	Expression MDM2 und Cyclin D1
Intraokuläre Blutungen	Monosomie 3	EGF Rezeptoren
Seröse Ablatio	Trisomie 8q	P 53 Protein
Extraokuläres und diffuses Wachstum	Invasion von CD3 ⁺ Lymphozyten	Protoonkogene BCL
Ziliarkörperbeteiligung		Geringe ICAM-1 Expression

Tab. in Anlehnung an Müller, Wackernagel, Leyvraz, Lagouros, Schranz^{3, 42, 43, 40, 41}

1.8 Diagnose der Metastasen

Alle Patienten mit einem Aderhautmelanom werden angehalten, sich für zehn Jahre im Abstand von sechs Monaten als Tumornachsorgescreeing zur Ultraschalluntersuchung des Abdomens vorzustellen. Diese Untersuchung dient der Früherkennung einer eventuellen Metastasierung. Besteht der Verdacht der Metastasierung wird eine CT des Abdomen durchgeführt. Folgende Laborwerte werden im Rahmen des Screenings bestimmt: Serum-Aspartat-Aminotransferase, Serum-Alanin-Aminotransferase, Alkalische Serum-Phosphatase, Serum-Gamma-Glutamyl-Transferase, Gesamt- Serum Bilirubin und Serum-Lactatdehydrogenase.

Die Behandlung der Metastasen sollte in einem Zentrum für metastasierte Aderhautmelanome stattfinden.

1.9 Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms

Bisher gibt es keinen kurativen Therapieansatz des metastasierten Aderhautmelanoms. Alle Therapien sind rein palliativ. Lebensverlängerung soll unter höchstmöglicher Lebensqualität erreicht werden. Die Therapieansätze sind systemisch oder lokoregionär.

Systemische Therapien:

Für eine systemische Chemotherapie wurden zunächst Präparate aus der Behandlung des kutanen Melanoms übernommen. Hier ist vor allem das Dacarbazin verwendet worden. Leider zeigten sich keine Therapieerfolge. Später wurden dazu platinhaltige Chemotherapeutika kombiniert. Auch hier zeigte sich nur eine geringe Ansprechrate. Danach wurden neue Ansätze mit der Chemotherapeutikakombination BOLD und gleichzeitiger Interferontherapie als vielversprechend angewandt. Mit Interferon gab es frustrane Versuche, eine Metastasierung zu verhindern. Es zeigte sich in der multizentrischen EORTC Studie, dass auch diese Therapie hohe Toxizität aufwies und nur unbefriedigende Ergebnisse offenbarte, so dass auf einen weiteren Einsatz dieser Kombination verzichtet wurde.²⁷

Aktuell stehen die Zytostatika Gemcitabin, Fotemustin, Treosulfan und auch die Chemotherapeutika des kutanen Melanoms Cisplatin, Paclitaxel und Dacarbazin zur Verfügung. Die objektive Ansprechrate ist gering, gelegentlich wird ein stable disease erreicht. Nur selten gibt es partielle oder komplette Remissionen.⁴⁸

Kombinierte systemische Verfahren wie GeT (Gemcitabin mit Treosulfan) können zumindest die aktuelle Erkrankungssituation des Patienten stabilisieren. In vitro konnte gezeigt werden, dass Aderhautmelanomzellen auf Treosulfan sensitiv sind. Die Wirksamkeit von Treosulfan soll durch Gemcitabin gesteigert werden können. Eine im Tumorzentrum des CBF der Charité durchgeführte randomisierte Phase II Studie zeigte einen leichten Vorteil der Kombinationsbehandlung von GeT gegenüber Treosulfan mono. Hier konnte für 18% der Studienteilnehmer (n=48) ein immerhin progressionsfreies Intervall von einem Jahr gezeigt werden.⁴⁸ Eine weitere Kombination von GeT mit Cis-

platin, hier in der Absicht die Alkylierung der DNA noch mehr zu steigern, brachte keine weiteren Erfolge. Hingegen war ein überaus starker Anstieg der Toxizität zu verzeichnen, woraufhin dieses Konzept nicht weiter verfolgt wurde.³¹

Die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel mit dem Multikinasehemmer Sorafenib konnte in einer kleinen Phase II Studie zwar keine objektive Ansprechraten zeigen, jedoch ein verlängertes stabiles Krankheitsbild mit einem medianen Gesamtüberleben von 11 Monaten. Auf weitere klinische Studien wird aktuell verzichtet.⁴⁹

Ein weiterer Ansatz der systemischen Therapie war in der Vergangenheit die Immuntherapie. Hier sollen durch immunstimulierende Zytokine allein oder auch in Kombination höhere Remissionsraten erreicht werden. Jedoch zeigte sich, dass das Immunsystem nicht stimuliert wird und sich das Überleben der Patienten nicht verlängert, obwohl 20-30 % der Patienten für ein halbes Jahr den Status stable disease erreichten.^{50 51}

Systemische Therapien sind vor allem für Patienten von enormer Bedeutung, die extrahepatische Filiae entwickeln. Für alle intrahepatisch metastasierten Aderhautmelanome kann zusätzlich zur systemischen Therapie ein lokoregionäres Verfahren empfohlen werden.

Lokoregionäre Verfahren:

Transarterielle Chemoembolisation

Patienten, die für eine operative Therapie nicht geeignet sind, kann als wirksames Verfahren zur Behandlung der Metastasen die transarterielle Chemoembolisation „TACE“ angeboten werden. Sie ist ein radiologisches Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren und Metastasen. Diese Prozedur ist palliativ und nicht für alle Patienten geeignet. Kontraindikationen für eine Chemoembolisation sind metastatischer Befall von Pfortader und Lebervenen, Leberzirrhose Stadium Child C, schwere Herzinsuffizienz, schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky Index < 70), ausgeprägte Lebersynthesstörungen und Kontrastmittelallergie.⁵² Ist der Patient geeignet, wird über seine Femoralarterie ein Katheter bis in die Arteria hepatica communis vorgeschoben. Dort werden im tumornahen Gebiet ein Chemotherapeutikum und Embolisationsmaterial (Kunststoff-

oder Gelatinepartikel) zum temporären Verschluss der zuführenden Blutgefäße injiziert.⁵³ Als Zytostatikum können unter anderem Fotemustin oder Cisplatin verwendet werden. Die Ansprechrate liegt zwischen 16 – 46% mit einem Überlebensmedian zwischen 6 – 10 Monaten.⁵⁰

Die über 5 Jahre im Tumorzentrum des CBF mit TACE behandelten Patienten bekamen, nach Versagen einer systemischen Therapie, Cisplatin oder Fotemustin. Als zusätzliche Kontraindikation wurde eine mehr als zweifach erhöhte LDH gewertet. Nebenwirkungen waren unter anderem Fieber, Milzinfarkt, Thrombozytopenie und Ulcera des Magens. Über 50% der Patienten hatten einen stabilen Erkrankungsstand für mehr als 2 Monate. Das Gesamtüberleben betrug 6 Monate.⁵⁴

Perkutane hepatische Perfusion

Die perkutane hepatische Perfusion kann hohe Dosen Chemotherapeutika in die Leber bringen, ohne den restlichen Organismus zu belasten. Über einen Katheter in der Femoralarterie wird in die Leber ein Zytostatikum injiziert. Dann werden die Lebervenenabflüsse an der Vena cava mit einem Ballonkatheter blockiert. Somit kann das Blut aus den Lebervenen nicht in den Körperkreislauf. Durch den Ballonkatheter wird das Blut aus den Lebervenen in einen außerhalb des Körpers befindlichen Filter gebracht, welcher das Zytostatikum aus dem Blut filtert. Das vom Chemotherapeutikum gereinigte Blut wird dem Körper wieder zugeführt. Dieses Verfahren kann alle vier bis acht Wochen wiederholt werden. Nach dem Verfahren muss auf die hämatologischen Parameter, die Transaminasen und die Lebersyntheseleistung geachtet werden. In einer Phase III Studie (NTC00324727) bei einer kleinen Teilnehmerzahl von 93 Patienten des National Cancer Institute konnte mit diesem Verfahren und dem Zytostatikum Melphalan eine progressionsfreie Zeit von 8 Monaten gezeigt werden.⁵⁵ Dieses Verfahren ist aufwändig und steht nur in wenigen Zentren zur Verfügung.

Intraarterielle Chemotherapie / Transarterielle hepatische Chemoperfusion

Eine regionale Chemotherapie über die Arteria hepatica ist zurzeit eine der wirksamsten Therapieansätze. Die Lebermetastasen werden über die arteriellen Gefäße versorgt und sind nur geringfügig an den portalvenösen Gefäßen angegliedert, so dass sich hier

eine regionale Chemotherapie über die Arteria hepatica anbietet.³⁷ Die Chemotherapeutika werden auf eine Trägersubstanz gegeben. So kann die Verweildauer im Tumorgewebe verlängert werden.⁵⁶ Die direkte Infusion der Zytostatika über die Leberarterie ohne Embolisation erhöht die Wirksamkeit bei gleichzeitig geringerer Belastung des gesamten Organismus. Nachteilig ist, dass der Katheter liegen bleiben muss, so dass Thrombosierungen möglich sind. Als Chemotherapeutikum wird häufig Fotemustin verwendet. Ansprechraten von 22 bis 40 % konnten so erzielt werden. Das mediane Überleben wurde mit 12 bis 24 Monaten angegeben.⁴⁸ Patienten, die zusätzlich extrahepatische Metastasen entwickeln, können von Fotemustin intravenös systemisch profitieren.

Ablationsverfahren:

Neuere Verfahren für die lokale Behandlung von Lebermetastasen sind die laserinduzierte Thermotheapie (Litt), die Mikrowellenablation (MWA) und die Radiofrequenzablation. Diese werden durch Kathetersysteme an den Bestimmungsort gebracht. Durch die Litt und MWA führt eine gewünschte Temperaturerhöhung zur Gewebekoagulation und damit zur Tumorzerstörung. Das umliegende Gewebe wird dabei weitgehend geschont, so können auch Patienten mit bereits beeinträchtigter Leberfunktion therapiert werden. Bei der Radiofrequenzablation wird das Tumorgewebe durch hohe Energie ausgetrocknet und zerstört. Bisher finden diese Techniken jedoch hauptsächlich bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms Anwendung. Limitierend ist für alle lokalen ablativen Verfahren, dass sie sich auf solitäre beziehungsweise multiple Metastasierung bis zu maximal 5 solitären Metastasen mit einer größten Ausdehnung von etwa bis zu 5 cm begrenzen. Damit sind die vorwiegend diffusen Aderhautmelanometastasen für diese Therapien nicht zugänglich. Für die wenigen solitär metastasierten Aderhautmelanome wurden bisher noch keine Aussagen über die Wirksamkeit getroffen.⁵²

Strahlentherapie:

Die Bestrahlung von Lebermetastasen war bisher nicht verbreitet, da das Lebergewebe aufgrund der hohen Strahlenanfälligkeit die notwendige Bestrahlungsdosis nicht unbeschadet überstehen kann. Seit 2001 ist die stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen möglich. Hierbei wird die Bestrahlung auf das Tumorgewebe konzentriert, somit wird das umliegende gesunde, strahlensensible Lebergewebe geschont. Diese Methode ist zudem für inoperable Metastasen geeignet.⁵⁷

Chirurgische Resektion der Metastasen:

Metastasen des Aderhautmelanoms werden nur selten operativ entfernt. Die häufig diffuse Metastasierung ist zumeist über beide Leberlappen ausgebreitet, so dass eine operative Therapie ausgeschlossen werden muss. In Studien zeigte sich, dass nur die Patienten mit einer R0 Resektion, also der vollkommenen Entfernung der Metastasen, von einer Operation profitieren. Bei allen anderen operierten Patienten war die Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie idem.⁵⁸

Für die Operationsindikation der solitären Lebermetastasen beim Aderhautmelanom gibt es keine allgemeine Empfehlung. Jeder Patient mit singulären Metastasen in einem Leberlappen ist für eine Operation geeignet. Auch hier ist, wie bereits bei den lokalen Ablationsverfahren erwähnt, die typisch diffuse Metastasierung des Aderhautmelanoms die Limitation.

Zielgerichtete Therapien:

Zielgerichtete Therapien zielen auf die Anomalien in der Tumorentwicklung und Tumorphermission ab. Hier sind die Ziele die Apoptoseinduzierung, die Neovaskulogenese und die Invasion der Tumorzellen. Diese Therapien werden als adjuvante Behandlung nach Versorgung des Primärtumors verstanden. Präklinische Studien zeigen mögliche Erfolge von Inhibitoren der Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), Ubiquitinproteasom, mitogenaktivier-

ten Proteinkinasen, Histon-Deacetylasen und der Inhibition von Phosphatidylinositol-3-Kinase-Akt Signalwege.⁵⁹

Monoklonale Antikörper:

Mit Bevacizumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper, konnte in vitro und in vivo das Wachstum hepatischer Mikrometastasen des Aderhautmelanoms unterdrückt werden.⁶⁰ In einer kürzlich geschlossenen schweizer multizentrischen Phase II Studie zum metastasierten kutanen Melanom konnte mit der Kombination von Bevacizumab und Temozolomid (ein alkylierendes Zytostatikum) ein vielversprechendes Überleben über den gesetzten Endpunkt hinaus verzeichnet werden.⁶¹ Aktuell wird die Übertragbarkeit dieses Mechanismus' auf das Aderhautmelanom in einer französischen Studie geprüft (NCT01217398).⁶²

Ipilimumab verstärkt die T-Zell-vermittelte Immunantwort. Man nimmt an, dass Ipilimumab zum Tumorzelluntergang führen kann, indem das zytotoxische T-Lymphozyten Antigen 4 geblockt wird. Damit kann es zur T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Lymphozyteneinwanderung ins Tumorgewebe kommen.⁶³

Klinische Phase III Studien konnten beim metastasierten, kutanen Melanom mit Ipilimumab deutliche Überlebensvorteile zeigen.⁶⁴ Es gibt inzwischen beim metastasierten Aderhautmelanom klinische Studien. Danielli zeigte an einer sehr kleinen Fallzahl einen verminderten Progress.⁶⁵ Die deutschlandweite klinische Phase II Studie „THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease“ wird voraussichtlich Ende 2013 Ergebnisse präsentieren können.⁶⁶

Auch die Modifikation von Adhäsionsmolekülen und angiogenen Faktoren sind vielversprechende Ansätze zur neuen Behandlung von metastasierten Aderhautmelanomen. Mit der Hemmung von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) soll das Wachstum des Aderhautmelanoms und deren Verbreitung von Mikrometastasen verhindert werden. In derzeit laufenden Phase II Studien werden der Multikinase-Inhibitor Sorafenib und der Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib, die ebenfalls die Neoangiogenese unterbinden sollen, getestet.⁴³

2 Ziel der Analyse

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung einer unselektierten Patientenkohorte bezüglich verschiedener Einflussfaktoren auf das Überleben im metastasierten Stadium eines Aderhautmelanoms. Für die Analyse wurden Patienten ausgewählt, die sich im Tumorzentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin von 01.01.2004 - 31.12.2007 vorgestellt haben und diesbezüglich mindestens einmal untersucht wurden.

Ermittelt wurden die klinischen und laborchemischen Faktoren sowie alle durchgeführten Therapien. Mittels univariater und multivariater Analyse sollen signifikante Einflüsse auf das Überleben im metastasierten Stadium identifiziert werden. Charakteristika der untersuchten Kohorte sollen mit älteren Kohorten verglichen werden, mit dem Ziel, herauszufinden, ob moderne Therapieregime das Überleben beeinflussen. Das Überleben unter den unterschiedlichen Therapien soll verglichen werden. Zudem werden das Überleben beeinflussende Faktoren mit bereits etablierten Faktoren verglichen.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Für diese retrospektive Datenanalyse wurden alle Patienten mit der Erstdiagnose eines metastasierten Aderhautmelanoms aus den Jahren 2004, 2005, 2006 und 2007 ermittelt, die im Tumorzentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin behandelt wurden. Dafür wurde die maßgebliche, aktuelle Version der Deklaration von Helsinki zum Daten- und Patientenschutz beachtet. Bei Vorstellung im Tumorzentrum unterzeichneten alle Patienten eine Einverständniserklärung für eine anonymisierte Verwendung ihrer Daten.

In den Jahren 2004 - 2007 stellten sich 124 Patienten mit einem metastasierten Aderhautmelanom vor.

Einschlusskriterien:

- alle männlichen und weiblichen Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom in jedem Alter
- Behandlung oder mindestens ein ärztlicher Kontakt in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie im Benjamin Franklin Campus der Universitätsmedizin Berlin
- Diagnose eines metastasierten Aderhautmelanoms in der Zeit zwischen dem 01.01.2004 – 31.12.2007

Ausschlusskriterien:

- Aderhautmelanom ohne Metastasierung
- Diagnose der Metastasierung zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt als der in den Einschlusskriterien genannte

3.2 Datenquellen und Datenbeschaffung

Folgende Datenquellen konnten zur Datenbeschaffung genutzt werden:

Die Studienordner für die Studien zur Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms mit Gemcitabin im Vergleich zur Behandlung mit Gemcitabin + Treosulfan wurden nach Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom aus dem Zeitraum der Einschlusskriterien durchsucht.

Ferner wurden Studienordner zur Behandlung von Patienten mit einer metastasierten malignen Erkrankung durch das Chemotherapeutikum Fotemustin intravenös oder Fotemustin intraarteriell nach Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom durchsucht.

Die digitale Arztbriefdokumentation wurde nach dem Stichwort „Aderhautmelanom“ durchsucht. Die Ergebnisse wurden dann in jedem Fall nach Patienten mit Metastasen durchgesehen und sortiert.

Das Klinikprogramm SAP wurde nach der Diagnosenummer C 69.3 (International Classification of Oncology [ICDO-2]-Codes C69.3 [Aderhautmelanom]) für das Aderhautmelanom durchsucht. Von diesen Ergebnissen wurden dann durch Aktendurchsicht nach metastasierten und nicht metastasierten Verläufen unterschieden.

Es erfolgte eine Sichtung der Akten der Hochschulambulanz nach der Diagnose Aderhautmelanom. Dann wurde auch hier nach allen metastasierten Fällen gesucht und diese ausgewertet.

Von allen mit den genannten Verfahren gefundenen Patienten, wurden die zugehörigen Akten angefordert, gelesen und ausgewertet. Zum Teil konnten Daten der Patienten aus dem elektronischen Archiv „Pegasos“ der Charité verwendet werden.

3.3 Datenverarbeitung

Alle erhobenen Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2007 erfasst und aufbereitet. Die Exceltabelle beinhaltet das Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms, Patientenalter bei Erstdiagnose und die verschiedenen Primärtherapien des Aderhautmelanoms. Weiterhin wurden Lokalrezidiv, Therapie des Lokalrezidivs, Erstdiagnose der Metastasen, Differenz zwischen Erstdiagnose Aderhautmelanom und Erstdiagnose Metastase(n) in Monaten und Jahren, Patientenalter bei Erstdiagnose der Metastasierung, die Metastasenausdehnung und befallene Organsysteme, die Standardleberenzyme mit dem Labordatum zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen erfasst. Die erhobenen Laborwerte wurden für die statistische Auswertung in die kategorischen Werte 1=normal und 2=erhöht unterteilt. Alle Therapien, die die Patienten nachweislich bekamen, wurden ebenfalls erfasst. Bei Progression wurde Zeitpunkt und Ort des Progress, soweit dieser aus der Dokumentation hervorging, sowie die erhaltenen Therapien notiert. Mit Microsoft Excel wurde das Überleben ab Erstdiagnose Auge und das Überleben ab Erstdiagnose Metastasen in Monaten berechnet. Der letzte ermittelbare Patientenkontakt oder, wenn bekannt, das Sterbedatum wurden mit dem Ereignis lebend oder verstorben verknüpft.

Informationen der ophtalmologischen Behandlungen wurden nicht berücksichtigt, da diese nur unvollständig zu erheben waren. Der Fokus dieser Arbeit liegt in der klinischen Prognose der Metastasierung und in der Darstellung des Überlebens. Die Ergebnisse wurden numerisch verschlüsselt, um eine Auswertung im Programm IBM SPSS 20 zu ermöglichen.

3.4 Statistische Methoden

Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm IBM SPSS 20 (Pendlerlizenz der Charité) verwendet. SSPS 20 erlaubt den Import der Datentabelle aus Excel.

Im Statistikprogramm wurde die bedingte Wahrscheinlichkeit für das mediane Überleben einer Kohorte berechnet. Die Überlebenszeitanalyse wurde mit dem Kaplan Meier Verfahren, mit der das geschätzte Überleben bis zum Eintritt des Ereignisses beurteilt wird, erstellt. Das Ereignis wurde als lebend oder tot definiert. Die bis zum Stichtag der Auswertung (14.12.2010) noch lebenden Patienten wurden in der statistischen Auswertung als zensierter Fall behandelt.⁶⁷

Als Standardverfahren zur Signifikanzprüfung wurde für die univariate Analyse der Log-Rank-Test genutzt. Mit diesem nichtparametrischen Test kann geprüft werden, ob die Mortalität von den ausgewählten Variablen, die in Kategorien eingeteilt sind, abhängig ist. Die Mortalität wird in den einzelnen Patientengruppen miteinander verglichen. Das Ergebnis ist statistisch signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,05 ist. In diesem Fall ist die Nullhypothese die Annahme, dass es keinen Unterschied des Überlebens in den verschiedenen Gruppen gibt.^{68, 69}

Als Variablen wurden die Primärtherapie des Auges, mögliche Rezidive, die Zeit zwischen der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms und der Erstdiagnose der Metastasen, die Metastasierungslokalität, die Metastasierungsart, die First Line Therapie und die Second Line Therapie gewählt. Von den Laborwerten wurden ALAT, ASAT, GGT, AP, Bilirubin und LDH als prognostische Faktoren verwendet.

Für die multivariate Analyse, die den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf das Überleben des Patienten untersucht, wurde das Verfahren der Cox-Regression gewählt. Alle Variablen/Faktoren wurden in die Regression aufgenommen. Durch schrittweise Vorwärts- und Rückwärtsselektion der Faktoren mit dem geringsten Einfluss wurde das Modell für die Abschätzung des Überlebens erstellt.⁷⁰

4 Ergebnisse

4.1 Auswertung

Die nach den Einschlusskriterien erfasste Patientenanzahl betrug 124. Von diesen konnte für 114 Patienten ein Follow-up erhoben werden. Folgende Gründe lagen für den Ausschluss von zehn Patienten vor: Zwei Patienten stellten sich aus dem nichteuropäischen Ausland vor. Eine Verfolgung des Krankheitsverlaufs war in diesen beiden Fällen nicht möglich. Ein Patient suizidierte sich. Eine weitere Patientin wünschte keine weitere Dokumentation ihres Verlaufs. Für die restlichen sechs Patienten ergaben sich nach der Vorstellung im Tumorzentrum des CBF keine Hinweise auf ihren Verbleib und auf den Verlauf der Erkrankung.

Tabelle 2: Patienten und Krankheitscharakteristika (n=114)		n	(%)
Patientendaten			
Geschlecht			
Männlich		54	(47,4)
Weiblich		60	(52,6)
Alter bei Erstdiagnose AHM		(Jahre)	
Median		60	
Range		14-85	
< 60 Jahre		55	(48,3)
> 60 Jahre		59	(51,7)
Primärtherapie am Auge			
Enukleation		25	(21,9)
Brachytherapie		50	(43,9)
Operative Teilresektion		4	(3,5)
Teilresektion und Brachytherapie/Protonenbestrahlung		18	(15,8)
Protonenbestrahlung		10	(8,8)
Unbekannt oder keine Therapie		7	(6,1)
Lokalrezidiv		23	(26,2)
Zeit von ED AHM bis M1		(Monate)	
Median		25	
Range		0-145	

ED, Erstdiagnose; AHM, Aderhautmelanom; M1, Erstdiagnose der Metastasen

Die Mehrzahl der Patienten erkrankte nach dem 60. Lebensjahr an einem Aderhautmelanom. Das weibliche Geschlecht ist insgesamt häufiger betroffen, eine eindeutige Präferenz ist jedoch nicht zu ermitteln. Mehr als ein Viertel der Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv. Diese wurden durch Brachytherapie oder mit einer Enukleation behandelt.

Vornehmlich metastasierte das Aderhautmelanom in unserem Patientenkollektiv in die Leber. Extrahepatische Metastasen fanden sich häufig in der Lunge, in der Haut und in den knöchernen Anteilen der Wirbelsäule. Zudem wurden nicht näher bezeichnete intraabdominelle Weichteilmastasen in radiologischen Befunden beschrieben. Nur vereinzelt kam es zur Metastasierung in den Magen, ins Mediastinum, in den nicht näher bezeichneten Thorax, in das Pankreas, in die Niere und in die Glandula Parotis. Nachfolgend sind in der Tabelle die allgemeinen Eigenschaften der Metastasierung unseres Patientenkollektivs aufgeführt.

Tabelle 3: Metastasierung des Aderhautmelanoms (n = 114)

Metastasierungscharakteristika	n	(%)
Alter M1		(Jahre)
Median	63	
Range	23-85	
Ort der Metastasierung		
Leber	82	(71,9)
Leber und andere Organe	27	(23,7)
Ausschließlich andere Organe	5	(4,4)
Art der Metastasierung		
Diffus	99	(86,8)
Solitär*	12	(10,5)
Unbekannt	3	(2,7)

* Weniger als 5 multiple Metastasen; M1 Erstdiagnose Metastase(n)

Für die Beurteilung der Therapiefähigkeit, die Dokumentation der Ausgangssituation und für die effektive Verlaufskontrolle ist die Erhebung der Laborparameter von Bedeutung. Für 90 der 114 Patienten erfolgte eine Aufzeichnung der Laborparameter am Diagnosetag (+/- 60 Tage) der Metastasen. Folgende Werte wurden aus dem Blutserum der Patienten dokumentiert: Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyl-Transferase, Bilirubin und Lactatdehydrogenase.

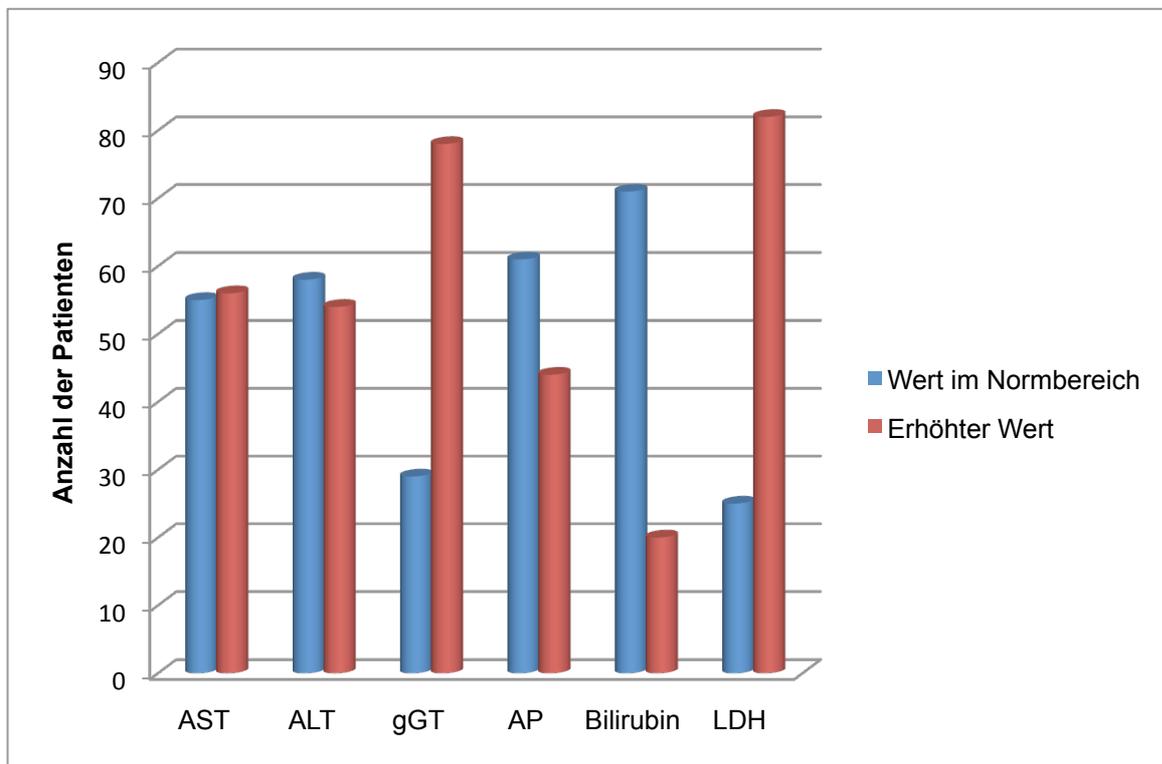


Abbildung 1: Laborwerte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Metastasen

Während die Transaminasen AST und ALT sowie die AP nur bei weniger als der Hälfte der Patienten erhöht war, fiel bei etwa 2/3 der Patienten eine Erhöhung der GGT und der LDH zum Zeitpunkt der erstmaligen Diagnose der Metastasierung auf. Allein das Gesamtbilirubin war bei den meisten Patienten im Normalbereich.

Von den 114 Patienten bekamen 105 eine Therapie. Die neun restlichen Patienten waren wegen der stark fortgeschrittenen Tumorerkrankung nicht mehr therapiefähig und erhielten eine palliativ-supportive Therapie. Für die systemischen Therapien wurden Chemotherapeutika wie Treosulfan mono, Caboplatin, Taxol, Gemcitabin mit Treosulfan (GeT), Fotemustin, Dacarbazin, Tamoxifen, Carmustin und Cisplatin verwendet. 46,5 % der Patienten erhielten GeT, 16,9 % Fotemustin i.v., 19,7 % Treosulfan mono und 16,9 % ein anderes Zytostatikum. Die lokoregionären Therapien wurden ausschließlich mit Fotemustin durchgeführt. Als Immunmodulatoren wurden polytope Vakkzine, Interferon alfa, Peginterferon und Tyrosinkinase mage A1 ausgewählt. Diese Therapien wurden selten verwendet. Bei einigen Patienten im fortgeschrittenen Stadium wurde direkt eine Chemoembolisation als erste Therapie gewählt. Die folgende Tabelle zeigt die einzelnen Therapien und ihre Verteilung.

Tabelle 4: Überblick der First line Therapien der Metastasen (n=114)

	n	(%)
Therapie		
Systemische Therapie insgesamt	72	(63,2)
davon im Einzelnen:		
GeT	33	
Fotemustin	12	
Treosulfan mono	14	
Anderes Zytostatikum	13	
Lokoregionäre Therapie	13	(11,4)
Immuntherapie	11	(9,6)
Chemoembolisation	5	(4,4)
Operation / Bestrahlung	4	(3,5)
keine Therapie oder unbekannt	9	(7,9)

Eine zweite Therapie erhielten 63 der 114 Patienten. Die Verteilung der Therapien sieht wie folgt aus:

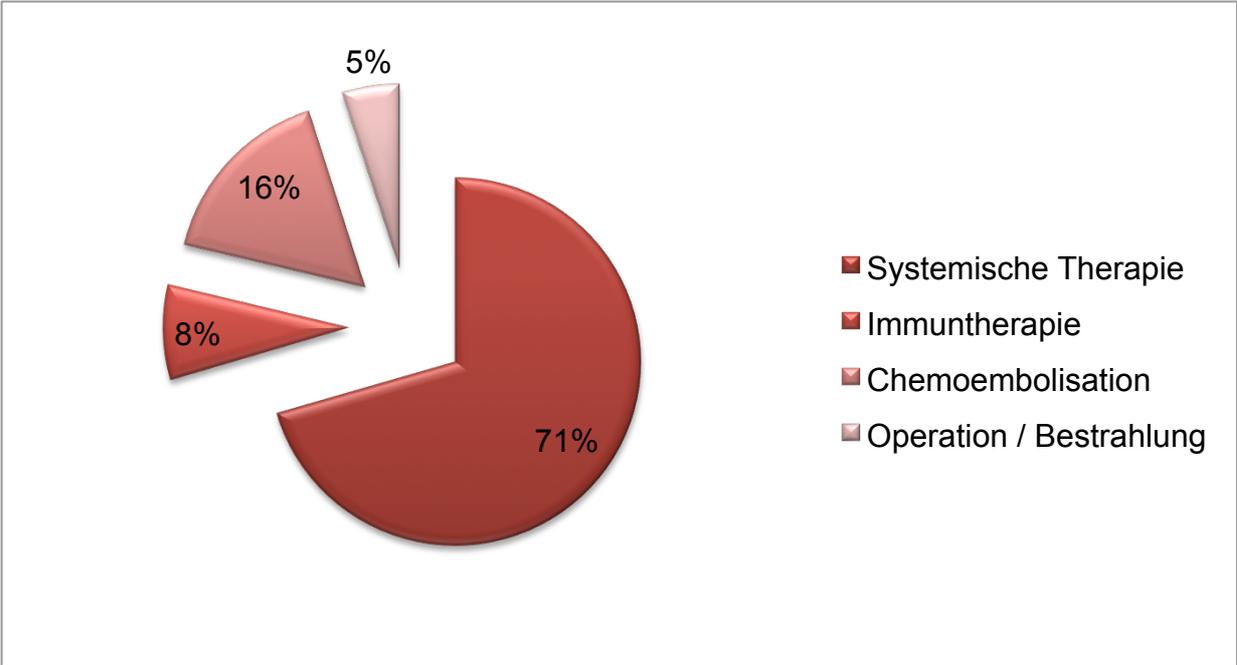


Abbildung 2: Verteilung der Second Line Therapien

Eine dritte Therapie erhielten 28 Patienten. Hier sieht die Verteilung wie folgt aus:

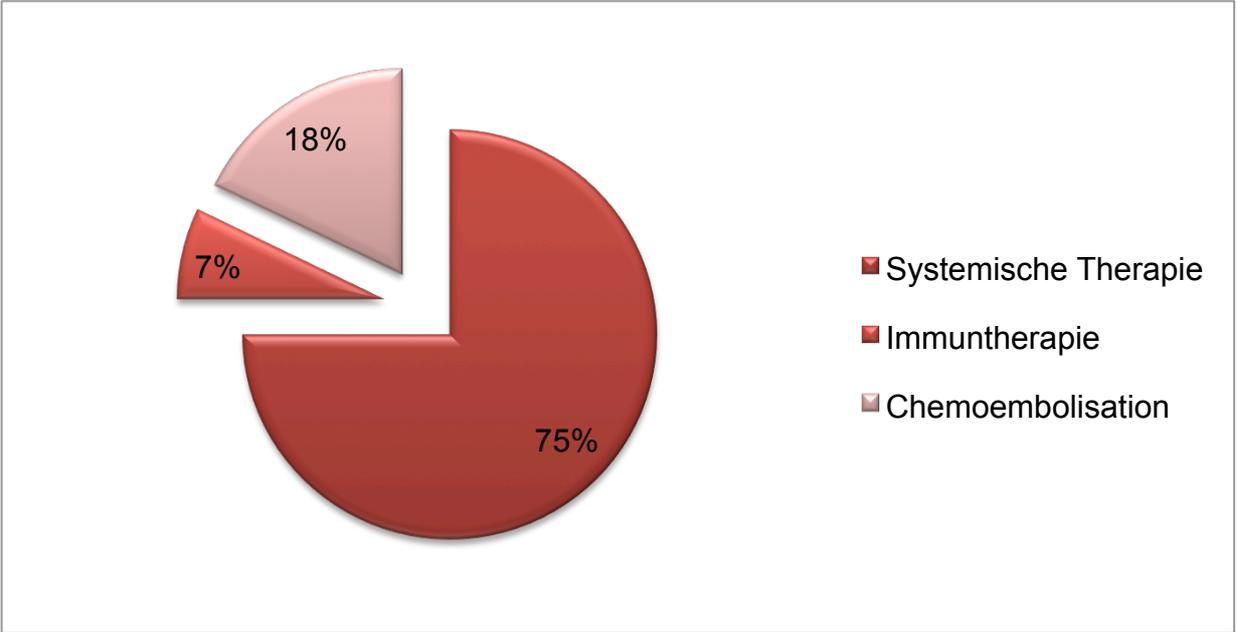


Abbildung 3: Verteilung der Third Line Therapien

Für 10 Patienten wurde ein viertes Therapieregime eröffnet. Hier wurden 8 Patienten systemisch, 2 Patienten mit Chemoembolisation und 1 Patient mit Bestrahlung behandelt.

Ein fünfter Therapieversuch wurde für 3 Patienten gemacht. Ein Patient erhielt eine systemische Therapie mit Cisplatin, ein Patient bekam eine Chemoembolisation. Bei einem Patienten wurde eine Radiofrequenzablation der Lebermetastasen durchgeführt. Dieser Patient lebt zum Schluss des Beobachtungszeitraumes.

4.2 Überleben allgemein

Die folgenden Darstellungen, Tabellen und Angaben wurden mit dem Kaplan-Meier Verfahren erstellt. Die Patienten, deren Krankheitsverlauf nicht bis zum Auswertungstichtag verfolgt werden konnte, wurden in diese Auswertung nicht einbezogen. In der Zeit vom 01.01.2004 bis zum Endpunkt der Datenerhebung starben 111 Patienten. Ein Patient befand sich am Ende der Datenanalyse in einem präfinalen Zustand. 2 Patienten wurden zum Endpunkt zwar palliativ behandelt, waren jedoch in stabilem Allgemeinzustand und weiterhin therapiefähig.

Tabelle 5: Überleben des Patientenkollektivs (n=114)

	Überleben (Monate)
Überleben ab Erstdiagnose AHM	
Median	35,7
Range	0,6-162
Überleben ab Erstdiagnose M1	
Median	8,4
Range	0,6-79

AHM, Aderhautmelanom; M1, Metastase(n)

Überleben ab der Erstdiagnose Aderhautmelanom

In der grafischen Darstellung ist die tumorbezogene Überlebensrate dargestellt. Für 97,4% der Patienten trat bis zum Endpunkt der Datenerhebung das Ereignis Tod ein. Nur bei 3 Patienten trat dieses Ereignis nicht ein. Diese sind als zensierte Einheit in der Grafik gekennzeichnet. Das längste Überleben nach der Erstdiagnose eines Aderhautmelanoms liegt in diesem Patientenkollektiv bei 162 Monaten (13,5 Jahre), das geringste Überleben liegt bei unter einem Monat.

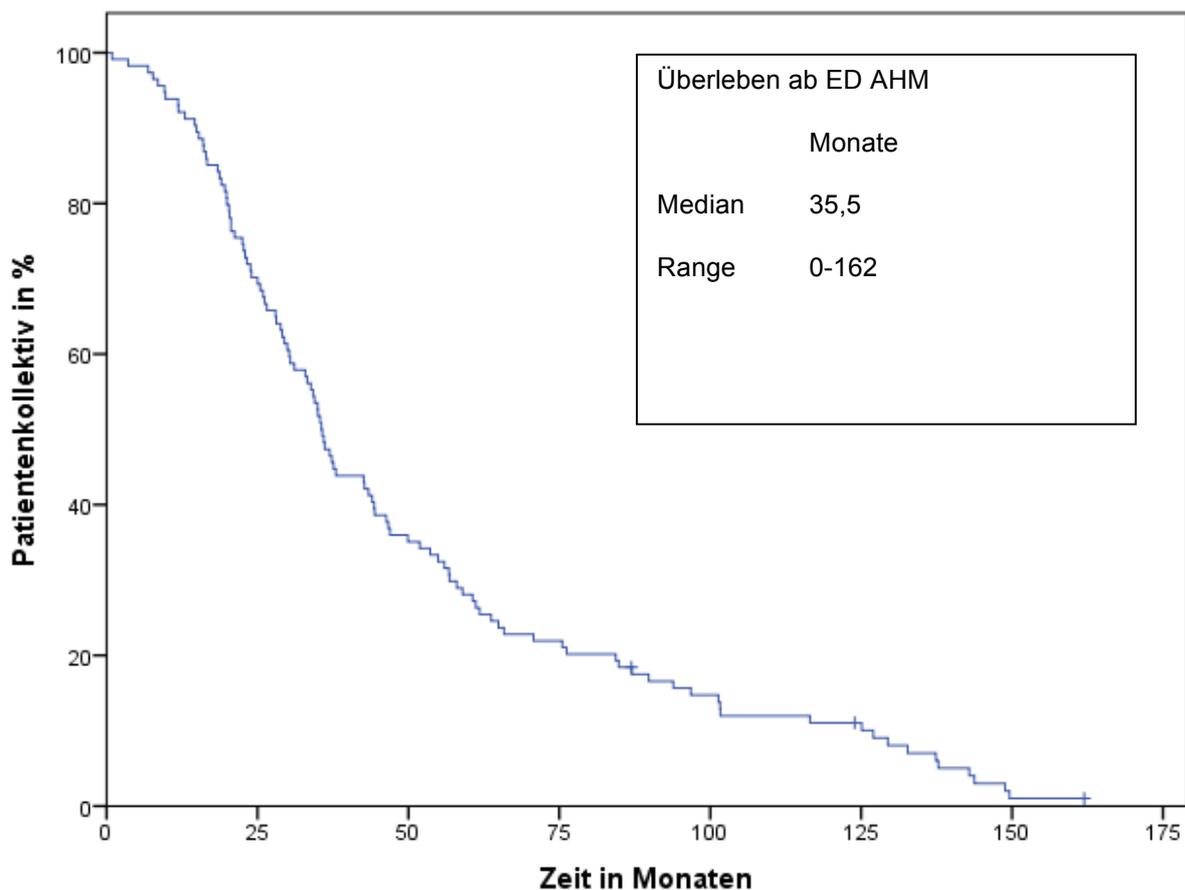


Abbildung 4: Überlebenszeit aller Patienten ab Erstdiagnose AHM in Monaten (n=114), + zensierte Fälle

In den folgenden Abbildungen ist das Überleben ab der Erstdiagnose AHM der Patienten vor dem 60. Lebensjahr und nach dem 60. Lebensjahr zu sehen.

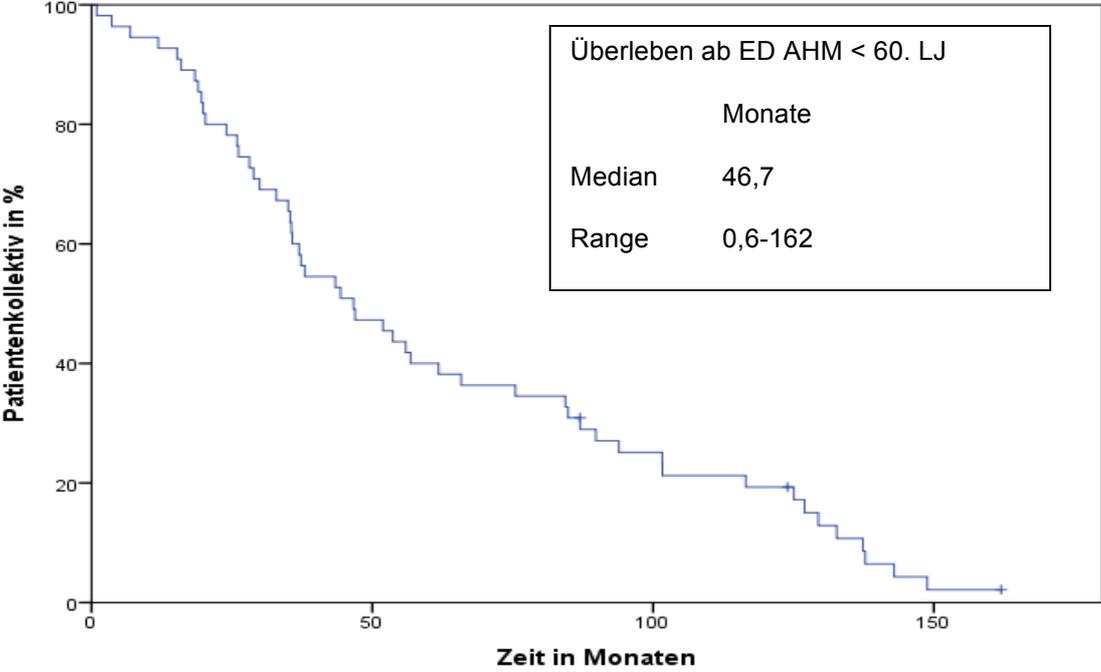


Abbildung 5: Überleben ab der Erstdiagnose AHM aller Patienten mit Erstdiagnose ihrer Erkrankung vor dem 60. Lebensjahr (n=55); + zensierte Fälle

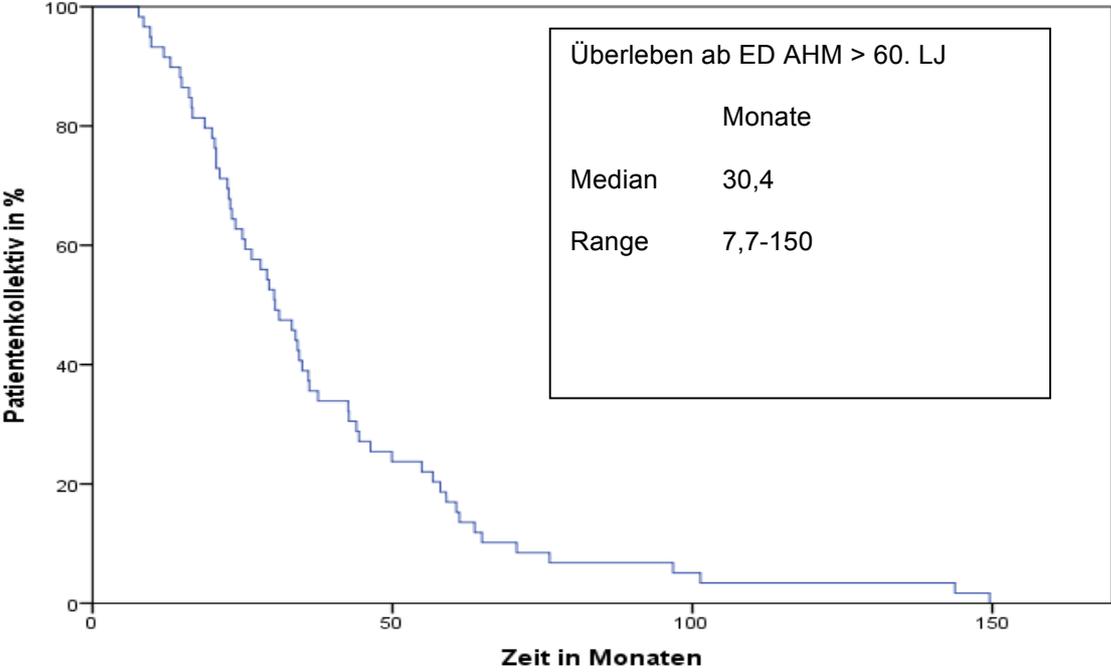


Abbildung 6: Überleben ab der Erstdiagnose AHM aller Patienten mit Erstdiagnose ihrer Erkrankung nach dem 60. Lebensjahr (n=59)

Metastasenfreie Überlebenszeit seit der Erstdiagnose

Das Patientenkollektiv hatte im Median ein metastasenfreies Intervall ab der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms von 25 Monaten. Bei 6 Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Metastasen vor. Das längste metastasenfreie Überleben lag bei 145 Monaten. Bei 21 % der Patienten wurden nach 12 Monaten Metastasen nachgewiesen, nach 24 Monaten bei 50 % der Patienten. Nach 5 Jahren waren noch 20% der Patienten metastasenfrei. In der nachfolgenden Grafik ist das metastasenfreie Überleben nach der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms zu sehen.

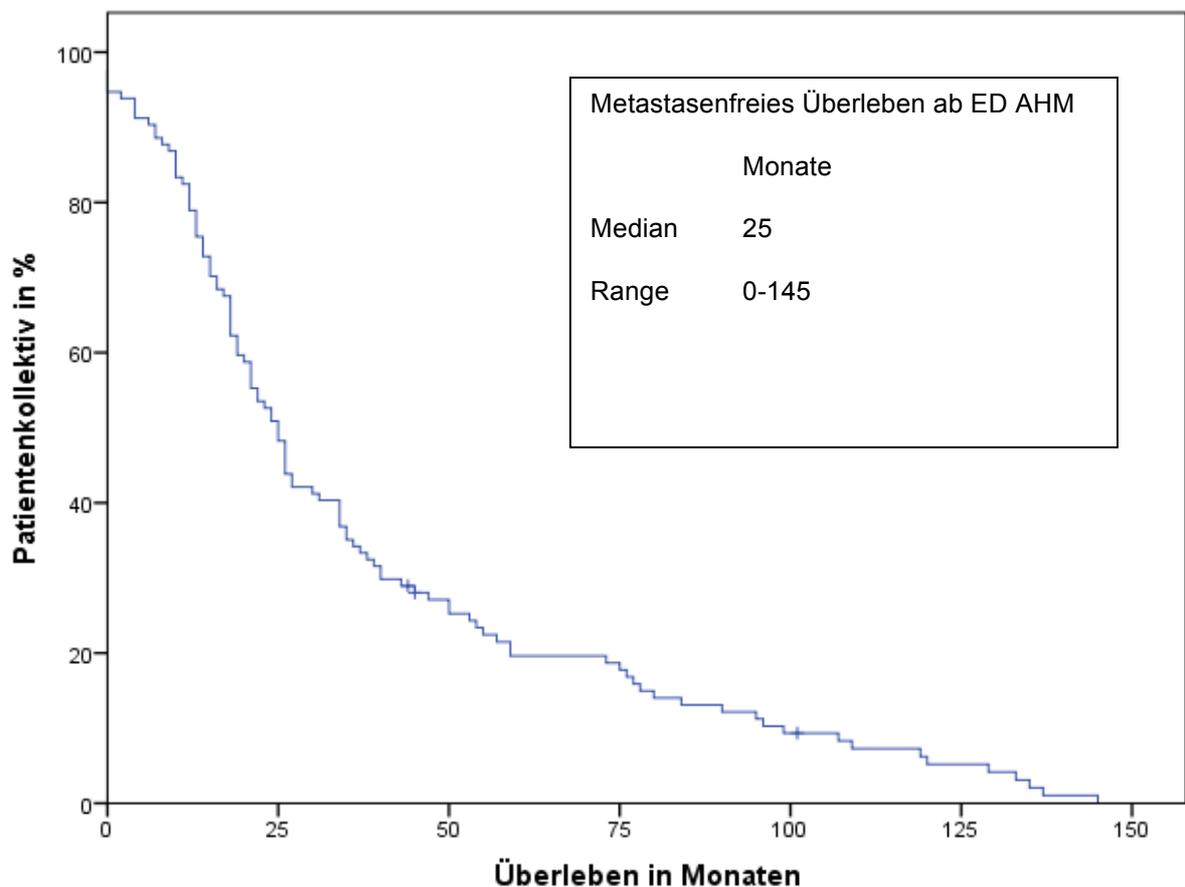


Abbildung 7: Metastasenfreies Überleben ab Erstdiagnose Aderhautmelanom bis zur Erstdiagnose Metastasen in Monaten (n=114); + zensierte Fälle

Überlebenszeit ab der Erstdiagnose Metastase(n)

Das mediane Überleben nach der Erstdiagnose einer Metastasierung beträgt 8,4 Monate. Die geringste Überlebenszeit lag bei 4 Patienten unter einem Monat, die längste Überlebensdauer war bei 3 Patienten höher als 79 Monate. Hier ist der Endpunkt der Datenaufnahme das begrenzende Moment und nicht das Ereignis des Versterbens der Patienten.

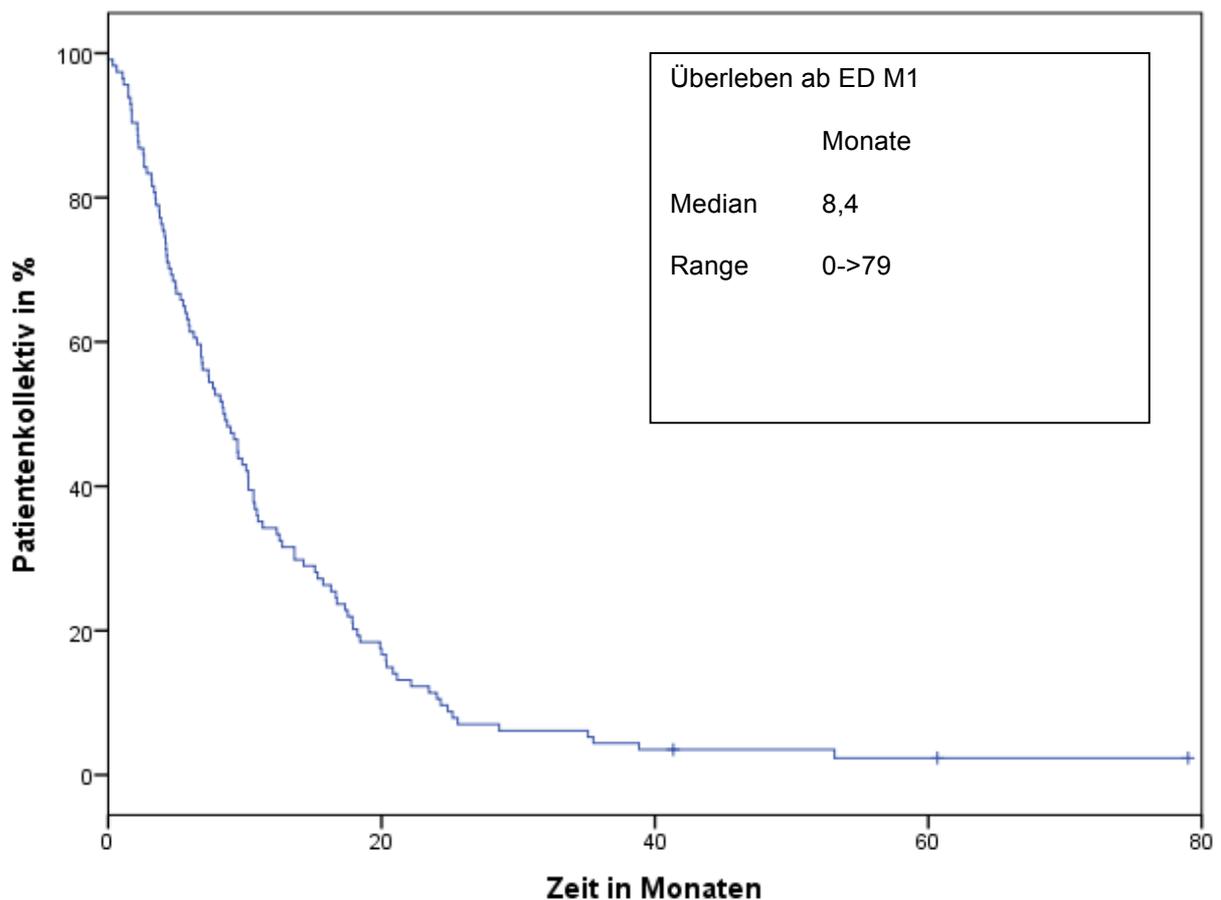


Abbildung 8: Überleben des Patientenkollektivs ab Erstdiagnose der Metastasen (n=114), + zensierte Fälle

In Abb. 9 ist das Überleben ab der Erstdiagnose der Metastasen aller Patienten zu sehen, dessen primäres Aderhautmelanom vor dem 60. LJ diagnostiziert wurde.

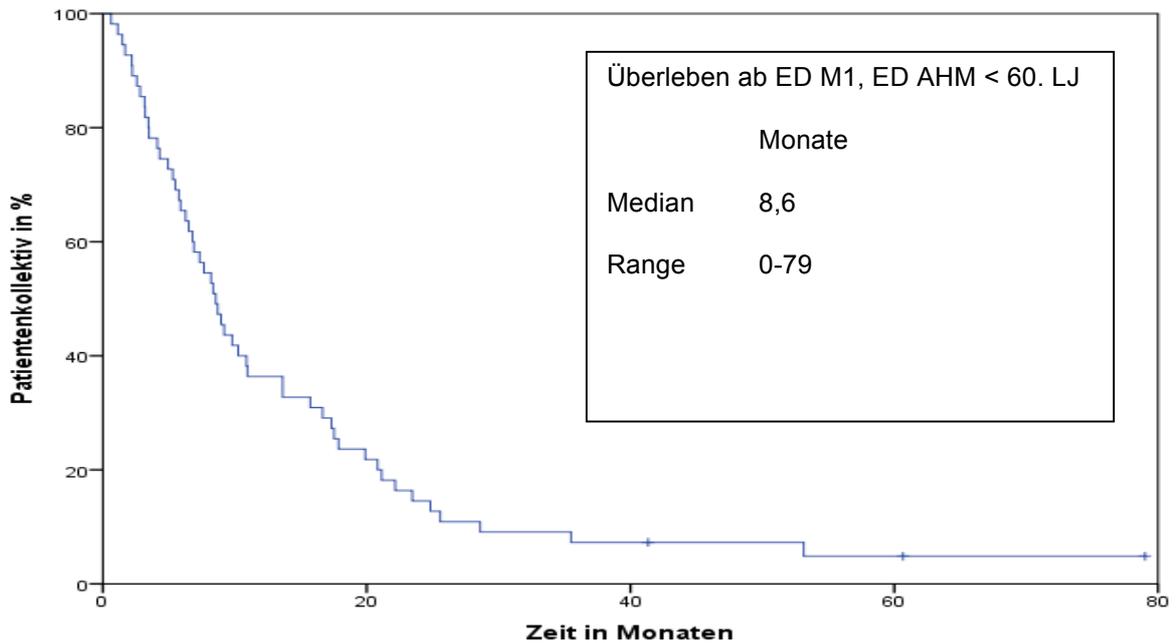


Abbildung 9: Überleben ab der Erstdiagnose Metastasen für alle Patienten mit Erstdiagnose ihrer Erkrankung vor dem 60. Lebensjahr (n=55); + zensierte Fälle

In Abb. 10 ist das Überleben ab der Erstdiagnose der Metastasen aller Patienten zu sehen, dessen primäres Aderhautmelanom nach dem 60. LJ diagnostiziert wurde.

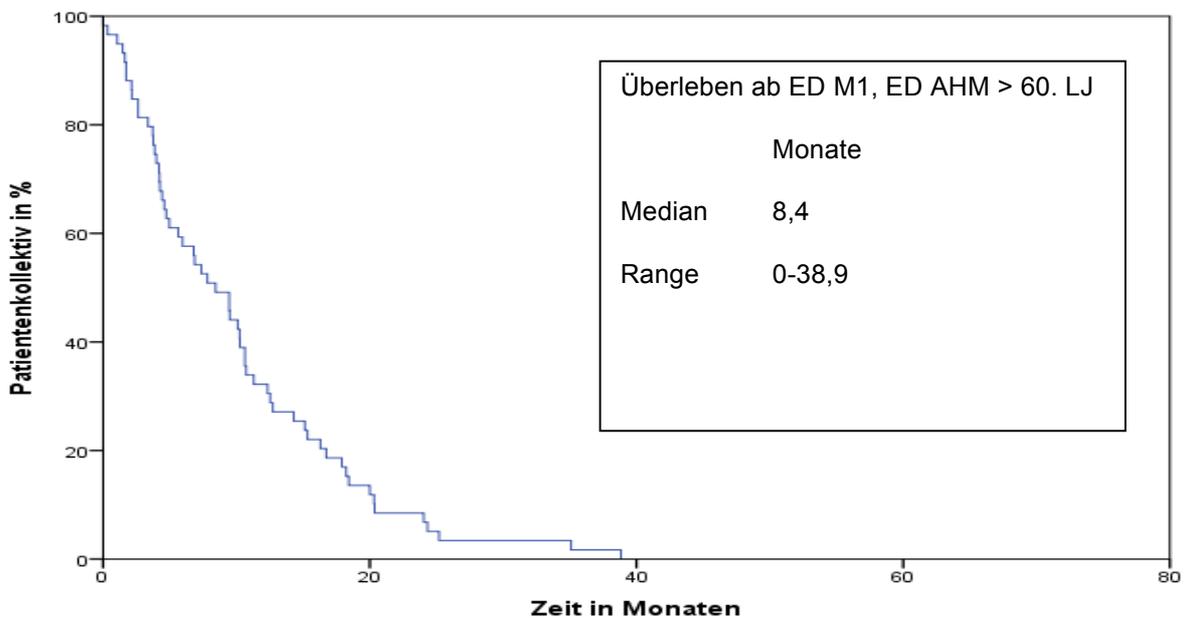


Abbildung 10: Überleben ab der Erstdiagnose Metastasen für alle Patienten mit Erstdiagnose ihrer Erkrankung nach dem 60. Lebensjahr (n=59)

4.3 Univariate Analyse

Einfluss der verschiedenen Faktoren auf das Gesamtüberleben

Die von den Patienten erfassten Variablen werden hier mit dem Log-rank Test auf die statistische Signifikanz überprüft und die Überlebenszeiten mindestens zweier Gruppen miteinander verglichen.

Einfluss der Primärtherapie auf das Überleben nach Erstdiagnose AHM:

Im Gruppenvergleich zeigt sich der Einfluss der Primärtherapie auf das Überleben der Patienten nach Erstdiagnose ihres Aderhautmelanoms bis zum Versterben der Patienten. Das mediane Überleben ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 6: Medianes Überleben der Patientengruppen mit ihren unterschiedlichen Primärtherapien ab der Erstdiagnose Aderhautmelanom

Therapie	Zeit in Monaten
Enukleation	25,4
Brachytherapie	51,9
Operative Teilresektion	37,3
Teilresektion und Brachytherapie	35,0
Protonenbestrahlung	33,8
Unbekannte oder keine Therapie	13,0
Gesamt	35,6

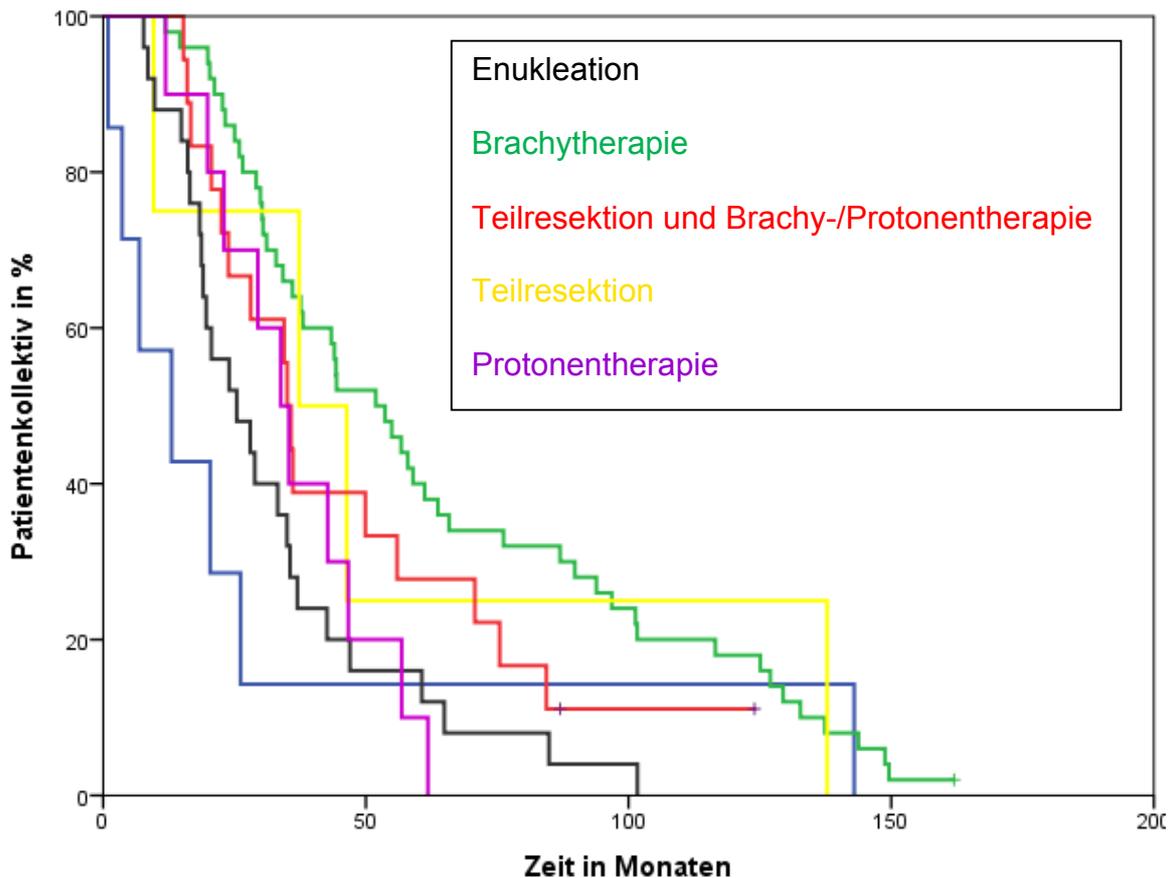


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen ab dem Tag der Erstdiagnose Aderhautmelanom in Abhängigkeit der Primärtherapie (n=114); + zensierte Fälle

Im paarweisen Vergleich zeigt sich eine Überlegenheit der Brachytherapie gegenüber der Enukleation, Protonentherapie und keiner Therapie. Ersichtlich ist ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Gruppen der Patienten, die eine Brachytherapie als Primärtherapie erhalten haben und der Patientengruppe, die keine Therapie ($p=0,027$) erhielt. Patienten, die mit einer Brachytherapie behandelt wurden, leben nach der Erstdiagnose ihres Aderhautmelanoms im Median 38,9 Monate länger als Patienten, die keine Therapie erhielten. Auch der Gruppe der Patienten, die eine Enukleation als Primärtherapie bekamen, ist die Brachytherapie überlegen ($p<0,001$). Die Patientengruppe mit einer Brachytherapie hatte ein medianes längeres Überleben von 26,5 Monaten nach Diagnose des Aderhautmelanoms. Der Protonentherapie ist die Brachytherapie mit einem medianen längeren Überleben von 18,1 Monaten überlegen ($p=0,013$).

Einfluss der Primärtherapie auf das Überleben ab Erstdiagnose Metastasierung

Das Überleben ab dem Diagnosedatum der Metastasen mit den unterschiedlichen Therapien des Primärtumors stellt sich wie folgt dar.

Tabelle 7: Medianes Überleben ab der Erstdiagnose Metastasen in Abhängigkeit der Therapie des Primärtumors:

Primärversorgung des AHM	Monate
E nukleation	6,8
Brachytherapie	8,6
Operative Teilresektion	2,6
Teilresektion und Brachytherapie	10,9
Protonentherapie	8,7
Unbekannte oder keine Therapie	5,9
Gesamt	8,4

Keine oder unbekannte Behandlung des Primärtumors ist den Behandlungen der Brachytherapie, kombinierter Teilresektion mit Brachytherapie und der Protonenbestrahlung unterlegen. Daraus ergibt sich für die Patientengruppe, der mit Brachytherapie behandelten Primärtumoren, ein signifikanter Unterschied des Überlebens nach Diagnose der Metastasen im Vergleich zu der Gruppe ohne eine Behandlung des Primärtumors ($p=0,024$) von 2,7 Monaten zugunsten der Brachytherapie. Die Patientengruppe, die mit Brachy- oder Protonentherapie und Teilresektion behandelt wurde, hat ebenfalls ein signifikantes, mit 5 Monaten längeres Überleben, als die Patientengruppe ohne Therapie ($p = 0,001$). Die Protonentherapie ist der unbekanntem oder keiner Therapie mit einem längeren Überleben von 2,8 Monaten überlegen ($p=0,032$). Für alle anderen Gruppen zeigten sich im paarweisen Vergleich keine signifikanten Unterschiede im Überleben.

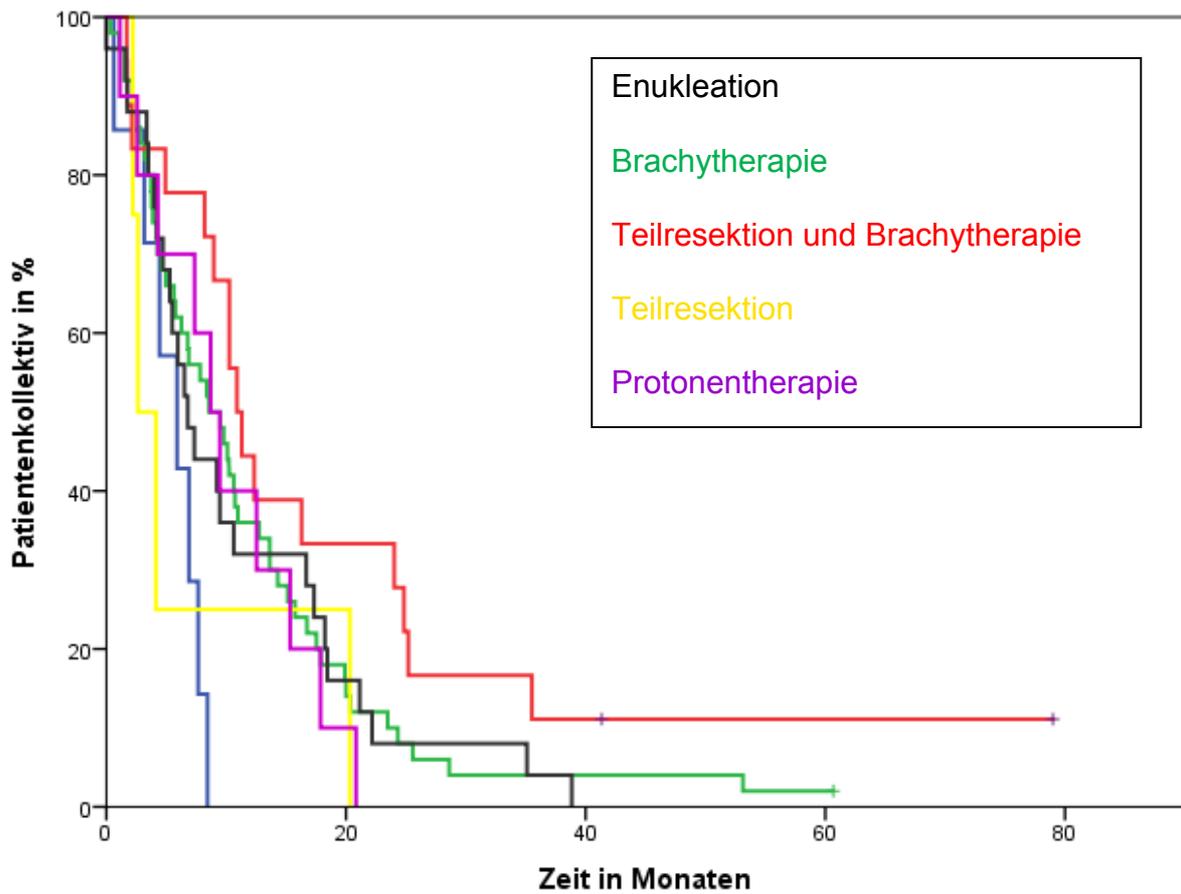


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen ab dem Tag der Erstdiagnose Metastasen in Abhängigkeit der Primärtherapie (n=114), + zensierte Fälle

Tabelle 8: Vergleich der medianen Überlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtherapie ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms und ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen

Primärtherapie	Überleben in Monaten nach ED AHM	Überleben in Monaten nach M1
Enukleation	25,4	6,8
Brachytherapie	51,9	8,7
Operative Teilresektion	37,3	2,6
Teilresektion mit Brachytherapie	35,0	10,9
Protonentherapie	33,8	8,7
Unbekannte/keine Therapie	13,0	5,9
Gesamt	35,6	8,4

ED, Erstdiagnose; AHM, Aderhautmelanom; M1, Erstdiagnose Metastase(n)

Einfluss des Alters auf das Überleben ab der Metastasierung

Von den 114 Patienten waren am Tag der Diagnose des Aderhautmelanoms 59 über sechzig Jahre alt, 55 Patienten haben am Diagnosetag ihr sechszigstes Lebensjahr noch nicht vollendet. Das Lebensalter wird in der Analyse nicht als signifikanter Einflussfaktor für das Gesamtüberleben nach der Erstdiagnose der Metastasen bestätigt ($p=0,122$).

Tabelle 9: Medianes Überleben in Abhängigkeit des Lebensalters

Alter	Monate
<60 Lebensjahre	8,6
>60 Lebensjahre	8,4
Gesamt	8,4

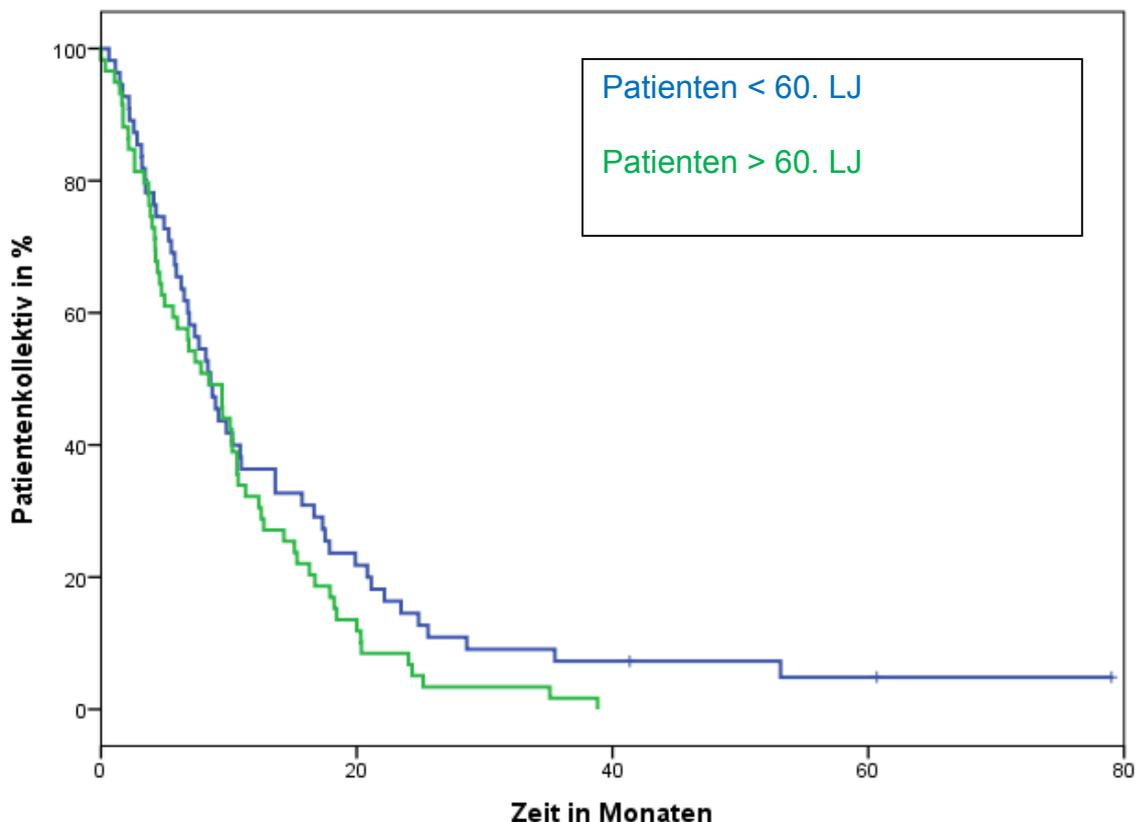


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen ab dem Tag der Diagnose M1 in Abhängigkeit des Lebensalters bei Diagnose des primären Aderhautmelanoms (n=114), + zensierte Fälle

Einfluss eines Aderhautmelanomlokalrezidivs auf das Gesamtüberleben

Vom gesamten Patientenkollektiv entwickelten 23 Patienten ein lokales Rezidiv. Diese wurden in 13 Fällen mit einer Enukleation behandelt, in 10 Fällen wurde eine erneute Brachytherapie durchgeführt. Patienten mit einem Lokalrezidiv leben statistisch signifikant ($p = 0,006$) länger im Vergleich zu den Patienten ohne Lokalrezidiv.

Tabelle 10: Medianes Überleben bei Lokalrezidiv ab dem Zeitpunkt ED Metastase(n)

	Monate
Rezidiv	12,5
Kein Rezidiv	7,7
Gesamt	8,4

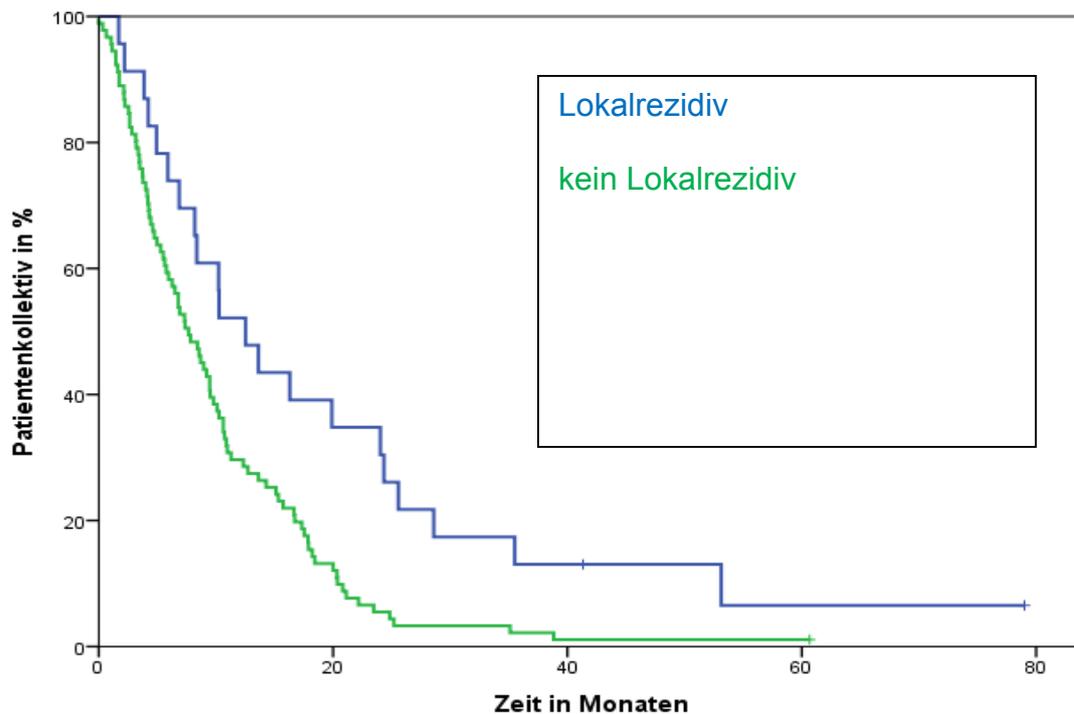


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen ab dem Tag der Diagnose Metastasen in Abhängigkeit der Entwicklung eines Rezidivs (n=114), + zensierte Fälle; $p=0,006$

Einfluss der solitären oder diffusen Metastasierung auf das Gesamtüberleben

Die Art der Metastasierung (solitär oder diffus) hat auf das Gesamtüberleben keinen Einfluss. Obwohl die Kurven der Patientengruppen deutlich differieren und Patienten mit solitären Metastasen 5,2 Monate länger leben, ist keine statistische Signifikanz festzustellen ($p=0,125$). Das kann an der geringen Fallzahl liegen.

Tabelle 11: Medianes Überleben nach Art der Metastasierung

	Monate
solitär	13,6
diffus	8,4
Gesamt	8,7

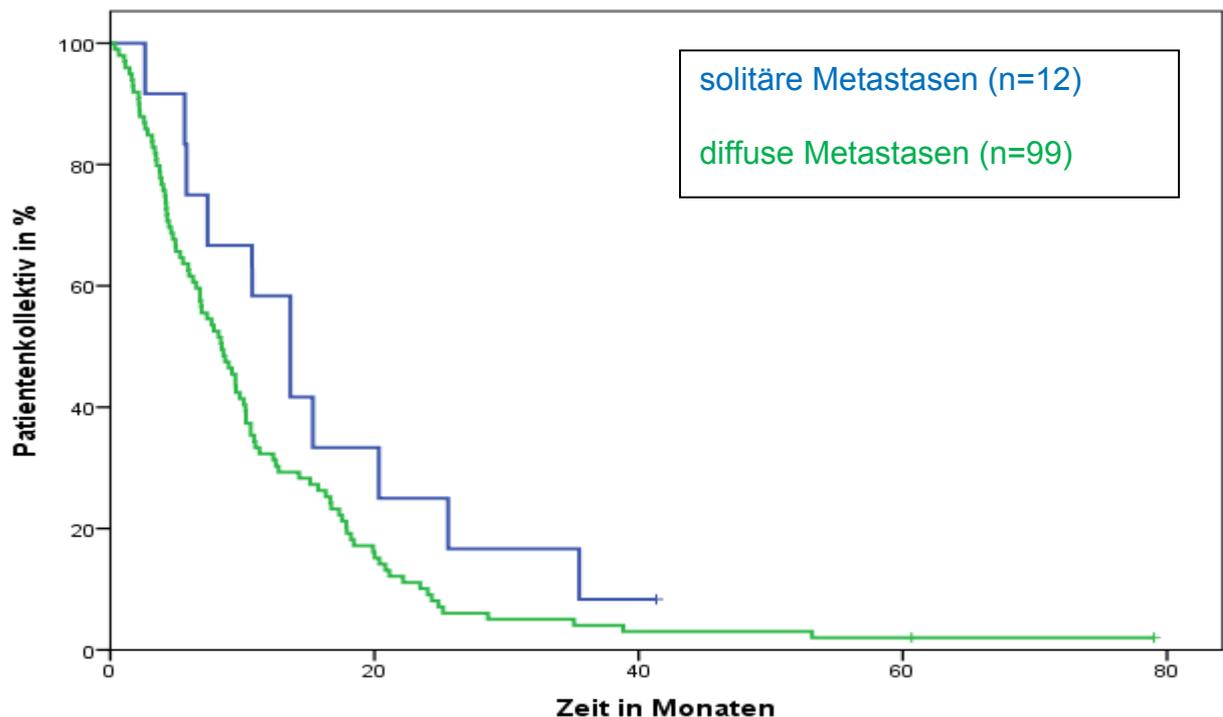


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen ab dem Tag der Diagnose M1 in Abhängigkeit von solitärer oder diffuser Metastasierung (n=111), + zensierte Fälle

Einfluss der Metastasenlokalisierung auf das Gesamtüberleben

Während die Art der Metastasierung keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat, zeigt sich in der Analyse, dass die Variable des von Metastasen betroffenen Organs eine Bedeutung auf das Gesamtüberleben hat. Ist die Leber nicht betroffen, so haben die Patienten mit bis zu 12,5 Monaten ein signifikant deutlich längeres Überleben als die Patienten, die eine Leberbeteiligung aufweisen.

Tabelle 12: Medianes Überleben nach Lokalisation der Metastasierung

Betroffenes Organ	Monate
Leber	9,2
Leber und andere Organe	5,9
Andere Organe ohne Leber	18,4
Gesamt	8,6

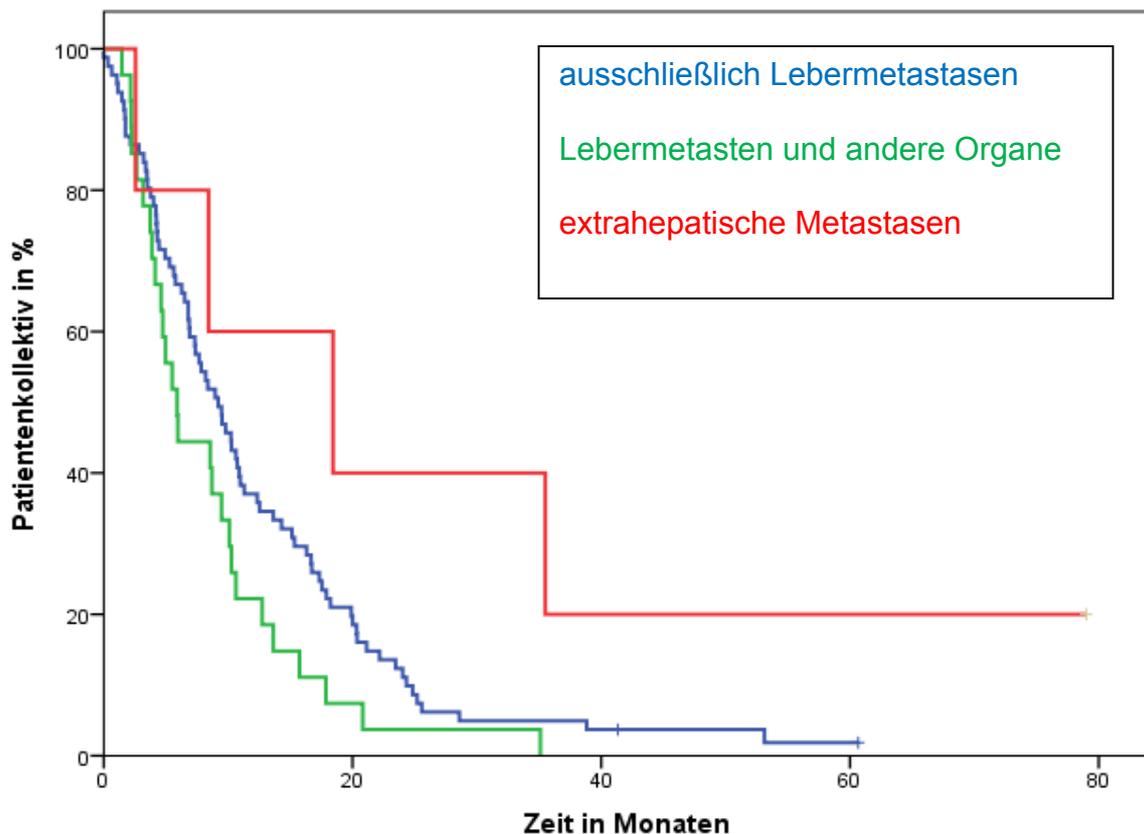


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen in Abhängigkeit der Metastasenlokalisierung (n=114), p=0,03; + zensierte Fälle

Einfluss der Serum Aspartat-Aminotransferase auf das Gesamtüberleben

Als Parameter für die Beeinträchtigung von Leberzellen wurde von 111 Patienten zeitnah zur Erstdiagnose ihrer Metastase(n) die Serum Aspartat-Aminotransferase bestimmt. Diese kann Hinweise auf eine bereits bestehende Leberschädigung geben. Das Überleben der Patienten mit normaler ASAT unterscheidet sich von denen mit erhöhter ASAT signifikant. Die mediane Überlebenszeit stellt sich wie folgt dar:

Tabelle 13: Medianes Überleben abhängig vom ASAT Wert

	Monate
ASAT normal	13,6
ASAT erhöht	4,6
Gesamt	8,6

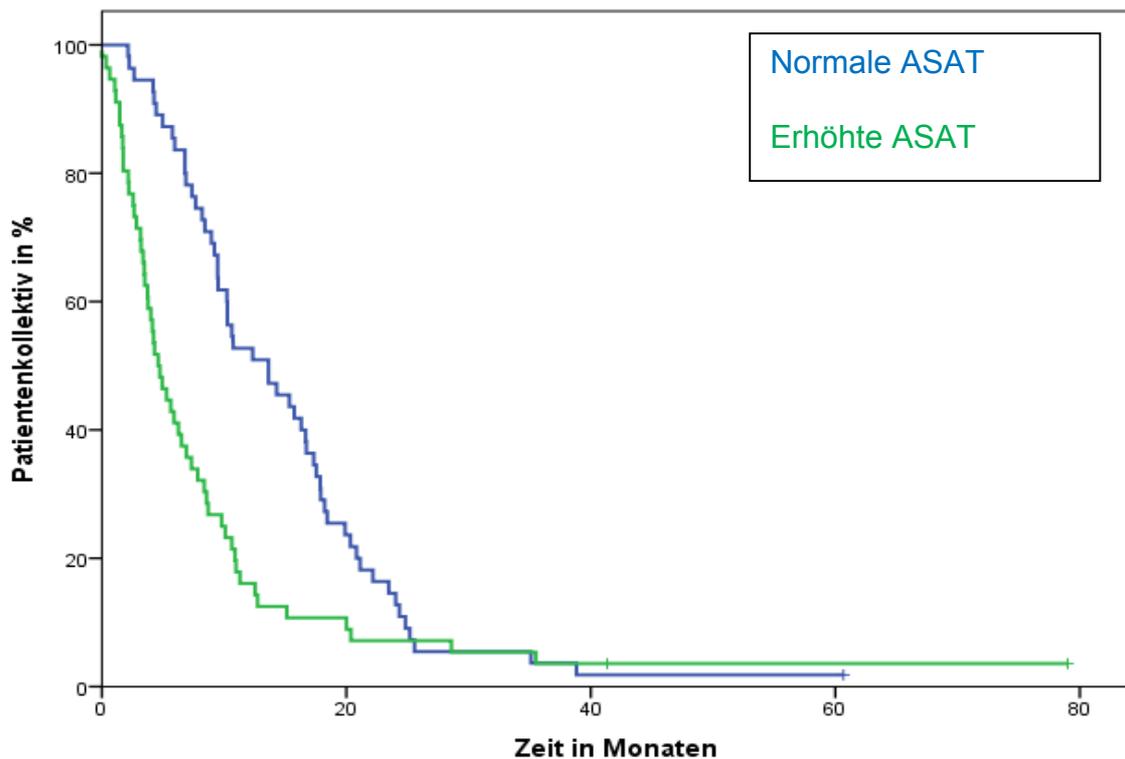


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen in Abhängigkeit der Serum Aspartat-Aminotransferase ab dem Zeitpunkt der Diagnose M1 (n=111), $p=0,001$, + zensierte Fälle

Einfluss der Serum Alanin-Aminotransferase auf das Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose wurde von 112 Patienten die Serum Alanin-Aminotransferase erhoben. Als Enzym des Leberzellplasmas kann es Hinweise auf einen bereits eingesetzten Leberzellzerfall geben. Das Überleben der Patienten mit normaler ALAT ist gegenüber dem Überleben der Patienten mit erhöhten Werten signifikant länger.

Tabelle 14: Medianes Überleben abhängig von der ALAT

	Monate
ALAT normal	10,6
ALAT erhöht	4,9
Gesamt	8,6

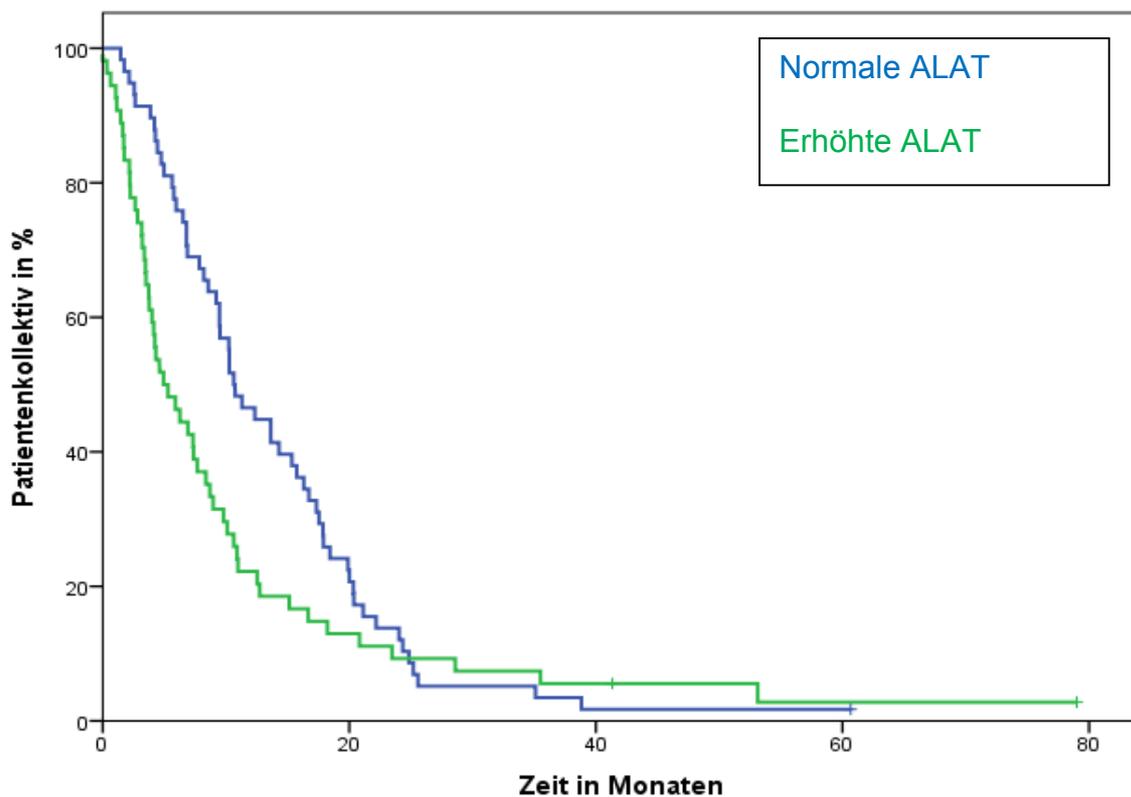


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen in Abhängigkeit ihres Serum Alanin-Aminotransferase –Wertes zum Zeitpunkt der Diagnose M1(n=112), $p=0,042$; + zensierte Fälle

Einfluss der Serum Gamma Glutamyl Transferase auf das Gesamtüberleben

Die Serum Gamma Glutamyl Transferase wurde bei 107 Patienten bestimmt. Auch hier zeigt sich ein signifikant längeres Überleben der Patienten mit einer normwertigen GGT. Diese Patienten leben im Median 10,8 Monate länger als die Patienten mit erhöhter GGT.

Tabelle 15: Medianes Überleben in Abhängigkeit der GGT

	Monate
GGT normal	17,3
GGT erhöht	6,5
Gesamt	9,0

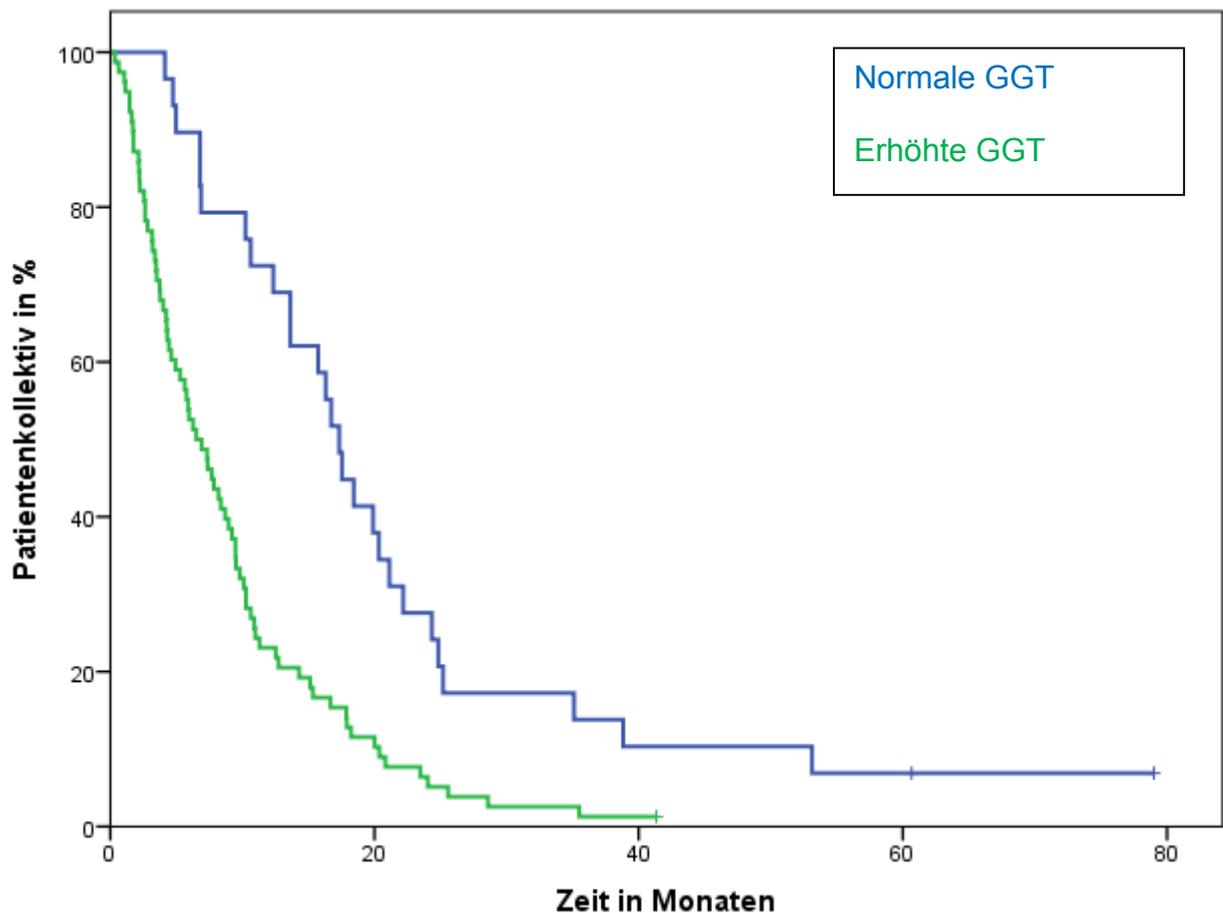


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen in Abhängigkeit ihrer GGT (n=107) zum Zeitpunkt der Diagnose M1; $p < 0,001$; + zensierte Fälle

Einfluss der alkalischen Phosphatase im Serum auf das Gesamtüberleben

Die alkalische Phosphatase wurde bei 105 Patienten bestimmt. Das Überleben wird von diesem Parameter maßgeblich beeinflusst. Auch hier zeigt sich ein signifikant längeres Überleben nach Erstdiagnose der Metastasierung, wenn die alkalische Phosphatase normwertig ist. Die Patienten leben im Median 8,6 Monate länger als die Patienten mit erhöhten Werten zum Diagnosezeitpunkt.

Tabelle 16: Medianes Überleben in Abhängigkeit der AP

	Monate
AP normal	12,3
AP erhöht	3,7
Gesamt	8,5

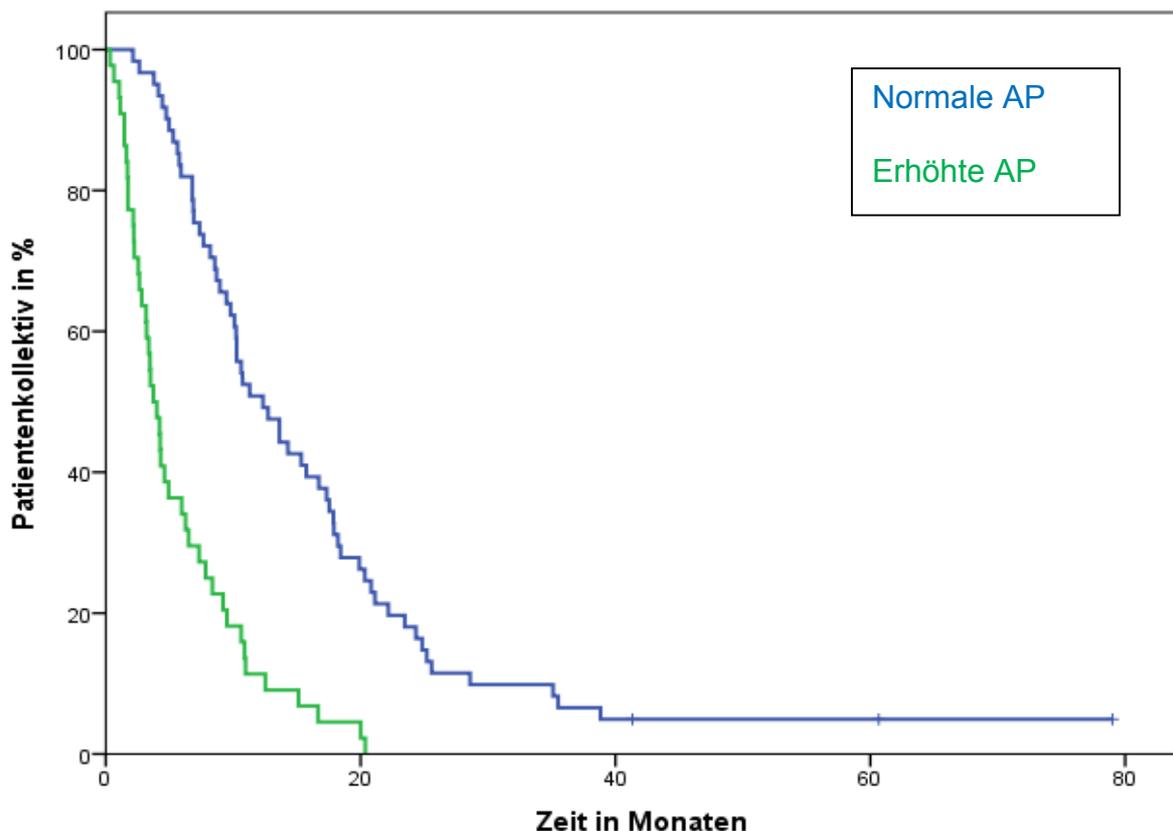


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen in Abhängigkeit ihrer AP zum Zeitpunkt der Diagnose der M1 (n=105); $p < 0,001$; + zensierte Fälle

Einfluss des Serum Gesamtbilirubins auf das Gesamtüberleben

Von 91 Patienten wurde das Serumbilirubin bestimmt. Auch das Bilirubin ist ein signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Patienten mit einem normalen Bilirubinwert zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose leben im Median 6 Monate länger als die Patienten mit erhöhten Werten zum selben Zeitpunkt.

Tabelle 17: Medianes Überleben in Abhängigkeit des Bilirubins

	Monate
Bilirubin normal	9,2
Bilirubin erhöht	3,2
Gesamt	8,4

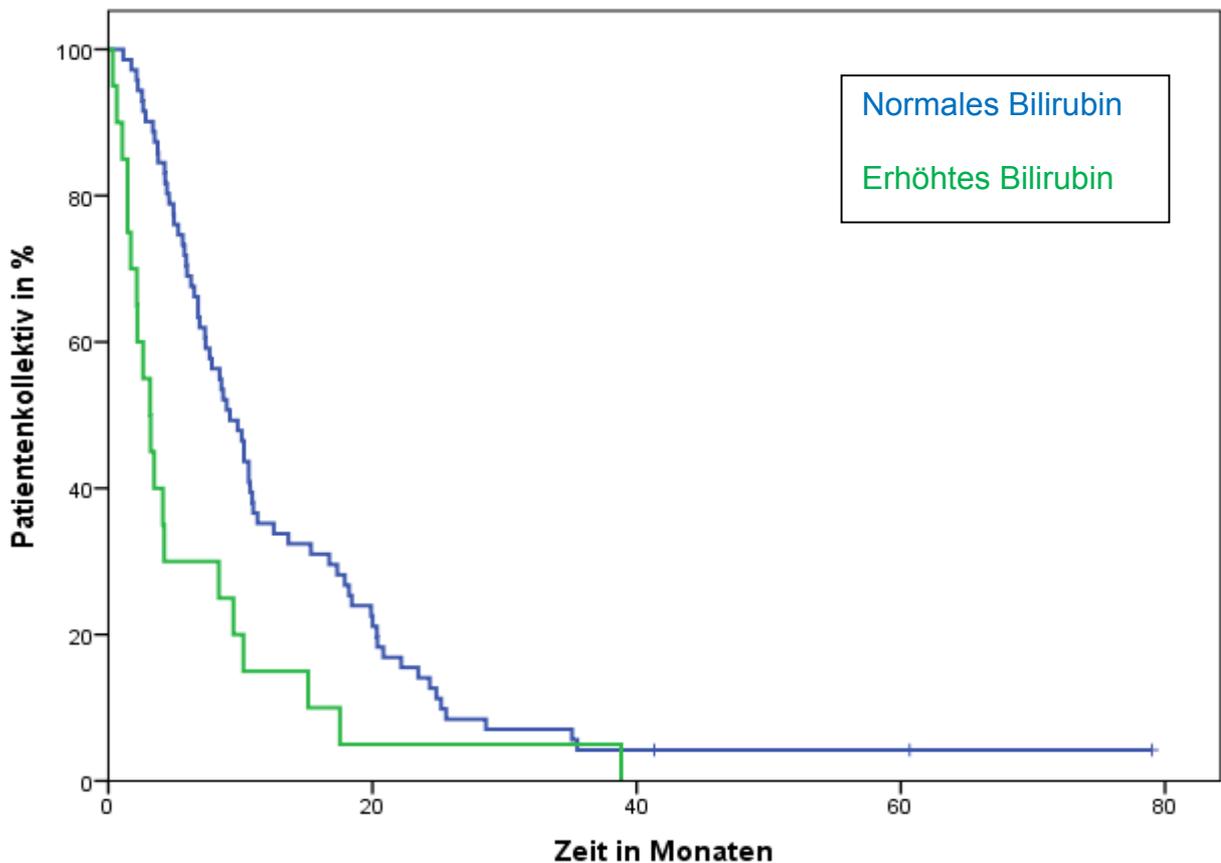


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen in Abhängigkeit des Serumbilirubins zum Zeitpunkt der Diagnose M1(n=91); p=0,001, + zensierte Werte

Einfluss der Lactatdehydrogenase auf das Gesamtüberleben

Die LDH wurde von 107 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen bestimmt. Auch hier haben Patienten mit normaler LDH ein signifikant längeres Überleben. Sie leben im Median 10,1 Monate länger als Patienten mit bereits erhöhten Werten.

Tabelle 18: Medianes Überleben in Abhängigkeit der LDH

	Monate
LDH normal	17,5
LDH erhöht	7,4
Gesamt	8,7

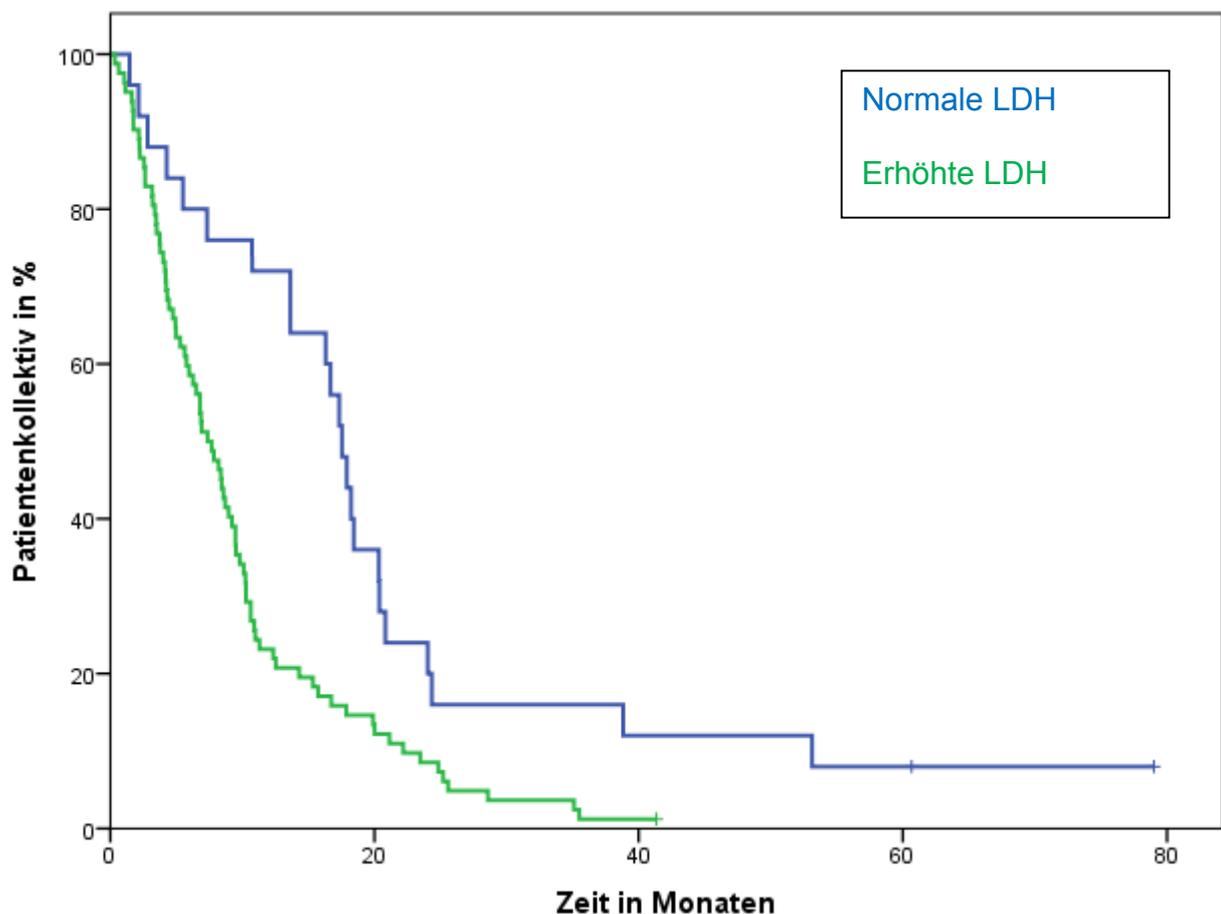


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen in Abhängigkeit ihrer LDH (n=107) zur Diagnose M1; p=0,001; + zensierte Werte

Einfluss der ersten Therapieform auf das Gesamtüberleben

An dieser Stelle folgt die Analyse der ersten Therapie nach der Diagnose der Metastasierung. Von den 114 erfassten Patienten bekamen 105 eine Therapie. Die Aufteilung der Therapien wurde bereits in der allgemeinen Analyse dargestellt.

Die Immuntherapie zeigt gegenüber der systemischen Therapie ($p=0,034$) und der Chemoembolisation ($p=0,047$) einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben.

Tabelle 19: Medianes Überleben in Abhängigkeit der ersten Therapie

Therapie	Medianes Überleben in Monaten
Systemische Therapie	8,7
Immuntherapie	20
Chemoembolisation	7,3
Operation/Bestrahlung	8,6
Lokoregionäre Chemotherapie	9,5
Keine Therapie	5
Gesamt	8,7

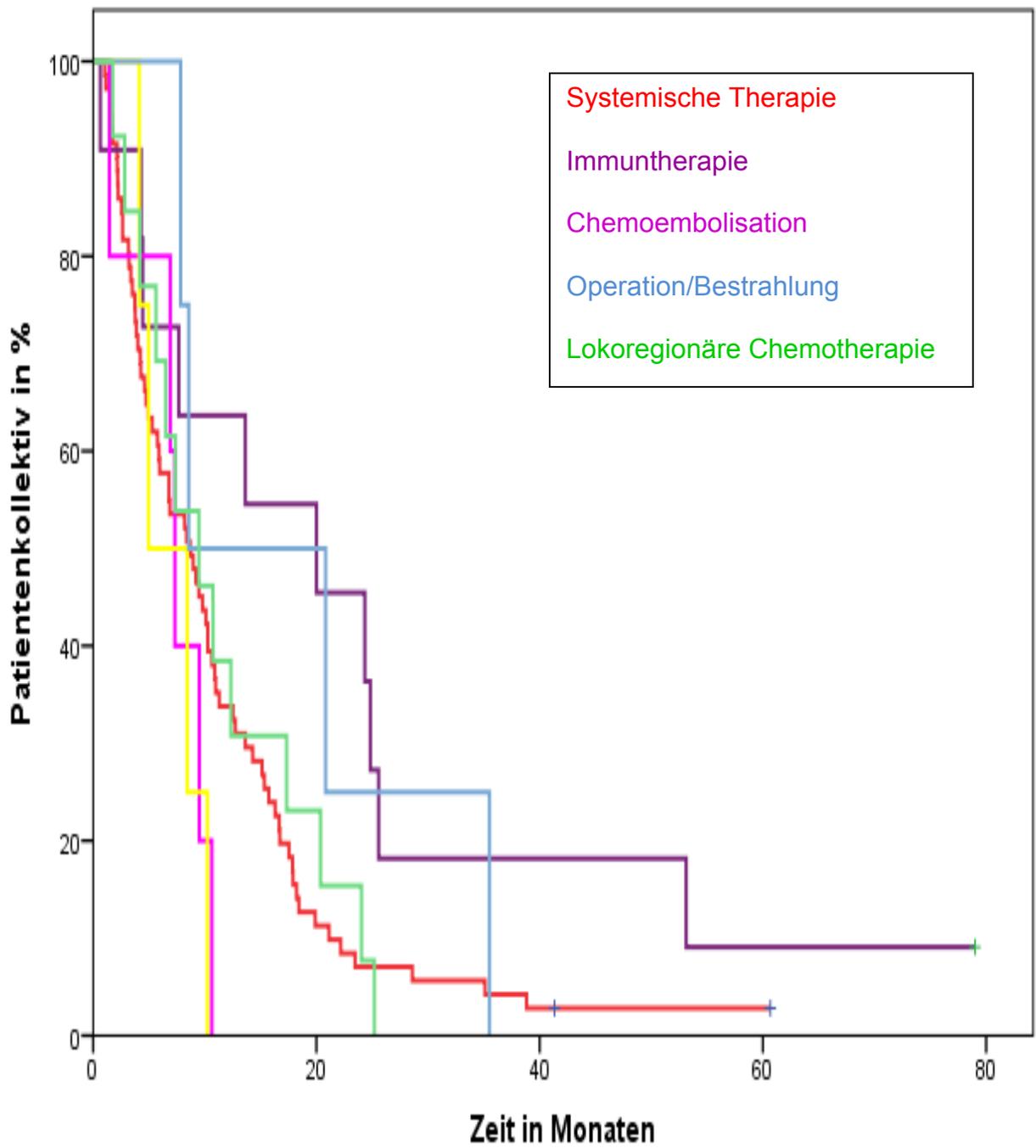


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben der Patientengruppen in Abhängigkeit der ersten Therapie ihrer Metastasen (n=105); + zensierte Fälle,

Einfluss der zweiten Therapie auf das Gesamtüberleben

Von den 105 ersttherapierten Patienten bekamen noch 63 Patienten eine zweite Therapie. Im paarweisen Vergleich zeigt sich ein signifikanter Vorteil der kombinierten operativen Entfernung und Bestrahlung gegenüber der Chemoembolisation.

Tabelle 20: Medianes Überleben in Abhängigkeit der zweiten Therapie

Therapie	Medianes Überleben in Monaten
Systemische Therapie	10,3
Immuntherapie	24,8
Chemoembolisation	11,3
Operation/Bestrahlung	25,6
Lokoregionäre Chemotherapie	19,9
Gesamt	11

Eine dritte Therapie erhielten 28 Patienten. Signifikante Überlegenheit einer Therapie gegenüber einer anderen ergab sich nicht. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz der Überlegenheit der systemischen Therapie gegenüber der Chemoembolisation ($p=0,088$).

Tabelle 21: Medianes Überleben in Abhängigkeit der dritten Therapie (n=28)

	Anzahl Patienten (n)	Medianes Überleben in Monaten
Systemische Therapie	21	17,9
Chemoembolisation	5	14,3
Immuntherapie	2	13,6
Gesamt	28	15,1

Noch 11 Patienten erhielten eine 4. Therapie. Signifikante Überlegenheit einer Therapie konnte nicht gezeigt werden. Eine Tendenz ($p=0,094$) ergab sich hinsichtlich der Überlegenheit der systemischen Therapie gegenüber der Bestrahlung.

Tabelle 22: Medianes Überleben in Abhängigkeit der 4. Therapie (n=11)

	Anzahl Patienten (n)	Medianes Überleben in Monaten
Systemische Therapie	8	13,6
Chemoembolisation	2	16,3
Bestrahlung	1	9,5
Gesamt	11	16,3

Übersicht der signifikanten Einflussfaktoren

Die Tabelle 23 zeigt die aus den univariaten Analysen statistisch signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 23: Signifikante Einflussfaktoren

Variablen mit statistisch signifikanten Einfluss
Brachytherapie als Primärtherapie des AHM
Stattgehabtes Lokalrezidiv
Ausschließlich extrahepatische Metastasen
Alanin-Aminotransferase
Aspartat-Aminotransferase
Gamma-Glutamyltransferase
Gesamt-Bilirubin
Lactatdehydrogenase
Alkalische Phosphatase
Immuntherapie als 1. Therapie der Metastasen anderen Therapien überlegen

4.4 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse wurden alle Einflussfaktoren miteinander kombiniert und deren gemeinsamer Einfluss auf das Überleben dargestellt. In den nachfolgenden Tabellen sind die signifikanten Faktoren der multivariaten Analyse zu betrachten.

Tabelle 24: Vorwärtsbedingte Cox Regression

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p
AP	3,4	(2,031; 5,692)	<0,001
Bilirubin	2,446	(1,343; 4,454)	0,003
LDH	2,035	(1,110; 3,730)	0,022

Tabelle 25: Rückwärtsbedingte Cox Regression

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p
AP	3,4	(2,031; 5,692)	<0,001
Bilirubin	2,446	(1,343; 4,454)	0,003
LDH	2,035	(1,110; 3,730)	0,022

Die multivariate Analyse zeigt, dass die Alkalische Phosphatase, das Gesamtbilirubin und die LDH signifikant unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben von Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom sind. Die Untersuchung der weiteren Faktoren wie Alter und Geschlecht, die Primärtherapie, ein Lokalrezidiv am Auge, die Lokalisation der Metastasen und die erste Therapie ergab keinen unabhängigen Einfluss auf das Überleben der Kohorte.

5 Diskussion

In Bezug auf alle malignen Erkrankungen ist das Aderhautmelanom eine extrem seltene Tumorentität. Obwohl das metastasierte Aderhautmelanom seit mehreren Jahrzehnten behandelt wird und Gegenstand der Forschung ist, gibt es bis heute keine standardisierte Therapie. Das Überleben der Patienten nach dem Auftreten von Metastasen ist nach wie vor nur ein kurzer Zeitraum. Vielfältige Therapiemodelle werden und wurden in Studien untersucht, trotzdem konnte noch keine, die Überlebenszeit deutlich verlängernde Therapie, gefunden werden. Ziel dieser Arbeit ist es, das Überleben und Variablen, die das Überleben beeinflussen, die für die Behandlung wichtigen Parameter und Verlaufparameter von 114 unselektierten Patienten aus dem Tumorzentrum des Benjamin Franklin Klinikums der Charité Universitätsmedizin Berlin retrospektiv zu analysieren und evaluieren. Die ermittelten signifikanten Einflussfaktoren und die Überlebenswahrscheinlichkeit sollen mit anderen Studien verglichen werden.

5.1 Allgemein

In der Literatur unterscheiden sich die Angaben zur Geschlechtspräferenz. In dieser Studie war die Verteilung von 54 Männern zu 60 Frauen, das entspricht einem prozentualen Anteil von 47,4% männlichen und 52,6% weiblichen Patienten. Während in der Untersuchung von Lorigan³⁸ und Hsueh⁷¹ auch eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts vorliegt, sind bei Eskelin¹⁴ (m:w 47:40) und Gragoudas¹³ (m:w 80:65) eher männliche Patienten betroffen. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Aderhautmelanom liegt bei unserem Kollektiv bei 60 Jahren, Range 14-85. Das mediane Alter liegt bei Lorigan³⁸ im 50sten Lebensjahr (Range 24-79).

Im Patientenkollektiv des Campus Benjamin Franklin (CBF) erhielten 43,9% eine Brachytherapie, in Kodjikian's Untersuchung waren es nur 19,1%. In seiner Analyse überwiegte die Protonentherapie mit 60,4%, während es im Patientenkollektiv des CBF nur 8,8% waren. Enukleiert wurden 21,9%, bei Kodjikian nur 12,7%. Die Rezidivrate unterschied sich in beiden Patientenkohorten nicht wesentlich. Von allen Patienten des CBF bekamen 26,2% ein lokales Rezidiv, in Kodjikian's Kohorte 24%.⁵⁸ In Gragoudas Patien-

tenkollektiv 1992 wurde bei 3% der Patienten ein Rezidiv diagnostiziert.⁷² Bechrakis Untersuchung hinsichtlich einer kombinierten strahlentherapeutisch-chirurgisch kombinierten Primärtherapie zeigte Rezidivraten von 2-24%.³⁶

Bei Metastasierung waren die Patienten im Median

- **CBF** 63 Jahre alt (Range 23-85)
- Eskelin¹⁴ 62 Jahre alt (Range 23-86)
- Rietschel⁷ 65 Jahre alt (Range 25,7-86,4)
- Bedikian⁷³ 59 Jahre alt (Range 25-81)

In der folgenden Tabelle ist die Patientenanzahl des jeweiligen Untersuchungskollektivs zu erkennen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Metastasen eine Leberbeteiligung aufwies.

Tabelle 26: Leberbeteiligung bei ED Metastasierung

Patienten	Anzahl in %
Eskelin ¹⁴	80
Diener-West ²	46
Rietschel ⁷	60,5
Hsueh ⁷¹	70
Kath ⁴	87
Rajpal ⁶	71,4
Patientenkollektiv CBF	95,6

Die Lebermetastasierung in der Kohorte des CBF war in nur 10,5% der Patienten solitär (definiert als <4 singuläre Metastasen). 86,8% der Patienten hatten eine diffuse Metastasierung. Kodjikian⁵⁸ berichtet von 27% solitärer (dort definiert als <10 singuläre Metastasen) Metastasierung. Der Grund für die differenten Ergebnisse kann eine ungewollte Vorselektion sein. Das Benjamin Franklin Klinikum der Charité ist Zentrum für Aderhautmelanomerkrankungen. Patienten aus dem In- und Ausland stellen sich mit dem Primärtumor in der Augenklinik oder im metastasierten Stadium in der onkologischen Klinik vor. Solitäre und singuläre (Leber)Metastasen sind für eine chirurgische Therapie gut geeignet. Patienten mit solitären Metastasen könnten zuvor in ihrem Wohnort bzw. in Wohnortnähe in einer Klinik mit Tumorchirurgie bereits erfolgreich behandelt werden, so dass eine Vorstellung im Zentrum des CBF nicht notwendig ist und somit die Patienten nicht in dieser Kohorte erscheinen. Das kann auch die hohe Rate an Leberbeteiligung des untersuchten Patientenkollektivs erklären. Patienten mit einer ausschließlich extrahepatischen Metastasierung könnten in heimatnahen Kliniken betreut werden.

Die häufigste erste Therapie der Metastasen war für 63,2% des CBF Patientenkollektivs eine systemische Therapie. Eine Hälfte dieser Patienten wurde mit GeT, die andere Hälfte mit Treosulfan mono, Fotemustin oder einem anderen Zytostatikum behandelt. Auch in der Studie von Rietschel⁷ erhielten 41% der Patienten eine systemische Chemotherapie. Hsueh⁷¹ ermittelte einen Anteil von 32% seiner Patienten, die mit einer systemischen Zytostatikatherapie behandelt wurden. Während im CBF Patientenkollektiv lediglich 3,5% der Patienten eine operative Therapie der Metastasen erhielten, waren es im Kollektiv von Rietschel⁷ 20%, im Kollektiv von Hsueh⁷¹ 31% und im Kollektiv von Kodjikian⁵⁸ 44,4%. Ebenso bekamen in der Kohorte des CBF nur 11,4% der Patienten eine lokoregionäre Therapie, bei Rietschel⁷ und Hsueh⁷¹ waren es 19%. Obwohl in der Untersuchung von Rietschel⁷ 19% der Erkrankten keine Therapie mehr erhielten (im CBF Kollektiv waren es 7,9%), zeigt sich dort ein längeres medianes Überleben von 3,1 Monaten.

5.2 Überleben

Das Überleben mit einem metastasierten Aderhautmelanom ist mit 5-7 Monaten durchschnittlich sehr gering.⁴⁻⁷ Das von möglichen Einflussfaktoren unabhängige Überleben ab Erstdiagnose Metastasiertes Aderhautmelanom war in der CBF Kohorte im Median 8,4 Monate. Die Patienten lebten im Median nach der Diagnose Aderhautmelanom 35,7 Monate (Range 1-150). In der Tabelle ist der Vergleich zu anderen Studien und den Überlebensmedianen sowie das metastasenfreie Intervall, sofern angegeben, zu sehen:

Tabelle 27: Medianes Überleben nach Diagnose M1 verschiedener Kohorten

Referenz	Anzahl	Medianes Überleben in Monaten	Metastasenfreies Intervall in Monaten
Bedikian, ⁵ 1981	73	7,0	
Rajpal, ⁶ 1983	35	8,3	
Gragoudas, ¹³ 1991	145	3,7	27
Kath, ⁴ 1993	24	9,0	
Bedikian, ⁷³ 1995	201	7,0	
Eskelin, ¹⁴ 2003	91	8,4	33
Hsueh, ⁷¹ 2004	112	11,0	45
Kodjikian ⁵⁸ 2005	63	15,0	29
Rietschel, ⁷ 2005	119	12,5	53
Diener-West, ² COMS 2005	739	3,6	
Patientenkollektiv CBF	114	8,4	25

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit in Hinblick auf das Gesamtüberleben weder ein besseres, noch schlechteres Ergebnis, als die bisher in der Literatur angegebenen Gesamtüberlebenszeiten. Je nach Zusammensetzung des Patientenkollektivs variieren die Überlebenszeiten. In der Patientengruppe von Hsueh wurden die Metastasen von 50%

der Patienten chirurgisch behandelt. Zudem ist es für den Verlauf der Erkrankung von enormer Bedeutung, ob ein Tumornachsorgeprogramm existiert und wahrgenommen wird. Dann werden Metastasen durch regelmäßige Screenings früher detektiert und können eher behandelt werden. Patienten, denen kein Tumornachsorgeprogramm zugänglich ist, werden erst in symptomatischen Erkrankungsstadien erfasst. In der Kohorte des Tumorzentrums des CBF fand keine Selektion nach Alter, Geschlecht, Stadieneinteilung oder Therapien statt. Das ermöglicht eine unbeeinflusste Überlebenszeitanalyse. Die in der Literatur angegebenen Zeiträume der metastasenfrenen Intervalle liegen zwischen 35-40 Monaten. Auch längere Zeiträume sind möglich.

Eine Angabe der 1/2/5 Jahres Überlebensraten ist im Gegensatz zu anderen malignen Erkrankungen nicht obligat. In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, wie sich die einzelnen Überlebensraten nach Jahren gestalten:

Tabelle 28: Überleben der Patienten mit metastasiertem AHM nach Jahren in %

Studie	1 Jahre	2-Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
Eskelin ¹⁴	40%	13%	4%		1%
Diener-West (COMS) ²	20%	8%			
Rietschel ⁷				22%	
Kodjikian ⁵⁸	59%	29%		13%	
Hsueh ⁷¹					7%
Patientenkollektiv CBF	33,3%	10,5%	4,4%	1,8%	1,8%

5.3 Überleben in Abhängigkeit der Einflussfaktoren

Während sich in den Untersuchungen von Kath, Rajpal, Eskelin, Gragoudas das Alter als signifikanter Einflussfaktor zeigt, konnte dies in der Analyse der CBF Kohorte nicht bestätigt werden.^{4, 6, 13, 14} Wie bei Kodjikian⁵⁸ und Bedikian⁷³ war das Alter kein abhängiger Einflussfaktor für das Überleben eines metastasierten Aderhautmelanoms. In der

Untersuchung von Rajpal⁶ zeigte sich signifikant, dass Patienten, die jünger als 50 Jahre sind, eine mittlere Überlebensdauer von 14 Monaten haben, die Patienten über 50 Jahre ein medianes Überleben von 3,5 Monaten. In der Kohorte des CBF zeigte sich hinsichtlich des Alters lediglich ein Unterschied von 0,2 Monaten im Überleben zugunsten der Patienten unter 60 Jahren. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

In der univariaten Analyse zeigt sich, dass der Einfluss der Primärtherapie des Melanoms im Auge für alle metastasierten Patienten einen Einfluss auf das Überleben hat. In mehreren Studien wurde übereinstimmend nachgewiesen, dass die Primärtherapie des Aderhautmelanoms keinen Einfluss auf eine spätere Metastasierung hat.²⁸ In dieser Analyse zeigt sich, dass Patienten, die eine Brachytherapie als Primärversorgung erhielten, ein längeres Überleben von 26,5 Monaten als die enukleierten Patienten haben. In diesem Fall ist es von erheblicher Bedeutung, die augenärztlichen Daten zur Tumorgroße, -prominenz, -lokalisation und anderer Risikofaktoren mitzubeurteilen. Diese wurden in diesem Rahmen jedoch nicht erhoben. Die Indikation für die Enukleation wird streng getroffen und dann gestellt, wenn der Tumor wegen seiner Größe und Ausdehnung nicht anders zu beherrschen ist. Hier ist ein aggressives Wachstum zu vermuten, welches sich auch in einer schnelleren und aggressiveren Metastasierung verdeutlichen könnte. Das kann dieses Ergebnis erklären. Für die enukleierten Patienten, die Metastasen entwickeln, sind die Prognosen signifikant schlechter als die der Patienten, die mit Brachytherapie behandelt wurden. Die genauen Hintergründe zur Unterscheidung zwischen echter Signifikanz oder einem möglichen Confounder können nur mit einer Erhebung der ophthalmologischen Daten der Primären untersucht werden. Die Brachytherapie ist ebenso der Protonentherapie überlegen. Diese Patienten leben median 18,1 Monate länger als die protonentherapierten Betroffenen. Auch hier können das Größenwachstum und Tumorbiologie für das Ergebnis verantwortlich sein, eine Protonentherapie wird insbesondere bei großen Tumoren empfohlen.²⁹

Patienten mit Lokalrezidiv des Primärtumors leben im Schnitt 4,2 Monate länger. Ursache hierfür könnte das bessere Screening und damit der frühere Therapiebeginn der Metastasen sein.

Ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen disseminierter und solitärer Metastasierung wurde nicht gefunden. Auch in dieser Untersuchung lebten die Patienten, die solitäre Metastasen hatten, zwar im Median 5,2 Monate länger, statistisch signifikant war der Unterschied jedoch nicht. Weiterhin wurde die Größe der metastatischen Läsionen nicht betrachtet, da diese retrospektiv nur in 4 Fällen zu eruieren waren. Anhand der Größe und des Progress' kann auf die Aggressivität der Metastasierung geschlossen werden und Einflussfaktoren besser zugeordnet werden. Diese Ergebnisse lassen trotzdem eine Verallgemeinerung zu.

Deutlich zeigt sich der Zusammenhang von der Lokalisation der Metastase(n) und dem Überleben. Nicht nur in unserem Kollektiv lebten die Patienten deutlich länger, wenn die Metastasierung nicht in der Leber vorlag. Sowohl in der Überlebenszeitanalyse von Gragoudas und Kath's Analysen ist die Leberbeteiligung mit einem Nachteil im Überleben verbunden, jedoch ergaben die Berechnungen Kath's keine Signifikanz. Ist die Metastasierung in Leber und anderen Organen gewesen, zeigte sich ein noch kürzeres Überleben.^{4, 13}

Die Hälfte der Patienten in dieser Untersuchung wies zum Diagnosezeitpunkt der Metastasierung eine Erhöhung der AST, ALT und AP auf, während in Eskelins Studie etwa 1/3 der Patienten eine Erhöhung dieser Werte im Blutserum aufwiesen. Die LDH war bei 72% der Patienten in dieser Analyse erhöht, in Eskelins Untersuchung 63% der Patienten. Ebenso konnte Eskelin in seiner Untersuchung zeigen, dass die AP ein signifikant abhängiger Einflussfaktor für das Überleben ist. In der Untersuchung der CBF Kohorte zeigten sich ebenfalls die GGT, ALT und LDH als signifikante Einflussfaktoren. Als Marker für die Lebersynthesestörung können diese Werte bei einer Lebermetastasierung als Indikator für den Progress und als Verlaufsparemeter herangezogen werden.¹⁴ Bedikian zeigte in der univariaten Analyse signifikanten prognostischen Einfluss der AP, LDH und des Gesamtbilirubins.⁷³

Insbesondere für die erhobenen Laborparameter aus dem Blutserum der Patienten ist anzumerken, dass hier zwar der Einfluss der einzelnen Variablen auf das Überleben statistisch erfasst wurde, jedoch in der Praxis immer eine Zusammenschau der zum Teil unspezifischen Laborwerte vorgenommen werden sollte.

Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, hatten ein signifikant längeres medianes Überleben als die Patientengruppen mit Chemoembolisation oder systemischer Therapie. Für die Signifikanz und Relevanz der Therapie auf das Überleben muss festgestellt werden, dass Patienten in einem frühen Metastasierungsprozess mit einer Immuntherapie behandelt werden. Insbesondere Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befinden, bekommen als erste Therapie eine Chemoembolisation. Bei diesem großen signifikanten Unterschied in der Überlebensdauer muss der Krankheitsprogress und die Metastasenlast beachtet werden. Dies war für die Gruppe der Chemoembolisation und auch der systemischen Therapie vermutlich weiter fortgeschritten, während die immuntherapierten Patienten sich in einer frühen Metastasierung befanden. So kann sich der große Unterschied im Überleben ergeben.

In der second line Therapie ist in dieser Untersuchung die operative Entfernung der Metastase mit kombinierter Bestrahlung der Chemoembolisation signifikant überlegen. Auch hier muss die Art der Metastasierung beachtet werden. Können solitäre Metastasen gut operiert und nachbestrahlt werden, verbietet sich diese Methode für Patienten mit diffuser Metastasierung. Diesen kann oft nur eine Chemoembolisation als lokoregionäres Verfahren angeboten werden. In diesem Kollektiv wurden nur 3,5% der Patienten mit einer chirurgischen Therapie behandelt. In der Studie von Hsueh wurde auf die chirurgische Therapie der Metastasen besonders Augenmerk gelegt. Dort wurden knapp 50% aller Patienten chirurgisch behandelt und postoperativ mit einer intraarteriellen hepatischen Chemotherapie versorgt. In dieser Studie zeigt sich ein längeres medianes Überleben von 2,6 Monaten als in unserer Patientengruppe. Jedoch muss hier erwähnt werden, dass fast das gesamte Patientenkollektiv des CBF Kollektivs nicht operiert werden konnte, da sich eine zu ausgedehnte und diffuse Lebermetastasierung zeigte, wohingegen Hsuehs Patientengruppe bereits selektiert war. Für die operativ versorgte Gruppe konnte Hsueh dann ein medianes Überleben von 38 Monaten zeigen und eine 5 Jahres Überlebensrate von 39%.⁷¹

In einer Einzelfallstudie eines metastasierten Aderhautmelanoms berichtet Prietzel über einen protrahierten Verlauf mit einem Überleben von über 7 Jahren durch rezidivierende chirurgische Interventionen.⁵⁰ Hier muss darauf hingewiesen werden, dass der Patient Skelettmetastasen und keine Leberbeteiligung aufwies, welche mit einer deutlich schlechteren Überlebensprognose assoziiert ist.

Tabelle 29: Signifikante Faktoren, die mit einem verlängerten Überleben korrelieren, im Vergleich

Autor	Einflussfaktoren
Rietschel ⁷	Weibliches Geschlecht, keine Leberbeteiligung, komplette Remission nach 2 Monaten Therapie, systemische Therapie keiner Therapie überlegen
Eskelin ¹⁴	Karnofsky Index 90-100, Normwerte für ASAT, ALAT, AP, LDH, jährliche Kontrolluntersuchung, keine Präsenz von Frühsymptomen
Kath ⁴	Jüngeres Lebensalter, langes Rezidivfreies Überleben
Gragoudas ¹³	Jüngere Patienten, regelmäßige Screeninguntersuchungen
Kodjikian ⁵⁸	Keine Ziliarkörperbeteiligung des Primärtumors, < als 10 Lebermetastasen, komplette Resektion von Lebermetastasen
Bedikian ⁷³	Normwerte für AP, LDH, Bilirubin
Rajpal ⁶	Alter <50Jahre, keine Leberbeteiligung
Patientenkollektiv CBF	Brachytherapie des Primärtumors, ausschließlich extrahepatische Metastasen, Normwerte für ASAT, ALAT, GGT, Gesamt-Bilirubin, LDH, AP, Immuntherapie als 1. Therapie

Die zuvor diskutierten Parameter stellten sich als signifikante Einflussgrößen dar. In der multivariaten Analyse werden diese Parameter hinsichtlich ihrer Bedeutung auf das Überleben verglichen. Im Ergebnis zeigten sich drei Parameter, auf die nachfolgend im Einzelnen eingegangen wird:

1. Der scheinbar wichtigste unabhängige prognostische Faktor für das Überleben ist die Erhöhung der Serum AP (HR 3,4). Mit einem p-Wert von $<0,001$ weist dieser Faktor die größte statistische Signifikanz auf und geht im Patientenkollektiv des CBF mit einem deutlich kürzeren Überleben einher. Bedikian postuliert dieses Ergebnis bereits 1995.⁷³ Auch Eskelin zeigt 2003 in seiner Patientengruppe die AP als unabhängigen prognostischen Einflussfaktor.¹⁴
2. Das Gesamtbilirubin hat mit $p=0,003$ und HR 2,5 in der Untersuchung ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Bedikian konnte in der multivariaten Analyse für sein Patientenkollektiv 1995 einen grenzwertigen p-Wert (0,086) für das Gesamtbilirubin zeigen.⁷³
3. Als letzter unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben zeigte sich die LDH mit einem p-Wert von 0,022 und einer HR 2,0. Dieser für den Zelluntergang unspezifische Marker ist für viele maligne Erkrankungen ein wichtiger Parameter.

In der Literatur werden als unabhängige prognostische Faktoren u. a. ein langes metastasenfreies Intervall, Erkrankung < 60 .Lebensjahr und weibliches Geschlecht, sowie der Karnofsky Index und die Größe der Metastasenausdehnung angegeben.^{7, 14}

5.4 Studiendesign

Die Einschränkung dieser Arbeit liegt in der retrospektiven Sammlung der Daten, die zum Teil unvollständig waren und damit für Fehler anfällig sind.

Im Gegensatz zu anderen Arbeiten konnte die Größe der Lebermetastasen nicht einbezogen werden. Bei zum größten Teil diffusen Metastasen war dieses wichtige Kriterium nicht bestimmbar. Ebenso ist die Bedeutung der serologischen Leberdiagnostik, wie die univariate und multivariate Analyse zeigen, als abhängige und unabhängige prognostische Faktoren bedeutend. Jedoch konnten retrospektiv nicht alle klinischen Parameter für das gesamte Patientenkollektiv ermittelt werden.

Durch das Studiendesign konnte kein Interview mit den Patienten zu ihren Symptomen geführt werden. Hinsichtlich der Arbeit von Eskelin zeigte sich, dass es keinen Unterschied im Überleben mache, ob die Metastasen der Patienten detektiert werden, weil sie Symptome boten oder in einer Früherkennungsroutine entdeckt wurden. Außerdem fehlen wichtige Informationen, wie zum Beispiel der Karnofsky Index. Dieser ist in der Arbeit von Eskelin als prognostisch unabhängiger Faktor bezeichnet worden.¹⁴ Hier wäre ein Vergleich der Daten ein Erkenntnisgewinn.

Die Stichprobenanzahl des unselektierten Kollektivs des CBF ist gering, daher stößt die statistische Analyse an Grenzen. Jedoch ist das maligne Aderhautmelanom eine sehr seltene Erkrankung, so dass hier eine größere Kohorte über Jahrzehnte beobachtet werden muss oder mehrere Zentren zusammen arbeiten müssen, um die Fallzahl zu erhöhen und damit statistische Fehler zu minimieren.

Weiterhin standen keine histopathologischen Befunde der Primärtumore zur Verfügung. So kann keine Aussage über die Tumorbilogie und das damit verbundene Metastasierungspotential getroffen werden.

5.5 Ausblick

Die drei am Endpunkt der Auswertung noch lebenden Patienten sind allesamt weiblich. Als Primärtherapie wurde eine Patientin mit Brachytherapie, die anderen beiden mit einer Kombination aus Brachytherapie und Endoresektion behandelt. Wie es aktuell von Bechrakis empfohlen wird.³⁶ Diese beiden Patientinnen bekamen 4 bzw. 5 Jahre später ein Lokalrezidiv. Daraufhin erfolgte eine Enukleation. Bei beiden Patientinnen betrug das metastasenfreie Intervall 48 Monate. Während die eine Patienten im Alter von 52 Jahren ausschließlich solitäre Lebermetastasen aufwies, die stets mit einer systemischen Therapie mit GeT behandelt wurden und damit gute partielle Remissionen bzw. stabile Erkrankungszustände erreicht wurden und die Patientin >41 Monate ab Diagnose M1 überlebt, war die andere Patientin im Alter von 55 Jahren ausschließlich von pulmonalen Filiae betroffen, die mit Vakzinen und GeT behandelt wurden. Erst im Verlauf entwickelte diese Patientin eine solitäre Lebermetastase, die reseziert werden kann. Damit erreicht die Patientin ein >79 monatiges Überleben ab Diagnose M1. Die dritte Patientin entwickelt nach 8 Jahren im Alter von 64 Jahren eine disseminierte Lebermetastasierung ohne auffällige Lebersyntheseparameter. Sie wird ausschließlich mit einer systemischen Chemotherapie mit Fotemustin behandelt und erreicht ein Überleben ab Diagnose M1 von >61 Monaten.

In Anbetracht dieser vollkommen unterschiedlichen Verläufe und der in der Literatur vielfältigen Ergebnisse zu Einflussfaktoren des Überlebens eines metastasierten Aderhautmelanoms muss, wie bereits Rietschel 2005 festhielt, von verschiedenen Tumorsubtypen mit inkongruenter Tumorbiologie ausgegangen werden.⁷ Diese gilt es zu erkennen und zu verstehen. Dafür wird es, auch wenn noch nicht aktuell, zukünftig von großer Bedeutung sein, Zugang zu molekulargenetischen und zytogenetischen Faktoren zu haben.

Aktuell gibt es viele Marker, zum Beispiel zirkulierende Zellen im peripheren Blutkreislauf, die für eine wahrscheinliche Metastasierung sprechen, aber noch keine Bedeutung für die Therapie haben.⁷⁴ Dies kann sich in Zukunft ändern. Daher sollten Untersuchungen wie Biopsie des Primärtumors, PCR auf zirkulierende Zellen oder andere Verfah-

ren, die aktuell noch keine Routine sind, standardisiert werden. Histologische und zytologische Hinweise werden für die zukünftigen Therapien unerlässlich sein. Diese Arbeit bestätigt, dass bisherige Therapien wenig wirksam sind. Mit der Erkenntnis von Einflussfaktoren und modernen Methoden, die sich in der klinischen und präklinischen Forschung befinden, gibt es Hoffnung, das Überleben der frustranen Erkrankung zu verlängern.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Schmittel A, Scheulen ME, Bechrakis NE, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Research*. 2005; 15: 205-7.
- [2] Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Archives of Ophthalmology*. 2005; 123: 1639-43.
- [3] Mueller AJ, Schaller UC, Klingenstein A, Nentwich MM. Intraokulare Tumoren beim Erwachsenen: Melanom der Uvea. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2010; 227: R29,R48.
- [4] Kath R, Hayungs J, Bornfeld N, Sauerwein W, Höffken K, Seeber S. Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer*. 1993; 72: 2219-23.
- [5] Bedikian AY, H. K, SE Y, GP B. Prognosis in metastatic choroidal melanoma. *South Med J*. 1981; 74: 574-7.
- [6] Rajpal S, Moore R, Karakousis CP. Survival in metastatic ocular melanoma. *Cancer*. 1983; 52: 334-6.
- [7] Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of Survival in Metastatic Uveal Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23: 8076-80.
- [8] Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of Treatments for Metastatic Uveal Melanoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2009; 148: 119-27.
- [9] Heimann H, Kellner U. Atlas des Augenhintergrundes: Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall: Thieme Georg Verlag, 2010: 98
- [10] Regan S JHEGESEKM. IRis color as a prognostic factor in ocular melanoma. *Archives of Ophthalmology*. 1999; 117: 811-4.
- [11] Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Survey of Ophthalmology*. 1988; 32: 239-51.
- [12] Rohrbach JM, Lieb WE. Tumoren des Auges und seiner Adnexe: Textbuch und Atlas unter besonderer Berücksichtigung des klinischen und morphologischen Bildes: Schattauer, 1998: 121
- [13] Gragoudas ES, Egan KM, JM S, al. e. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1991; 98: 383-9.

- [14] Eskelin S, Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, Tuomaala S, Kivelä T. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2003; 97: 465-75.
- [15] Schüller AO, Bornfeld N. Aktuelle Therapieaspekte intraokularer Tumoren. *Der Ophthalmologe*. 2000; 97: 207-22.
- [16] Sturm V, Richard G. Zur Häufigkeit bilateraler maligner Melanome der Aderhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007; 224: 770,4.
- [17] Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the Risk of Malignant Transformation of a Choroidal Nevus. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1784-9.
- [18] Shields CL, Demirci H, Materin MA, Marr BP, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical factors in the identification of small choroidal melanoma. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2004; 39: 351-7.
- [19] Smith JH, Padnick-Silver L, Newlin A, Rhodes K, Rubinstein WS. Genetic Study of Familial Uveal Melanoma: Association of Uveal and Cutaneous Melanoma with Cutaneous and Ocular Nevi. *Ophthalmology*. 2007; 114: 774-9.
- [20] Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. High-risk Melanoma Susceptibility Genes and Pancreatic Cancer, Neural System Tumors, and Uveal Melanoma across GenoMEL. *Cancer Research*. 2006; 66: 9818-28.
- [21] Oosterhuis JA, Went LN, Lynch HT. Primary choroidal and cutaneous melanomas, bilateral choroidal melanomas, and familial occurrence of melanomas. *British Journal of Ophthalmology*. 1982; 66: 230-3.
- [22] Lohmann D. Erbliche Disposition zu Tumoren des Auges. *Medizinische Genetik*. 2007; 19: 229-33.
- [23] Weis E, Shah C, Lajous M. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124: 54 - 60.
- [24] Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003; 110: 956-61.
- [25] Guénel P, Laforest L, Cyr D, et al. Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case–control study in France. *Cancer Causes and Control*. 2001; 12: 451-9.
- [26] Schmidt-Pokrzywniak A, Jockel K-H, Marr A, Bornfeld N, Stang A. A case-control study: occupational cooking and the risk of uveal melanoma. *BMC Ophthalmology*. 2010; 10: 26.
- [27] Anastassiou G, Bornfeld N. Therapie des Aderhautmelanoms. *Der Onkologe*. 2004; 10: 737-44.

- [28] The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS Randomized Trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal Melanoma, II: Characteristics of Patients Enrolled and Not Enrolled: COMS Report No. 17. Arch Ophthalmol. 2001; 119: 951-65.
- [29] Mueller AJ. Augentumoren. Die Onkologie. In: Hiddemann W, Bartram CR, eds.: Springer Berlin Heidelberg, 2010; 1286-99.
- [30] Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. Expert Review of Anticancer Therapy. 2006; 6: 493-506.
- [31] Langmann G, Müllner K, Lechner H, et al. Transpupillare Thermotherapie (TTT), Ruthenium 106 Brachytherapie oder Leksell® Gamma Knife Radiochirurgie. Eine Standortbestimmung. Spektrum der Augenheilkunde. 2001; 15: 91-5.
- [32] Mossböck G, Rauscher T, Winkler P, Kapp K, Langmann G. Impact of Dose Rate on Clinical Course in Uveal Melanoma after Brachytherapy with Ruthenium-106. Strahlentherapie und Onkologie. 2007; 183: 571-5.
- [33] Krieger H. Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes: Vieweg+Teubner Verlag, 2009: 161
- [34] Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. Kompendium Internistische Onkologie: Epidemiologie, Tumorbiologie, Zytostatika, Prinzipien der Tumorthherapie, Supportive Maßnahmen. Therapiekonzepte maligner Tumoren. Indikationen, Therapiekonzepte und spezielle Therapiemodalitäten: Springer-Verlag GmbH, 2005
- [35] Langmann G. Eine kurze Geschichte der Gamma Knife Radiochirurgie (LGR) von Aderhautmelanomen. Spektrum der Augenheilkunde. 2010; 24: 6-10.
- [36] Bechrakis NE, Blatsios G, Schmid E, Petousis V, Willerding G, Foerster MH. Die Behandlung von großen Aderhautmelanomen durch chirurgische Exzisionsverfahren. Spektrum der Augenheilkunde. 2010; 24: 17-22.
- [37] Germer CT, Steger U. Lebermetastasen. Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, eds.: Springer Berlin Heidelberg, 2010; 639-53.
- [38] Lorigan JG, Wallace S, Mavligit GM. The prevalence and location of metastases from ocular melanoma: imaging study in 110 patients. American Journal of Roentgenology. 1991; 157: 1279-81.
- [39] Richtig E, Langmann G, Schlemmer G, et al. Verträglichkeit und Wirksamkeit einer adjuvanten Interferon-alfa-2b-Behandlung beim Aderhautmelanom. Der Ophthalmologe. 2006; 103: 506-11.

- [40] Lagouros E, Salomao D, Thorland E, Hodge DO, Vile R, Pulido JS. Infiltrative T regulatory cells in enucleated uveal melanomas. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2009; 107: 223-8.
- [41] Schranz R, Lakits A, Scholz U, et al. Beeinflussen andere Faktoren als der histologische Typ die Überlebensdauer nach E nukleation wegen eines malignen Aderhautmelanoms? *Spektrum der Augenheilkunde*. 1997; 11: 39-44.
- [42] Wackernagel W, Schneider M, Mayer C, Langmann G, Singh AD. Genetik des Aderhautmelanoms. *Spektrum der Augenheilkunde*. 2009; 23: 319-32.
- [43] Leyvraz S, Keilholz U. Ocular melanoma: what's new? *Current Opinion in Oncology*. 2012; 24: 162-9 10.1097/CCO.0b013e32834ff069.
- [44] Schoenfield L, Pettay J, Tubbs RR, Singh AD. Variation of Monosomy 3 Status Within Uveal Melanoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2009; 133: 1219-22.
- [45] Harbour JW, Worley L, Ma D, Cohen M. Transducible Peptide Therapy for Uveal Melanoma and Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 1341-6.
- [46] Prescher G, Bornfeld N, Horsthemke B, Becher R. Chromosomal aberrations defining uveal melanoma of poor prognosis. *The Lancet*. 1992; 339: 691-2.
- [47] Coupland SE, Anastassiou G, Stang A, et al. The prognostic value of cyclin D1, p53, and MDM2 protein expression in uveal melanoma. *The Journal of Pathology*. 2000; 191: 120-6.
- [48] Schmittel A, Bechrakis N, Foerster M, Thiel E, Keilholz U. Medikamentöse Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms. *Der Onkologe*. 2006; 12: 222-9.
- [49] Bhatia S, Moon J, Margolin KA, et al. Phase II Trial of Sorafenib in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: SWOG S0512. *PLoS ONE*. 2012; 7: e48787.
- [50] Prietzel T, Haferkorn I, Macher A, Schumann E, von Salis-Soglio G, Aigner T. Metastasierendes malignes Aderhautmelanom. *Der Orthopäde*. 2009; 38: 278-82.
- [51] Bechrakis NE, Scheibenbogen C, Schmittel A, Servetopoulou F, Foerster MH, Keilholz U. Aderhautmelanom Adjuvante Therapie bei Hochrisikopatienten und neue Therapieansätze im metastasierten Stadium. *Der Ophthalmologe*. 2002; 99: 333-7.
- [52] Vogl TJ, Mack MG, Eichler K, Zangos S, Naguib NN, Gruber-Rouh T. Chemoperfusion und -embolisation von Lebermetastasen. *Fortschr Röntgenstr*. 2011; 183: 12,23.

- [53] Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. Diagnostische und interventionelle Radiologie: Springer, 2010: 810
- [54] Schuster R, Lindner M, Wacker F, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome. *Melanoma Research*. 2010; 20: 191-6 10.1097/CMR.0b013e328334c36e.
- [55] Pingpank JF HM, Alexander HR et al. Percutaneous hepatic perfusion (PHP) vs. best alternative care (BAC) for patients (pts) with melanoma liver metastases – efficacy update of the phase 3 trial (NCT00324727). Presented at the 2011 European Multidisciplinary Cancer Conference. Stockholm, Sweden. September 23-27, 2011. Abstract 9304.
- [56] Heusner TA, Antoch G, Wittkowski-Sterczewski A, et al. Transarterial Hepatic Chemoperfusion of Uveal Melanoma Metastases: Survival and Response to Treatment. *Fortschr Röntgenstr*. 2011; 183(12): 1151-1160
- [57] Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Wannemacher M. Stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen. *Der Radiologe*. 2001; 41: 64-8.
- [58] Kodjikian L, Grange J-D, Baldo S, Baillif S, Garweg J, Rivoire M. Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2005; 243: 985-93.
- [59] Triozzi PL, Eng C, Singh AD. Targeted therapy for uveal melanoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2008; 34: 247-58.
- [60] Yang H, Jager MJ, Grossniklaus HE. Bevacizumab Suppression of Establishment of Micrometastases in Experimental Ocular Melanoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010; 51: 2835-42.
- [61] von Moos R, Seifert B, Simcock M, et al. First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK 50/07). *Annals of Oncology*. 2012; 23: 531-6.
- [62] Piperno-Neumann S. Temozolomide and Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. NCT01217398. 2010-2012; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01217398>.
- [63] C F. Ipilimumab (Yervoy) Prolongs Survival In Advanced Melanoma: Serious Side Effects and a Hefty Price Tag May Limit Its Use. *Pharmacy and Therapeutics*. 2012; 37(9):503-530.
- [64] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363: 711-23.

- [65] Danielli R, Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, et al. Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2012; 61: 41-8.
- [66] Schadendorf D. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease (DeCOG). NCT01355120: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355120>, 2010-2012.
- [67] Ziegler Aea. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007; 132: e 36 - e 8.
- [68] Bender R, Lange S. Was ist der p-Wert? *Dtsch Med Wochenschr*. 2007; 132: e15,e6.
- [69] Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004; 129: T4,T6.
- [70] Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007; 132: e42,e4.
- [71] Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang H-J, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer*. 2004; 100: 122-9.
- [72] Gragoudas ES, Egan KM, Seddon J, Walsh SM, Munzenrider JE. Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology*. 1992; 99 (5): 760-6.
- [73] Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver. A review of the M. D. Anderson cancer center experience and prognostic factors. *Cancer*. 1995; 76: 1665-70.
- [74] Schuster R, Bechrakis NE, Stroux A, et al. Prognostic Relevance of Circulating Tumor Cells in Metastatic Uveal Melanoma. *Oncology*. 2011; 80: 57-62.

7 Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kerstin Sorgatz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das metastasierte Aderhautmelanom – eine retrospektive Analyse der Überlebenszeit und ihrer Einflussfaktoren“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

71

8 Lebenslauf

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

9 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Ulrich Keilholz für die vertrauensvolle Überlassung dieses Themas, für die freundliche Betreuung, für konstruktive Anregungen und Anmerkungen zur Vollendung der Arbeit.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Ronny Schuster für die Betreuung und für die geduldige Einführung in die statistische Bearbeitung.

Für die aufmerksame Durchsicht des Textes danke ich Frau Manuela Schulze und Herrn Steffen Rohde.

Meiner Mutter Gudrun Stiewe und Herrn Dr. Andreas Stephan (†2013) möchte ich für die jahrelange Unterstützung, für Zuversicht und Motivation meine tiefste Dankbarkeit ausdrücken.