

**Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jost Hillenkamp, FEBO**

**Management des malignen Uveamelanoms mit den Therapieregimen
Ruthenium¹⁰⁶-Brachytherapie und Enukleation
an der Augenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Friederike Dierkes
aus Düsseldorf**

Würzburg, März 2021



Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Meyer-ter-Vehn, FEBO
Korreferent/in: Prof. Dr. med. Michael Flentje
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05. April 2022

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	EPIDEMIOLOGIE	1
1.2	ANATOMIE, HISTOPATHOLOGIE/ZYTOLOGIE UND GENETIK	2
1.3	KLINIK	3
1.4	DIAGNOSTIK	4
1.5	KLASSIFIKATION DES UVEAMELANOMS	5
1.6	DIFFERENTIALDIAGNOSEN	7
1.7	STAGING	8
1.8	THERAPIE	9
1.9	PROGNOSE	12
1.10	SONDERTYP IRISMELANOM	14
2	MATERIAL UND METHODEN	15
2.1	STUDIENDESIGN UND ETHIKVOTUM	15
2.2	PATIENTENKOLLEKTIV	15
2.3	DATENERHEBUNG	16
2.4	DATENMANAGEMENT UND STATISTISCHE AUSWERTUNG/ANALYSE	17
2.5	LITERATURRECHERCHE	18
3	ERGEBNISSE	19
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	19
3.2	EPIDEMIOLOGIE	19
3.3	UNTERSUCHUNGEN VOR THERAPIEBEGINN	20
3.3.1	Lage des Tumors	20
3.3.2	Größe des Tumors	21
3.3.3	Besonderheiten/Charakteristika des Tumors	25
3.3.4	Begleiterscheinungen	26
3.3.5	Sehschärfe vor Primärtherapie	26
3.3.6	Okuläre Erkrankungen	31
3.4	THERAPIE DES MALIGNEN POSTERIOREN UVEAMELANOMS	32
3.4.1	Watchful Waiting	32
3.4.2	Brachytherapie	33
3.4.3	Transpupilläre Thermotherapie	34
3.4.4	Eukleation	35
3.4.5	Vergleich zwischen Brachytherapie und Eukleation	36
3.5	HISTOPATHOLOGIE	40
3.6	AUGENÄRZTLICHE NACHSORGEUNTERSUCHUNGEN	41
3.6.1	Tumorregression nach Brachytherapie	41
3.6.2	Visusverlauf nach Brachytherapie	44
3.6.3	Komplikationen nach Brachytherapie	48
3.6.4	Komplikationen nach Eukleation	53
3.7	MELANOMBEDINGTE REINTERVENTIONEN	55
3.7.1	Revisionen nach Brachytherapie	55
3.7.2	Reintervention nach Eukleation	63
3.8	DERMATOLOGISCHE NACHSORGE	63
3.8.1	Metastasierung der posterioren Uveamelanome	63
3.9	ÜBERLEBEN	70
3.10	SUBGRUPPENANALYSE – BRACHYTHERAPIE VS. ENUKLEATION BEI GROßEN MELANOMEN (PROMINENZ > 7 UND < 10 MM)	73
3.10.1	Vor Therapiebeginn	73
3.10.2	Therapieerfolg	76
3.10.3	Metastasierung	79

3.10.4	Überleben	81
3.11	IRISMELANOM	82
3.11.1	Epidemiologie	82
3.11.2	Größe des Tumors	82
3.11.3	Besonderheiten/Charakteristika des Tumors	82
3.11.4	Visus	82
3.11.5	Therapie	82
3.11.6	Histologie	83
3.11.7	Augenärztliche Nachkontrollen	83
3.11.8	Dermatologische Nachsorge/Metastasierung	83
3.12	BASISMERKMALE DER UVEAMELANOME BEI DIAGNOSESTELLUNG	84
4	DISKUSSION	88
4.1	POSTERIORE UVEAMELANOME	88
4.1.1	Tumorgröße und -stadium	88
4.1.2	E nukleation/Histopathologie	92
4.1.3	Follow-Up	92
4.1.4	Tumorregredienz	93
4.1.5	Visusergebnisse	94
4.1.6	Komplikationen	96
4.1.7	Lokale Tumorkontrolle	98
4.1.8	Große Melanome	101
4.1.9	Zentral gelegene Melanome	105
4.1.10	Metastasierung	106
4.1.11	Überleben	110
4.2	IRISMELANOME	113
5	ZUSAMMENFASSUNG	114
6	LITERATURVERZEICHNIS	115

APPENDIX

I ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

II ABBILDUNGSVERZEICHNIS

III TABELLENVERZEICHNIS

IV DANKSAGUNG

V LEBENSLAUF

1 Einleitung

Das Uveamelanom ist der häufigste maligne intraokulare Tumor beim Erwachsenen [1]. Trotzdem gehört es mit einer Inzidenz von circa fünf Fällen pro eine Million Einwohner in Deutschland zu den seltenen Erkrankungen [2, 3]. Das Wachstum ist überwiegend symptomlos. Deshalb wird das maligne Melanom häufig erst bei erheblicher Größe diagnostiziert [1].

Das Uveamelanom neigt zur Metastasenbildung [4-6], an der die meisten Patienten versterben [6]. Da das Metastasierungsrisiko um etwa 6 % pro Millimeter (mm) Tumorprominenz ansteigt, sind – neben dem Phänotyp und dem genetischen Status – unter anderem eine frühe Diagnosestellung sowie prompter Behandlungsbeginn für die Prognose entscheidend [7].

Mit der nachfolgenden Arbeit soll das Management der Uveamelanome an der Augenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg näher betrachtet werden.

1.1 Epidemiologie

Das Uveamelanom macht 3,1 % aller Melanome [8] und 81-85 % aller okulären Melanome aus [8, 9]. Die altersadjustierte Inzidenz liegt bei 5,1/Million Einwohner. Die Inzidenz war in den letzten Jahren (1973-2008) stabil [8]. Damit ist das Uveamelanom der häufigste intraokulare maligne Tumor beim Erwachsenen [1].

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt bei etwa 60 Jahren (58-63 Jahre) [5, 7, 8, 10-13]. Das linke und das rechte Auge sind in etwa gleich häufig betroffen [7, 8]. Viele Studien zeigen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis [5, 7, 8, 10]. In einigen Studien besteht für Männer eine erhöhtes Erkrankungsrisiko: bei *Virgili, G et al.* [2] liegt das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 1,22:1 und *Singh, A.D. et al.* [8] beschreibt für Männer eine höhere altersadjustierte Inzidenz als für Frauen (5,8 zu 4,4 pro eine Million Einwohner).

98 % der vom Uveamelanom betroffenen Patienten gehören der kaukasischen Bevölkerung an. [5, 7, 8, 11]. Damit tritt das Melanom circa 200-mal häufiger bei Weißen als bei Afroamerikanern auf [8].

Als Risikofaktoren gelten helle Haut, eine helle Augenfarbe sowie der Hang zu Sonnenbrand [1, 14]. Im Gegensatz dazu gilt okuläre Pigmentation als protektiv [2]. Dazu passt

die von *Virgili, G. et al.* [2] gefundene hohe Inzidenz für das Uveamelanom im Norden (Norwegen: > 8/Million Einwohner) und niedrige Inzidenz im Süden Europas (Spanien: < 2/Million Einwohner).

1.2 Anatomie, Histopathologie/Zytologie und Genetik

Der Bulbus oculi besteht aus verschiedenen Schichten: die Tunica vasculosa bulbi, „Uvea“ genannt, ist die mittlere Augenhaut und besteht aus der vorne liegenden Iris (Regenbogenhaut), dem nach posterior anschließenden Ziliarkörper (Strahlenkörper) und der hinten gelegenen Choroidea (Aderhaut). Die Choroidea besteht aus bindegewebigem, melanozytenreichem Stroma und enthält ein starkes Gefäßsystem, das aus den Arteriae ciliares (Äste der Arteria ophthalmica) gespeist wird. Auch Ziliarkörper und Iris sind reich an Blutgefäßen und enthalten Melanozyten im Stroma. Die sogenannte Bruch-Membran trennt die kapillarreiche Aderhaut und die hinteren Teile des Ziliarkörpers von der Retina [15]. In Abbildung 1 wird der Aufbau des Bulbus sowie seine Gefäßversorgung im Horizontalschnitt dargestellt.

Das Uveamelanom kann seinen Ursprung in allen drei Bereich der Uvea haben. Ausgangszellen sind dabei die neuroektodermalen Melanozyten [1]. 4 % der Melanome entstehen in der Iris, 6 % im Ziliarkörper und 90 % in der Aderhaut [7]. Ziliarkörper- (ZKMM) und Aderhautmelanome (AHMM) werden als „posteriore Uveamelanome“ (PUM) zusammengefasst, während das Irismelanom aus vielen Gründen eine Sonderrolle einnimmt (siehe Unterkapitel: „Sondertyp Irismelanom“, S. 14) [16].

Bei histopathologischen Untersuchungen wurden unterschiedliche Tumorzelltypen beschrieben. Die Einteilung erfolgt modifiziert nach *Callendar* in A- und B-spindelzellig, epitheloidzellig und gemischtzellig. Die besten Prognosen werden dabei den spindelzelligen Melanomen zugeschrieben [1, 18, 19].

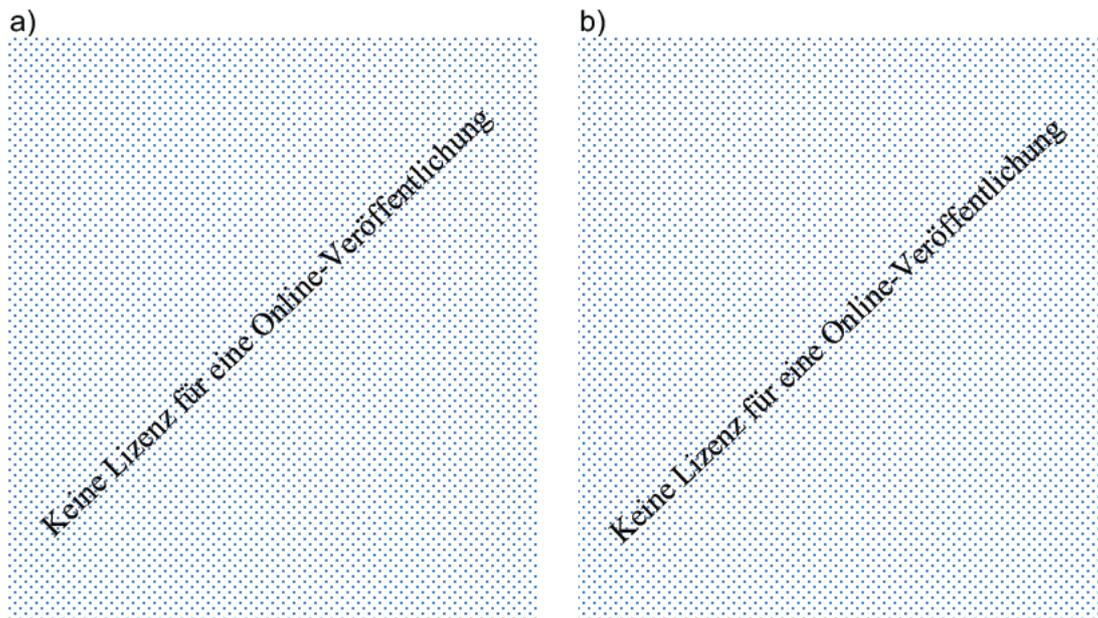


Abbildung 1 schematische Darstellung des Bulbus
 a) Horizontalschnitt. Innere Augenhaut: gelb. Mittlere Augenhaut: rot. Äußere Augenhaut: grün. Abkömmlinge des Oberflächenektoderms: blau. N, nasal. T, temporal. (aus: Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, 3. Auflage 2009, Thieme, Stuttgart [15])
 b) Blutgefäße des Augapfels (aus: Drenckhahn, Taschenbuch Anatomie, 3. Auflage 2020 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München [17])
 (mit freundlicher Genehmigung der Verlage in der gedruckten Version der Doktorarbeit)

Als immunhistochemische Marker für das maligne Melanom gelten S100 (Protein), HMB-45 („Human Melanoma Black“, monoklonaler Antikörper vom Typ IgG) und Melan-A/MART1 (Antigen, dessen Peptidderivate von CD8+ T-Zellen erkannt werden) [20-22].

Neuere Studien mit Genexpressionsanalysen („gene expression profiling“) des Uveamelanoms zeigen eine Häufung von Monosomie 3 sowie eine Hochregulation des Chromosoms 8q in aggressiven Uveamelanomen. Durch Analyse der Tumor-mRNA kann so eine Einteilung in Niedrigrisiko-Klasse-I-Tumore mit Disomie 3 und Hochrisiko-Klasse-II-Tumore mit oben genannten Auffälligkeiten eingeteilt werden [23-25]. Mittlerweile sind viele weitere onkogene Mutationen bekannt, die entweder prognostisch oder zum molekulargenetischen Nachweis (vor allem (v. a.) bei Metastasen) genutzt werden können.

1.3 Klinik

Uveamelanome wachsen zunächst beschwerdefrei, bei Diagnosestellung sind 30,2 % der Patienten ohne Symptome [12]. Erst bei großem Durchmesser und Prominenz werden Beschwerden wahrgenommen. Dazu gehören unter anderem Sehstörungen

(37,8 %), Photopsie (8,6 %), Mouches volantes (7,0 %), Gesichtsfeldeinschränkungen (6,1 %), ein sichtbarer Tumor (3,1 %), Schmerzen (2,4 %) und Metamorphopsie (2,2 %) [12].

1.4 Diagnostik

Aufgrund der symptomarmen Klinik werden Uveamelanome häufig erst spät oder zufällig bei einer Routineuntersuchung diagnostiziert [1].

Goldstandard in der Diagnostik des Aderhautmelanoms ist eine detaillierte Evaluation des Fundus mit indirekter Ophthalmoskopie [16]. Bei der Netzhautspiegelung zeigt sich dabei eine prominente Vorwölbung am Augenhintergrund [1]. Der Tumor kann pigmentiert (55 %), amelanotisch (15 %) oder gemischt-pigmentiert (30 %) sein und zusätzlich Lipofuszin-Auflagerungen (orangefarbenes Pigment) zeigen [1, 7]. In den meisten Fällen (75 %) ist das Melanom rundlich geformt („dome-shaped“), es kann aber auch diffus auftreten (6 %) oder – bei Durchbruch durch die Bruch-Membran – Kragenknopf-Konfugurität (pilzförmiges Aussehen) zeigen (19 %) [7]. Typische mit dem Melanom einhergehende Befunde sind subretinale Flüssigkeit (71 %), eine tumorferne, seröse Netzhautablösung ohne Netzhautloch und intraokulare Blutungen (10 %, vitreal oder subretinal) [1, 7].

Besonders Ziliarkörpermelanome, die hinter der Iris (versteckt) liegen, sind in der indirekten Ophthalmoskopie schwer zu diagnostizieren [26]. Ziliarkörpermelanome treten in 0,3 % aller Uveamelanome als Ringmelanom mit besonders schlechter Prognose auf [26].

Während Irlsmelanome und Ziliarkörpermelanome wegen ihrer anterioren Lage mithilfe der Ultrabiomikroskopie (UBM) bewertet werden, werden posteriore Uveamelanome konventionell sonographisch (A- und B-Bild, Farbdoppler) dargestellt [27, 28]. In der Sonographie präsentiert sich das posteriore Uveamelanom als hyporeflektives Tumorgewebe [1, 16]. Neben der Messung der Tumorprominenz und –breite kann durch oben genannte Untersuchungen sowie eine zusätzliche Fluoreszenzangiographie (zur Darstellung eines etwaigen tumoreigenen Gefäßsystems) die Aktivität der Melanomzellen abgeschätzt werden [1, 28, 29].

Als weiterführende Diagnostik kann Tumorgewebe mittels Feinnadelaspiration gewonnen werden. Die Biopsie erfolgt dabei transskleral oder transvitreal. Anschließend wird

das Tumorgewebe histologisch und zytologisch untersucht, wodurch in etwa 85-92 % der Fälle zusätzliche diagnostische und prognostische Informationen gewonnen werden können. Das Risiko für intraokulare Blutungen mit der Notwendigkeit einer operativen Sanierung oder rhegmatogene Netzhautablösungen ist bei der Punktion gering (< 1 – 4,1 %) [30, 31].

1.5 Klassifikation des Uveamelanoms

Das American Joint Cancer Committee (AJCC) veröffentlichte im Januar 2010 in seiner 7. Auflage („TNM7“) eine neue Klassifikation für das Uveamelanom. Die Einteilung erfolgt nach der universellen TNM-Methode. Dabei werden Irismelanome und posteriore Uveamelanome (PUM; Aderhaut- und Ziliarkörpermelanome) getrennt voneinander behandelt. Irismelanome werden nach ihrer (extra)okularen Ausbreitung klassifiziert (s. Tabelle 1). Beim posterioren Uveamelanom wird die Tumorkategorie (T1 – T4) nach der Prominenz und dem größten Durchmesser des Melanoms bestimmt, die Untergruppen beachten einen etwaigen Befall des Ziliarkörpers sowie extraokulare Ausbreitung (s. Tabelle 2 und Tabelle 3). Das anatomische Stadium (Stadium I – IV) bezieht neben der Tumorkategorie den Befall von regionalen Lymphknoten und Fernmetastasierung mit ein (s. Tabelle 4) [5, 32, 33].

Die Einteilung des PUM nach TNM7 basiert dabei auf Überlebensdaten von 7369 (Tumorkategorie) beziehungsweise (bzw.) 5403 Patienten (anatomisches Stadium) [33]. Das Überleben pro Tumorgöße (Schritte à 3 mm x 3 mm) wurde analysiert und nachfolgend in Blöcke mit ähnlichen Überlebensraten zu einer T-Kategorie zusammengefasst. Je nach Befall des Ziliarkörpers oder extraokularer Ausbreitung des Tumors wurden die T-Kategorien in vier Untergruppen (a-d) unterteilt und wiederum Untergruppen mit ähnlichen Überlebensraten zu anatomischen Stadien (I-IV) zusammengefasst.

Tabelle 1 T-Klassifikation des Irismelanom
nach AJCC (7. Ausgabe), (modifiziert aus *Kaliki, S., et al., 2017 [16]*)
ZK = Ziliarkörper, AH = Aderhaut

T-Klassifikation der Irismelanome	
T1	Tumorausbreitung auf Iris beschränkt
T2	Tumorausbreitung auf ZK und/oder AH
T3	Tumorausbreitung auf ZK und/oder AH mit Beteiligung der Sklera
T4	Tumor mit extraskleraler Ausbreitung

Tabelle 2 Klassifikation des posterioren Uvealmelanoms
in vier Tumorkategorien **T1**, **T2**, **T3**, **T4**, definiert durch die Tumorprominenz
und die Tumorbasis nach der Klassifikation des AJCC, 7. Ausgabe, (modifiziert
aus *Kujala et al., 2013 [33]*)

		Tumorbasis (in mm)						
		≤ 3	> 3 ≤ 6	> 6 ≤ 9	> 9 ≤ 12	> 12 ≤ 15	> 15 ≤ 18	> 18
Tumor- prominenz (in mm)	≤ 3	T1	T1	T1	T1	T2	T2	T4
	> 3 ≤ 6	T1	T1	T1	T2	T2	T3	T4
	> 6 ≤ 9	T2	T2	T2	T2	T3	T3	T4
	> 9 ≤ 12	T3	T3	T3	T3	T3	T3	T4
	> 12 ≤ 15	T3	T3	T3	T3	T3	T4	T4
	> 15	T4	T4	T4	T4	T4	T4	T4

Tabelle 3 Klassifikation des PUM in Untergruppen der Tumorkategorie nach der Klassifikation des AJCC (7. Ausgabe), (modifiziert aus *Kujala et al.*, 2013 [33])

T1	a	Keine extraokulare Ausbreitung, kein Ziliarkörperbefall
	b	Keine extraokulare Ausbreitung, Ziliarkörperbefall
	c	Extraokulare Ausbreitung*, kein Ziliarkörperbefall
	d	Extraokulare Ausbreitung* und Ziliarkörperbefall
T2	a	Keine extraokulare Ausbreitung, kein Ziliarkörperbefall
	b	Keine extraokulare Ausbreitung, Ziliarkörperbefall
	c	Extraokulare Ausbreitung*, kein Ziliarkörperbefall
	d	Extraokulare Ausbreitung* und Ziliarkörperbefall
T3	a	Keine extraokulare Ausbreitung, kein Ziliarkörperbefall
	b	Keine extraokulare Ausbreitung, Ziliarkörperbefall
	c	Extraokulare Ausbreitung*, kein Ziliarkörperbefall
	d	Extraokulare Ausbreitung* und Ziliarkörperbefall
T4	a	Keine extraokulare Ausbreitung, kein Ziliarkörperbefall
	b	Keine extraokulare Ausbreitung, Ziliarkörperbefall
	c	Extraokulare Ausbreitung*, kein Ziliarkörperbefall
	d	Extraokulare Ausbreitung* und Ziliarkörperbefall

*jeweils ≤ 5 mm Durchmesser

Tabelle 4 Anatomisches Stadium des posterioren Uveamelanoms nach AJCC (7. Auflage), (modifiziert aus *Kujala et al.*, 2013 [33])

Stadium	Primärtumor (T)	Regionale Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
I	T1a	N0	M0
II	T1b-d, T2a-b, T3a	N0	M0
III	T2c-d, T3b-d, T4a-c	N0	M0
IV	Jedes T	N1	M0
		Jedes N	M1

1.6 Differentialdiagnosen

Heute werden im Vergleich zu früher (1980) immer seltener fehlerhafte Diagnosen gestellt. Shields, J.A. et al. [34] begründen dies mit einer gewachsenen Vertrautheit der

Ärzte mit der Diagnose „posteriorer Uveamelanom“ sowie den in Frage kommenden Differentialdiagnosen. In ihrer Studie diagnostizierten sie bei 14 % der Patienten mit Verdacht auf ein posteriorer Uveamelanom ein Pseudomelanom [34]. Dabei konnten sie 54 verschiedene Differentialdiagnosen zum Uveamelanom identifizieren [34].

Die häufigste (49 %) und am schwierigsten abzugrenzende Differentialdiagnose ist der benigne Nävus [34]. Die Prominenz liegt unter 2 mm und die Oberfläche weist oft Drusen auf [1].

Aderhautnävi sind häufig, man findet sie bei 5,6 % der kaukasischen Bevölkerung [35]. Aus Aderhautnävi können maligne Aderhautmelanome entstehen, weswegen regelmäßige Kontrollen inklusive Fotodokumentation angezeigt sind. Risikofaktoren für maligne Entartung sind unter anderem Sehstörungen, Nähe zum Nervus (N.) opticus, subretinale Flüssigkeit, abgelagertes Orange Pigment, das Fehlen von Drusen, eine größer werdende Tumorprominenz > 2 mm, Hyporeflektivität im Ultraschall und Fehlen eines Halos [36]. Ein Nävus ohne Risikofaktor entartet in 4 % der Fälle, bei drei Risikofaktoren liegt die Wachstumstendenz bei 50 % [37].

Weitere häufige Differentialdiagnosen des posterioren Uveamelanoms sind: periphere exsudative hämorrhagische Chorioretinopathie (8 %), kongenitale retinale Pigmentepithelhypertrophie (5 %), scharf begrenztes Aderhauthämangiom (5 %), senile feuchte Makuladegeneration (4 %) [1, 34], exsudative Aderhautamotio, rhegmatogene Netzhautablösung und subchoroidale Blutung [1, 38]. In histopathologischen Untersuchungen von 1532 möglichen Aderhautmelanomen wurden außerdem Adenokarzinome und Hämangiome gefunden. Bemerkenswert ist, dass in 99,7% der Fälle präoperativ klinisch die korrekte Diagnose gestellt wurde [38].

1.7 Staging

Vor Therapiebeginn soll mittels Staginguntersuchungen eine solide Metastasierung des Melanoms ausgeschlossen werden. Standardmäßig werden dabei ein Differenzialblutbild erstellt und die Leberenzyme kontrolliert [1, 39]. Früher gehörten routinemäßig eine Röntgenaufnahme des Thorax sowie eine Ultraschalluntersuchung des Abdomen zum Staging [1]. Heute wird wahlweise eine Thorax- und Abdomen-Computertomographie, eine Ganzkörper-Positronen-Emissionstomographie oder eine Leber-Magnetresonanztomographie und Thorax-Computertomographie angefertigt. Bei erhöhtem Verdacht auf

Metastasen wird empfohlen, den Patienten an einem spezialisierten Krebszentrum zu betreuen [39].

Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten kann bei Diagnosestellung keine Metastasierung festgestellt werden [1]. Nach *Eskelin, S. et al.* [40] treten Mikrometastasen allerdings schon fünf Jahre vor Behandlung des Tumors auf, ohne durch die Staginguntersuchungen entdeckt zu werden.

1.8 Therapie

Heutzutage sind verschiedene Therapieansätze für das Uveamelanom etabliert. Neben den häufig angewandten Methoden der Brachytherapie (BT) und der Enukleation (Enu) gehören u.a. die transpupilläre Thermotherapie (TTT), Laser-Fotokoagulation, Protonenbestrahlung, Bestrahlung mit Helium-Ionen, chirurgische Exzision, stereotaktische Radiochirurgie, Kryotherapie, orbitale Exenteration und das abwartende Beobachten zu den Therapieoptionen [7]. Aus der Vielzahl der Möglichkeiten ist eine individuelle, auf den Patienten und das Melanom angepasste Therapie auszuwählen.

Bei einer geringen Tumorprominenz von 2-3 mm werden regelmäßige Kontrollen inklusive Fotodokumentation („watchful waiting“) bevorzugt [1, 16]. Weitere häufig angewandte Therapien bei flachen kleinen Melanomen sind die TTT mit Infrarotlaser (Hyperthermie) oder Fotokoagulation [1].

Bei einer Tumorprominenz von 4-8 mm (bis zu einer maximalen Prominenz ≤ 12 mm, Breite ≤ 18 mm) ist die häufigste Therapie die lokale Bestrahlung („Brachytherapie“). Dabei werden verschiedene Strahlenträger verwendet, unter anderem Ruthenium¹⁰⁶ als hochenergetischer Betastrahler oder Iod¹²⁵ als niederenergetischer Gammastrahler [1, 16]. Die durchschnittliche Strahlung auf den Tumorapex liegt bei Ruthenium¹⁰⁶ bei 70-100 Gray (Gy) [10, 16, 41]. Durch Brachytherapie kann in bis zu 96 % der Fälle eine lokale Kontrolle des Tumors erzielt werden [42]. Bei großen Melanomen mit einer Tumorprominenz ≥ 8 mm liegt die Rate bei 87 % in zehn Jahren, wobei 34 % der Augen aufgrund von Komplikationen enukleiert werden müssen [4]. Eine Studie zur Therapiekombination aus BT und TTT zeigte in bis zu 97 % lokale Tumorkontrolle und 3 % Rezidive nach fünf Jahren [43]. Zu 66-82,4 % kann nach Brachytherapie der Bulbus erhalten werden [4, 41]. Eine nachfolgende Enukleation kann tumorbedingt primär bei fehlendem Rückgang der Tumorprominenz oder bei Tumorrezidiv (in 11,8 % nach

Brachytherapie) nötig sein. Gründe für eine sekundäre Enukleation sind zum Beispiel (z. B.) ein schmerzhafter Bulbus, Verlust der Sehkraft oder ein neovaskuläres Glaukom [4, 41].

Insbesondere bei weit posterior gelegenen oder für eine Brachytherapie zu großen Aderhautmelanomen kann eine externe Bestrahlung mit Protonen eingesetzt werden. Diese ist nur an spezialisierten Zentren verfügbar [1]. Im Ergebnis ist die Protonentherapie neuen Studienlagen nach äquivalent zur BT. Die lokale Tumorkontrolle nach 15 Jahren liegt bei 95 %, in 84 % der Fälle ist der Erhalt des Auges möglich [44, 45]. Die metastasenbedingte Sterberate nach 15 Jahren liegt je nach Studie bei 35-95 % [44, 45]. Eine zur Protonentherapie äquivalente Therapieoption ist die stereotaktische Radiochirurgie mit Photonen mittels Linearbeschleuniger, Cyber- oder Gamma-Knife. Die lokale Tumorkontrolle nach zehn Jahren liegt bei 93 % [46].

Bis zu einer maximalen Ausdehnung von 16 mm und bei hoher Prominenz ist eine lokale Resektion des Melanoms möglich [1]. Zwar werden bevorzugt Iris- und Ziliarkörpermelanome reseziert, aber auch bei Aderhautmelanomen kann eine lokale Exzision durchgeführt werden [47]. Die operative Tumorentfernung kann von außen oder transvitreal mittels Vitrektomie („Endoresektion“) durchgeführt werden. Bei der Resektion muss die Gefahr der Streuung des Tumors beachtet werden [1, 48]. Einige Autoren halten eine Bestrahlung des Melanoms zur Avitalisierung vor einer Endoresektion für obligat [49], andere wenden eine Bestrahlung adjuvant nach Endoresektion an. Eine Kombinationstherapie aus Endoresektion und Brachytherapie führt allerdings häufig zum Verlust der Sehschärfe (91 %) [48].

Während in den 1970er Jahren zu 93,8 % eine alleinige Enukleation die Therapie der Wahl war und nur zu 1,8 % mit Strahlentherapie behandelt wurde, ist zu Beginn der 2000er Jahre zu 62,5 % die Brachytherapie die am häufigsten angewandte Therapie. Eine alleinige Enukleation wurde in etwa 30 % der Fälle durchgeführt [7, 8, 12]. Damit ist die Enukleation die am zweithäufigsten genutzte Therapie beim Aderhautmelanom [7, 16, 50]. Sie wird vorwiegend bei ausgedehnten Befunden (je nach Literatur bei > 8-12 mm Prominenz und > 16-18 mm Durchmesser) angewandt [1, 47, 50, 51]. Weitere Gründe für die Bevorzugung einer Enukleation sind Augen ohne Hoffnung auf Erhalt oder Zurückgewinn von Sehkraft [51].

Sollte das Melanom die Augenhöhle infiltrieren, wird meistens eine orbitale Exenteration mit Bestrahlung kombiniert. Sie ist auch unter Erhaltung der Augenlider möglich.

Zu Beachten ist bei Eukleation und Exenteration die Gefahr der Tumorzellaussaat [1, 16]. In einer Publikation von 1978 mit dem Titel „Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells“ [52] haben sich *Zimmerman, McLean und Foster* mit dieser Gefahr beschäftigt. Sie stellten dabei die sogenannte „Zimmerman-Hypothese“ auf, die besagt, dass zwei Drittel aller Sterbefälle nach Eukleation durch die Intervention mit Dissemination von Emboli aus dem Melanom bedingt seien. Zu diesem Schluss kamen sie aufgrund der Sterberate, die vor einer Eukleation bei etwa 1 % lag und zwei bis drei Jahre nach Eukleation einen Gipfel von 8 % erreichte. Etwa sieben Jahre nach Eukleation erreichte die Sterberate wieder das Niveau von 1 %. Neuere Studien dagegen widerlegen die Zimmermann-Hypothese deutlich und verneinen eine erhöhte Sterberate nach Eukleation [19, 53-55]. Laut *Eskelin et al.* [40] müssen viele der erst in den Nachsorgenuntersuchungen manifesten Metastasen bereits als okkulte Mikrometastasen deutlich vor Therapiebeginn vorhanden sein und können damit die Metastasierung auch nach Eukleation erklären.

Weitere Therapieansätze befinden sich momentan in der (prä-)klinischen Testung. *Schuler-Thurner, B. et al.* [56] möchten immuntherapeutisch gegen das Melanom vorgehen. Eine Impfung mit autologen dendritischen Zellen, die mit autologer Tumor-RNA beladen sind, erscheint vor allem bei Melanomen mit Monosomie 3 wirksam zu sein. *Oliva, M. et al.* [57] beschreiben in ihrem Review weitere mögliche Immuntherapien, darunter unter anderem eine Phase-II-Studie mit Ipilimumab und klinische Studien mit anti-PD1-Antikörpern in Monotherapie und in Kombination mit anti-CTLA4. *Kaliki, S. und Shields, CL* stellen in ihrem 2017 erschienen Review [16] durch Licht aktiviertes AU-011 vor, das sich in präklinischer Testung befindet. Dabei handelt es sich um ein neues virusartiges Partikel-Wirkstoff-Konjugat. Die Targettherapie wird als intravitreale Injektion verabreicht und durch Laser aktiviert, Folge ist eine gezielte und schnelle Tumornekrose ohne die gesunde Aderhaut anzugreifen.

Systemische Chemotherapie ist sowohl beim Primärtumor als auch bei Metastasen ineffektiv [23, 57]. *Eskelin, S. et al.* zeigten in ihren Arbeiten, dass die Wachstumsrate von Metastasen geringfügig verlangsamt wird, ohne allerdings zufriedenstellende Ergebnisse zu erzielen [40].

Regelmäßige Nachkontrollen und Staginguntersuchungen (analog zum Hautmelanom) gehören zur weiteren Therapie/Vorsorge [1]. Die Nachsorgeuntersuchungen sollten alle

4-6 Monate stattfinden, da die Größe der meisten Metastasen sich innerhalb von 30-80 Tagen verdoppelt [40].

1.9 Prognose

Die Prognose beim malignen Uveamelanom ist stark von der Tumorgröße und anatomischen Ausbreitung abhängig. Mit der Klassifikation des posterioren Uveamelanoms nach dem American Joint Cancer Committee (siehe Unterkapitel „Klassifikation des Uveamelanoms“ Seite (S.) 5) gibt es ein gutes klinisches Werkzeug, um das individuelle Überlebensrisiko einzuschätzen. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen nach *Kujala et al.* [33] bei Stadium I, II und III-Tumoren bei 96 %, 81-89 % und 26-66 % und werden in der Literatur mit vergleichbaren Werten angegeben [5, 8, 32, 33, 53, 58-60]. Die Daten bezüglich des Überlebens bei Uveamelanom waren im Zeitraum von 1973-2008 stabil [8].

Wichtigster prognostischer Faktor für das Überleben ist die Metastasierung, an der 30-50 % der Patienten mit Uveamelanom versterben [1]. Metastasen treten dabei vor allem bei höherer Tumorprominenz auf. In einer großen Studie von *Shields et al.* [5] lag die Metastasierungsrate nach fünf Jahren bei T1-, T2-, T3- und T4-Tumoren bei 8, 14, 31 und 51 %. Neben der Tumorprominenz wurden weitere Faktoren gefunden, die mit einem erhöhten Auftreten von Metastasen assoziiert sind [7]. Dazu gehören

- höheres Patientenalter [53, 60] (junge Patienten haben im Schnitt kleinere Tumore und bessere Metastasen- und Überlebensraten [61]),
- Ziliarkörperbeteiligung [53, 60] (zwei- bis vierfach höheres Metastasierungsrisiko als beim reinen Aderhautmelanom durch gute Durchblutung des Ziliarkörpers und erschwerte Diagnosestellung bei versteckter Lage hinter der Iris [26, 62]),
- höhere Tumorprominenz [53, 60] (pro Millimeter erhöht sich das Risiko für Metastasierung um 6 % [7]),
- größerer Tumordurchmesser [53, 60],
- braune Pigmentation [7],
- diagnostische Nebenbefunde (subretinale Flüssigkeit, intraokulare Blutung, extraokulare Ausdehnung des Tumors) [7],

- histopathologisch epitheloid- und gemischtzellige Melanome (5-Jahresüberlebensrate 50 %, 15-Jahresüberlebensrate 28-41 %) [1, 19],
- Monosomie 3 in der zytologischen Untersuchung [56, 63, 64] sowie
- hoch aggressive Klasse-II-Tumore (Analyse der mRNA), häufig mit Monosomie 3 und Hochregulation von Chromosom 8q (72 % Metastasen nach 5 Jahren) [23, 24].

Prädiktoren für eine gute Prognose sind unter anderem

- junges Patientenalter [61],
- Irismelanom [65],
- histopathologisch spindelzellige Melanome (15-Jahresüberlebensrate 74-82 %) [19] sowie
- Niedrigrisiko Klasse-I-Tumore (A und B) mit Disomie 3 (2 %(A) bis 21 %(B) Metastasen nach 5 Jahren) [23, 24].

Nach dem Auftreten von Metastasen liegt die mittlere Überlebenszeit bei sechs Monaten. Ein Jahr nach Diagnosestellung von Metastasen sind 80 % der Patienten verstorben, nach zwei Jahren 92 % und das Langzeitüberleben ist sehr gering [6]. Ein Großteil der Metastasen verdoppelt ihre Größe innerhalb von 30-80 Tagen. Mikrometastasen können schon lange (bis zu fünf Jahre) vor Behandlung des Tumors entstehen [40]. Die Metastasierung erfolgt vor allem hämatogen [1]. Metastasen treten dabei sowohl singular als auch multilokulär auf. 89 % der Metastasen befinden sich in der Leber, 29 % in der Lunge, 17 % im Knochen, 12 % in Haut/Unterhautgewebe und 11 % in den Lymphknoten [6].

Es besteht die Hoffnung, durch neoadjuvante Therapie und spezielle Behandlungsprotokolle bei Hochrisikopatienten der Entstehung von Metastasen vorzubeugen, und so die Prognose zu verbessern [5, 32].

1.10 Sondertyp Irismelanom

Nur 4 % aller Uveamelanome gehen von der Iris aus. Sie treten häufiger bei jungen Patienten auf, das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei 51 Jahren [61, 66].

Die häufigste Differentialdiagnose ist das benigne Irisnävus. Irisnävi zeigen eine Tendenz von 8 % in 15 Jahren zur Entartung. Risikofaktoren sind dabei junges **Alter**, Hyphäma (**Blut**), inferiore Lage (**clock hour**), **diffuse** Verteilung, **Ektropion uveae** und eine unscharfe (**feathery**) Begrenzung (Merkregel **ABCDEF**) [66].

Die Einteilung nach dem AJCC in verschiedene Tumorklassifikationen zeigt Tabelle 1 (S. 6). Therapieoptionen des malignen Irismelanoms beinhalten neben lokaler Resektion (zum Beispiel mittels partieller Iridektomie oder partieller lamellärer Sklerouvektomie) auch Brachytherapie (adäquate Tumorkontrolle mit niedrigem Risiko (1 % in sieben Jahren) für Metastasen) und Enukleation (v. a. bei Komplikationen oder therapierefraktären Tumoren) [16, 65, 67].

Das Irismelanom hat eine vergleichsweise gute Prognose. Metastasen finden sich nach drei Jahren bei 4 % der Patienten. Die Sterblichkeit ist fünf- bis zehnmal geringer als beim posterioren Uveamelanom und liegt nach zehn Jahren bei 3,3 % (Berechnungen nach Kaplan-Meier) [65].

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Ethikvotum

Bei der vorliegenden Doktorarbeit handelt es sich um eine retrospektive, statistische Arbeit. Es erfolgte eine konsekutive Auswertung nahezu aller an der Augenklinik Würzburg zwischen 2003 und 2015 mit Uveamelanom behandelte Patienten.

Da es sich um eine retrospektive Auswertung klinischer Daten handelt, wurde eine Ein-Stimmungserklärung der Patienten für den Einschluss in diese Studie nicht benötigt. Von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg wurde eine Unbedenklichkeitsbescheinigung für die Datenerhebung erteilt (Zeichen: 20151015 01).

2.2 Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie wurden 186 Patienten eingeschlossen, die in der Augenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg mit der Diagnose „Uveamelanom“ (Aderhautmelanom, Ziliarkörpermelanom oder Irismelanom) mittels Brachytherapie oder Enukleation (teilweise auch Resektion bei Irismelanom) behandelt wurden.

Dafür wurden aus der Brachytherapie-Datenbank der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Uniklinikum Würzburgs alle Patienten erfasst, die vom 01. Januar 2003 bis einschließlich 10. November 2014 aufgrund der Diagnose „Uveamelanom“ bestrahlt wurden (Patientenkollektiv „Brachytherapie“).

Aus der Datenbank des hauseigenen Histologielaors der Augenklinik und Poliklinik wurden alle Patienten eingeschlossen, von denen im Zeitraum 01. Januar 2003 bis 18. August 2015 ein enukleierter Bulbus oder eine Gewebeprobe mit dem Befund „Uveamelanom“ eingegangen war.

Es wurden elf Patienten aus der Studie ausgeschlossen, bei denen nach der Behandlung keine Kontrolluntersuchungen in der Augenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg durchgeführt wurden.

2.3 Datenerhebung

Für die vorliegende Arbeit wurden die Patientenakten (in Papierform sowie elektronisch im Softwareprogramm *SAP*) sowie die dazugehörigen Fundusbilder (Kamera *Zeiss FF 450*, gespeichert im Bilderfassungsprogramm *VisuPac*) retrospektiv ausgewertet.

Folgende Patientencharakteristika wurden erfasst: Geschlecht, Geburtsdatum und gegebenenfalls (ggf.) Todesdatum.

Vor einer Behandlung des Tumors wurden folgende Daten erhoben: Datum der Erstdiagnose; Seite, Lage, Art, Besonderheiten des Tumors; Prominenz, Tumorbasis, Vaskularisierung des Tumors; Vorliegen eines relativen afferenten Pupillendefektes (RAPD); Vorliegen einer Ablatio retinae; Visus des betroffenen Auges; Visus des Partnerauges (Fellow Eye, FE) sowie augenspezifische Vorerkrankungen.

Im Falle einer brachytherapeutischen Behandlung des Tumors wurden die Art des Applikators, Liegedauer, Tumorspitzendosis sowie eventuelle Besonderheiten und Komplikationen erfasst. Beobachtungszeitpunkte waren die augenärztlichen Untersuchungen direkt vor und nach Bestrahlung des Melanoms (Tag der Entlassung aus der Augenklinik) sowie die Routinekontrolluntersuchungen drei, sechs, neun, zwölf, 18 und 24 Monate nach der Primärbehandlung. Dabei wurden jeweils folgende Daten erhoben: Tumorprominenz, Tumorbasis und Vaskularisierung des Tumors; Visus des betroffenen Auges; Vorliegen eines RAPD; Vorliegen einer Ablatio retinae; Trübungsgrad der Linse; Komplikationen sowie Notwendigkeit einer erneuten Intervention.

Bei einer Enukleation des betroffenen Auges bzw. Resektion des Tumors wurden die OP-Indikation sowie Komplikationen während der Operation erhoben. In den Kontrolluntersuchungen postoperativ (bei Entlassung aus der Augenklinik) sowie nach drei, sechs, neun, zwölf, 18 und 24 Monaten wurden mögliche Komplikationen erfasst. Aus der histologischen Untersuchung des Melanoms in der hauseigenen Histologie der Augenklinik wurden folgende Parameter übernommen: histologische Färbung; Immunhistochemie; Grading (TNM-Klassifikation); Tumorzellart; Lage, Prominenz, Basis, Vaskularisation, Vitalität und Besonderheiten des Tumors; Zustand der Sklera, der Bruch-Membran, der Netzhaut, der Linse und des N. Opticus sowie das Vorhandensein einer Ablatio retinae.

Weiterhin wurde ggf. eine zusätzliche Therapie des Melanoms mittels Transpupillärer Thermotherapie (TTT) festgehalten. Dabei wurden die Anzahl, minimale und maximale

Energie, minimaler und maximaler Spot sowie zeitliche Einordnung zur strahlentherapeutischen/operativen Behandlung erfasst.

Im Falle einer Metastasierung des Melanoms wurden die Lokalisation sowie das Datum der Erstdiagnose der Metastasierung erfasst. Außerdem wurde das Datum der letzten dermatologischen und augenärztlichen Kontrolle an der Universitätsklinik Würzburg festgehalten.

2.4 Datenmanagement und statistische Auswertung/Analyse

Die gesammelten Daten wurden mit dem Datenverarbeitungsprogramm *IBM SPSS Statistics 25* für Mac OS gespeichert und verarbeitet.

Zunächst wurde eine deskriptive Auswertung durchgeführt. Es wurden der Median, der Mittelwert (MW), die Standardabweichung („standard deviaton“, SD) und der (Werte-) Bereich berechnet. Die Angabe des Mittelwertes erfolgt jeweils mit Angabe der Standardabweichung (MW \pm SD). Danach erfolgte die statistische Analyse und Vergleich von Subgruppen.

Für die statistische Auswertung liegt, sofern nicht anders angegeben, das Konfidenzintervall bei 95 % und das Signifikanzniveau α (P) bei 0,05. Folgende statistische Tests wurden verwendet:

- Test auf Binomialverteilung
- T-Test für unabhängige Stichproben, ggf. mit Welch-Korrektur bei Varianzheterogenität
- einfaktorielle Varianzanalyse mit Post-hoc-Tests (Bonferroni-Korrektur)
- Mann-Whitney-U-Test mit Korrektur nach Bonferroni-Holm
- T-Test für verbundene Stichproben (mit Effektstärke nach Cohen)
- Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben
- Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest nach Pearson (bei geringer erwarteter Fallzahl: exakter Test nach Fisher)
- Korrelation nach Bravais-Pearson
- Rangkorrelation nach Spearman mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

- Binär logistische Regressionsanalyse mit Rückwärtselimination (Bedingt) und Effektstärke nach Cohen (R-Quadrat nach Nagelkerke)
- Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier mit Log-Rank-Test
- Exakter Binomialtest
- Chi-Quadrat-Anpassungstest nach Pearson

2.5 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurde die Datenbank *PubMed* genutzt. Für die Literaturverwaltung wurde das Programm *EndNote X7* für Mac OS verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 186 Patienten. Bei 88,2 % (164 Patienten) wurde ein Aderhautmelanom diagnostiziert, bei 9,7 % (18) ein Ziliarkörpermelanom und bei 2,2 % (4) ein Irismelanom.

Irismelanome unterscheiden sich epidemiologisch und biologisch von posterioren Uveamelanomen (Aderhaut- und Ziliarkörpermelanome). Sie werden in der siebten Auflage der AJCC-Klassifikation gesondert behandelt (Kapitel 1.5, S. 5). Im Folgenden beziehen sich daher alle Auswertungen auf die 182 Fälle mit Aderhaut- und Ziliarkörpermelanomen. Irismelanome werden in einem eigenen Unterkapitel (s. Kapitel 3.11, S. 82) abgehandelt.

3.2 Epidemiologie

In die Studie wurden 182 Patienten mit posteriorem Uveamelanom eingeschlossen, davon 164 Aderhaut- und 18 Ziliarkörpermelanome. Eine genaue Übersicht über die Basismerkmale bei Erstdiagnose gibt Tabelle 27 (S. 84).

50,5 % (92 Patienten) der Patienten waren männlich, 49,5 % (90) weiblich, was statistisch einer Gleichverteilung der beiden Geschlechter entspricht ($P = 0,941$).¹

Das rechte Auge war bei 44,5 % (81 Patienten), das linke Auge bei 55,5 % (101) befallen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($P = 0,159$).¹ Bei jedem Patienten war nur ein Auge vom Tumor betroffen.

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose lag bei $64,7 \pm 12,7$ Jahren (Median 67,1 Jahre; gesamter Bereich 18,4 – 89,9 Jahre). Über die Hälfte der Patienten waren bei Diagnosestellung zwischen 60 und 80 Jahre alt (Abbildung 2).

¹ Binomialtest

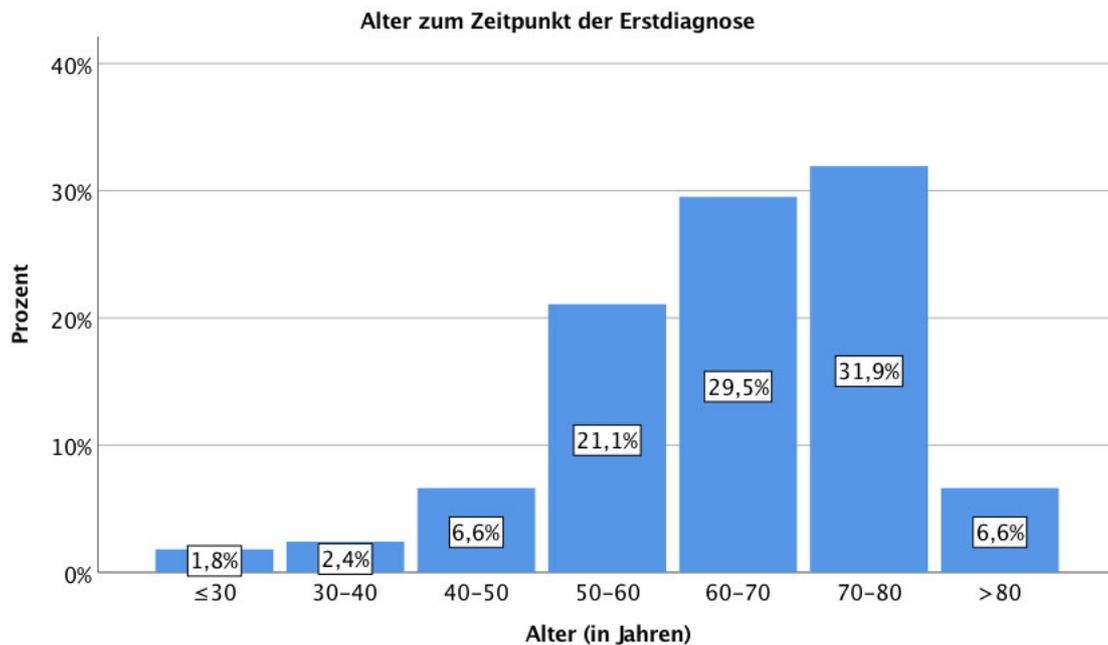


Abbildung 2 Alter (klassiert) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Angabe in Prozent des Patientenkollektivs

3.3 Untersuchungen vor Therapiebeginn

3.3.1 Lage des Tumors

Die Lage des Tumors wurde durch direkte und indirekte Fundoskopie, mithilfe der angefertigten Fundusbilder sowie der Ultraschalluntersuchung des Auges bewertet. Der Abstand des Melanoms zu Papille und Makula wurde in Papillendurchmessern (PD) gemessen.

Die Melanome verteilten sich – bezogen auf die Lage nach Uhrzeitposition bzw. Quadranten – mehr oder weniger gleichmäßig auf den Fundus, nur nasal war die Rate an Melanomen deutlich geringer: 24,1 % der Melanome lagen zentral und bedeckten die Makula. 20,6 %, 19,4 %, 9,4 % und 22,9 % der Melanome lagen in den Quadranten superior, inferior, nasal und temporal der Makula.

Die Ausdehnung von 76,2 % der Aderhautmelanome war auf den hinteren Anteil des Augapfels beschränkt, 19 % dehnten sich auch auf den Ziliarkörper aus und 4,8 % wuchsen über diesen hinaus. Zweidrittel der Ziliarkörpermelanome (68,8 %) blieb auf den Ziliarkörper beschränkt, 31,3 % wuchsen bis zur Iris.

Im Durchschnitt lagen die Melanome $2,0 \pm 1,7$ PD von der Papille und $1,6 \pm 1,8$ PD von der Makula entfernt. Insgesamt 70,2 % der Melanome lagen zentral im Fundus mit einem

Abstand ≤ 1 PD zu Makula und/oder Papille. Dabei reichten 22,8 % der Melanome bis an die Papille und 33,6 % bis an die Makula heran. Die Ziliarkörpermelanome lagen alle weit (≥ 3 PD) von Papille und Makula entfernt.

3.3.2 Größe des Tumors

Die Tumorgöße wurde anhand der A- und B-Bilder der Ultraschalluntersuchungen bewertet. Einen Überblick über die Tumorgöße vor Therapiebeginn geben Abbildung 3 und Tabelle 5. Im Vergleich zwischen Aderhaut- und Ziliarkörpermelanomen waren die Tumorprominenzen nicht signifikant verschieden ($P = 0,652$).² Die Tumorbasis der ZKMM war signifikant kleiner als die der AHMM ($P = 0,005$).² Die Hälfte der Tumore wurde mit einer Prominenz zwischen 3,7 und 8,7 mm (AHMM 3,5 – 8,9 mm; ZKMM 4,0 – 6,6 mm) entdeckt. Ein Aderhautmelanom wurde in den Ultraschalluntersuchungen mit einer Prominenz von 0 mm klassifiziert. Funduskopisch bestanden Hinweisen auf einen aktiven Tumor bei Zustand nach Protonenbestrahlung, sodass eine Enukektion durchgeführt wurde. In der histologischen Untersuchung ergab sich eine „flache Konfiguration“ des Tumors, passend zu der flachen Darstellung in der Ultraschalluntersuchung.

Vor Beginn der Behandlung waren 43 Melanome (23,6 %) der Kategorie T1 zuzuordnen, in die Kategorie T2 fielen 69 Melanome (37,9 %), 54 Melanome (29,7 %) wurden mit T3 klassifiziert und 16 Melanome (8,8 %) fielen in die Kategorie T4 (Tabelle 6, Abbildung 4 und Abbildung 5).

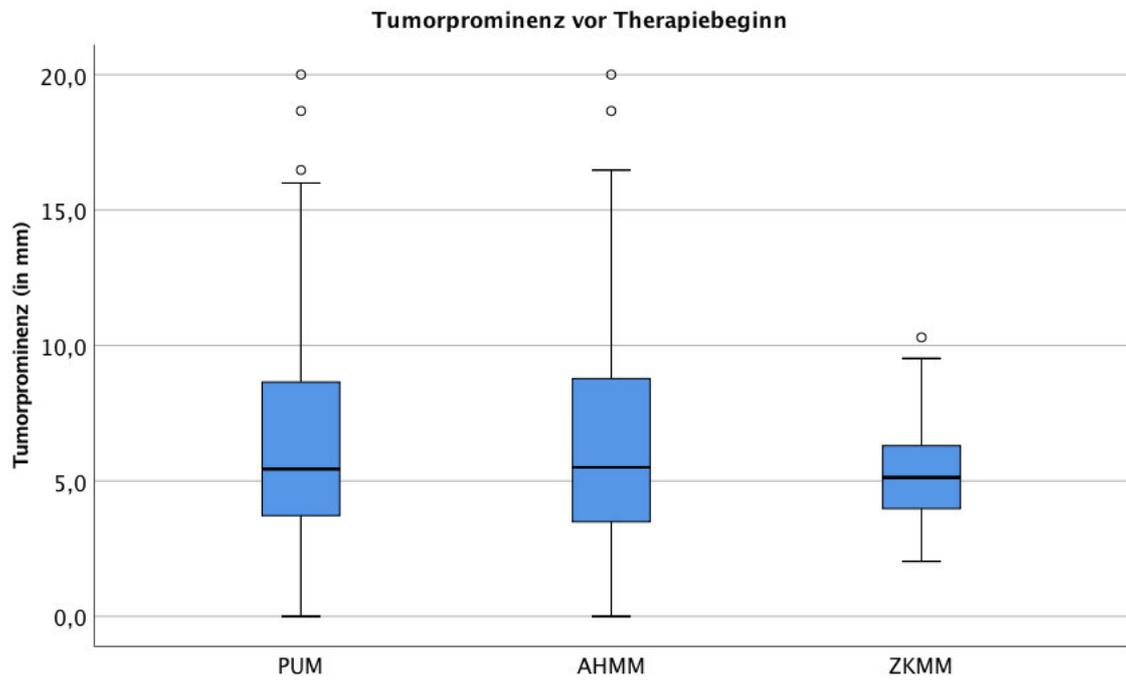
Weiterhin können die Tumore nach der 7. Auflage des AJCC in verschiedene anatomische Stadien eingeteilt werden. Diese sind von der T-Klassifikation sowie dem Befall von regionalen Lymphknoten und dem Vorliegen von Metastasen abhängig (vergleiche (vgl.) Kapitel 1.5, S. 5). Die Verteilung betrug vor Therapiebeginn 18,1 %, 65,9 %, 15,4 % und 0,5 % für die Stadien I, II, III und IV (Abbildung 5).

Die Tumore unterschieden sich je nach intraokularer Lage (zentral versus (vs.) peripher, s. Kapitel 3.3.1, S. 20) nicht signifikant in ihrer Größe oder Zuordnung zum anatomischen Stadium.³

² Mann-Whitney-U

³ exakter Test nach Fisher

a)



b)

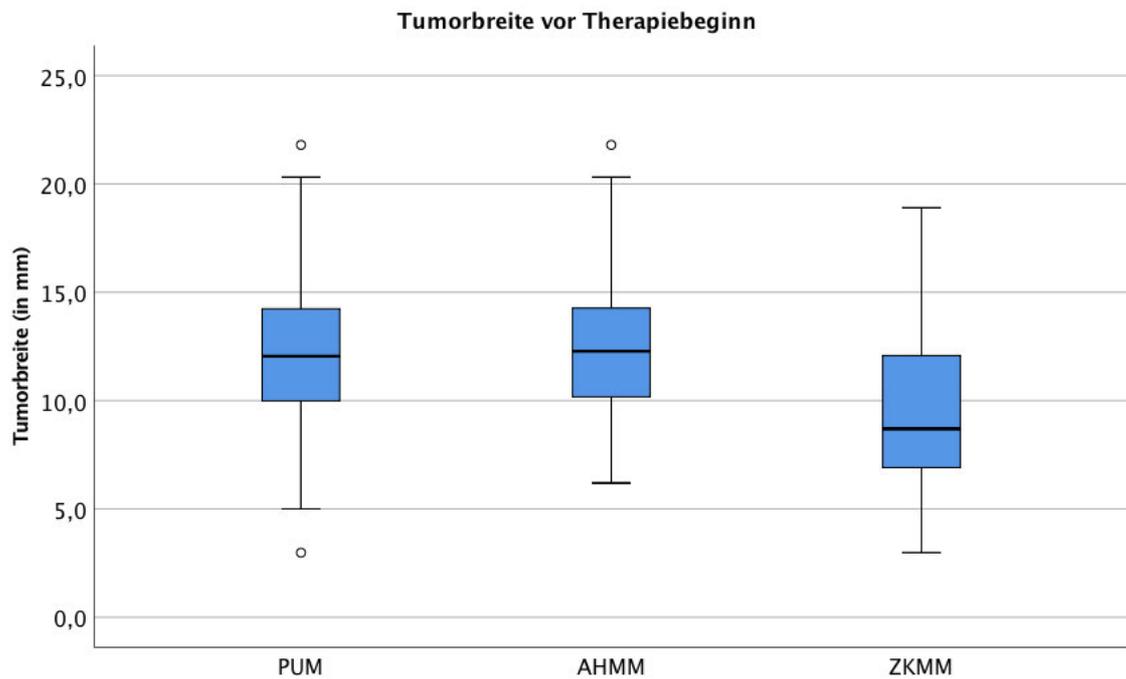


Abbildung 3 Vergleich von a) Tumorprominenz und b) Tumorbreite von allen posterioren Uveamelanomen (PUM) sowie getrennt nach AHMM und ZKMM vor Therapiebeginn

Tabelle 5 Tumorgröße (Prominenz und Basis) vor Ersttherapie; Aufgeteilt nach posteriorem Uveamelanom allgemein (PUM) sowie Aderhaut- (AHMM) und Ziliarkörpermelanom (ZKMM). Angaben in mm. Prom. = Prominenz; Perz. = Perzentile

	PUM	AHMM	ZKMM	PUM	AHMM	ZKMM
	Prom.	Prom.	Prom.	Basis	Basis	Basis
Mittelwert (mm)	6,5	6,5	5,6	12,2	12,4	9,8
SD (mm)	3,8	3,9	2,2	3,4	3,2	4,4
Median (mm)	5,4	5,5	5,1	12,1	12,3	8,7
Minimum (mm)	0,0	0,0	2,0	3,0	6,2	3,0
25. Perz. (mm)	3,7	3,5	4,0	9,9	10,2	6,9
75. Perz. (mm)	8,7	8,9	6,6	14,2	14,3	12,2
Maximum (mm)	20,0	20,0	10,3	21,8	21,8	18,9

Tabelle 6 Anzahl der Melanome in der jeweiligen Größenkategorie und Zuordnung zur T-Klassifikation (T1, T2, T3, T4) vor Ersttherapie (Einteilung nach AJCC 7. Edition)

		Tumorbasis (in mm)							Gesamt
		≤ 3	> 3 ≤ 6	> 6 ≤ 9	> 9 ≤ 12	> 12 ≤ 15	> 15 ≤ 18	> 18	
Tumorprominenz (in mm)	≤ 3	0	0	16	12	1	1	0	30
	> 3 ≤ 6	0	2	10	27	22	5	1	67
	> 6 ≤ 9	1	0	5	9	11	6	3	35
	> 9 ≤ 12	0	0	1	3	10	9	2	25
	> 12 ≤ 15	0	0	0	1	6	3	3	13
	> 15	0	0	0	0	2	2	0	4
Gesamt		1	2	32	52	52	26	9	174*

*bei acht Melanomen war keine klare Einteilung in die genaue Untergruppe möglich

Tumorgröße vor Ersttherapie

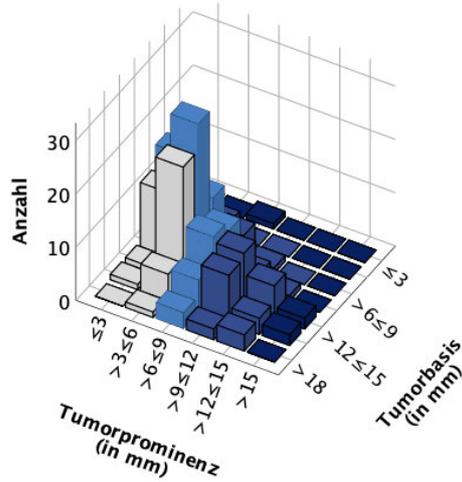


Abbildung 4 Anzahl der Melanome in der jeweiligen Größenkategorie vor Ersttherapie (Einteilung nach AJCC 7. Edition); bei acht Melanomen war keine klare Einteilung in die genaue Untergruppe möglich

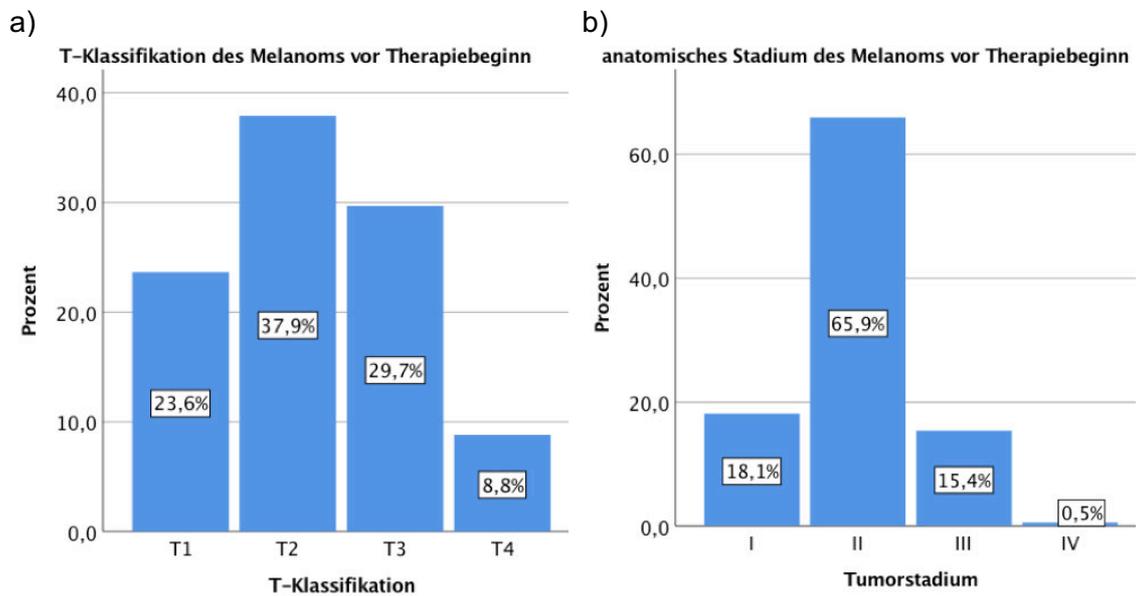


Abbildung 5 Klassifikation der Melanome nach a) T-Klassifikation und b) anatomischem Tumorstadium vor Therapiebeginn

3.3.3 Besonderheiten/Charakteristika des Tumors

Präinterventionell wurden folgende Charakteristika der Melanome erfasst: Vorhandensein von Orange Pigment, Fehlendes dunkles Pigment (= amelanotisch), eine Kragenknopf-Wachstumsform des Tumors sowie eventuelle Vaskularisation des Melanoms. Präoperativ erfolgte als ophthalmologische Diagnostik sowie Planung des Vorgehens eine direkte und indirekte Funduskopie, Fundusfotographie sowie Ultraschalluntersuchung. Einen Überblick über die präoperativen Tumorcharakteristika gibt Tabelle 7.

Die Vaskularisation des Tumors war von der T-Klassifikation und damit von der Tumorgroße abhängig ($P = 0,002$).⁴ In den Gruppen T1 und T2 wiesen deutlich mehr Tumore keine Vaskularisierung auf als in den Kategorien T3 und T4 (17,2 % zu 2,0 %). Eine starke Vaskularisierung lag vermehrt in den hohen Tumorkategorien vor: 50,0 % der T3- und T4- und nur 36 % der T1- und T2-Melanome waren stark vaskularisiert (Abbildung 6).

Tabelle 7 Tumorcharakteristika vor Primärtherapie.
Vorhandensein von Orange Pigment, Kragenknopfkonfigurität und Vaskularisierung bzw. Fehlen von dunklem Pigment; Angabe in Prozent (Anzahl)

Charakteristikum		PUM (n = 182)	AHMM (n = 164)	ZKMM (n = 18)
Orange Pigment		18,1 (33)	20,1 (33)	0 (0)
Amelanotisch		9,3 (17)	9,8 (16)	5,6 (1)
Kragenknopf		18,5 (34)	19,5 (32)	11,1 (2)
Vaskularisierung	leicht	28,6 (52)	29,9 (49)	16,7 (3)
	stark	25,9 (47)	25,0 (41)	33,3 (6)

⁴ Fisher Exact

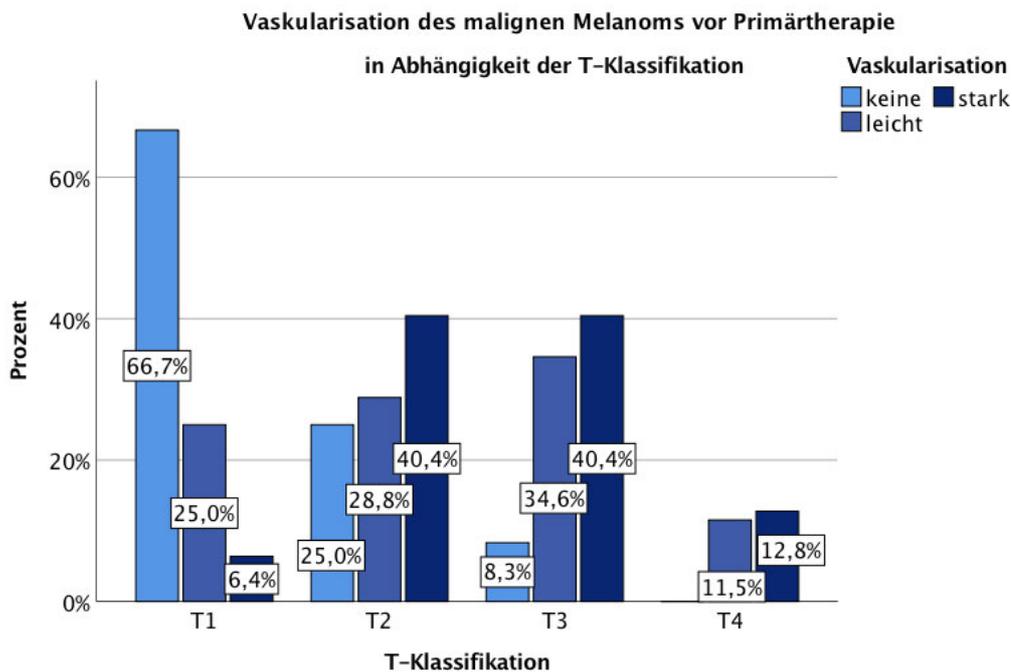


Abbildung 6 Vaskularisierung der posterioren Uveamelanome vor Primärtherapie in Abhängigkeit der T-Klassifikation (nach AJCC)

3.3.4 Begleiterscheinungen

Vor Therapiebeginn hatten 61,5 % (112) der Patienten eine seröse Ablatio retinae. In einem Großteil der Fälle (83 %) war diese periläsional (unter einem Viertel der Netzhaut betroffen). In 17 % der Fälle war mindestens die Hälfte der Netzhaut betroffen, bei 5,5 % (10 Patienten) lag eine komplette Netzhautablösung vor.

3.3.5 Sehschärfe vor Primärtherapie

Die Sehschärfe (in logMAR = Logarithm of the Minimal Angle of Resolution⁵) des vom Melanom betroffenen Auges lag vor Therapiebeginn im Median bei 0,40 (entspricht einem Dezimalvisus von 0,40; schlechtester Dezimalvisus: 0; bester Dezimalvisus: 1,25). Bei 21,7 % der Patienten war der Visus schlechter als 0,1 (vgl. Abbildung 7).

⁵ Je kleiner der logMAR-Wert, desto größer ist der Visus-Wert und desto besser die Sehschärfe (logMAR = -Logarithmus (Visus)). Als Abgrenzung zu der Sehschärfe in logMAR werden andere Visuswerte als „Dezimalvisus“ bezeichnet.

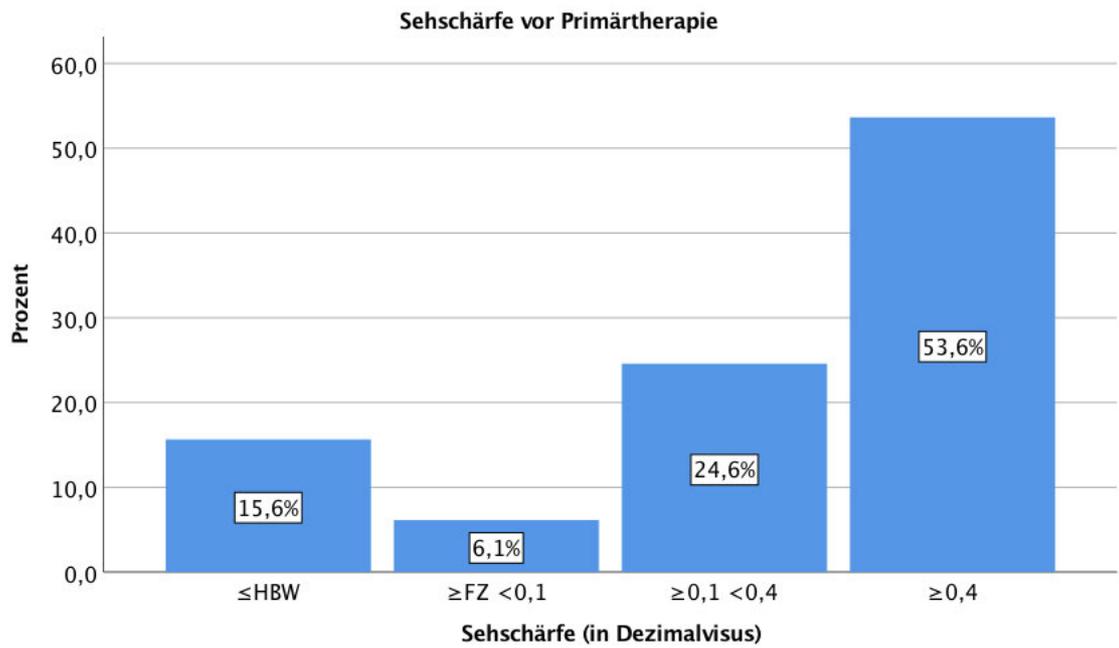


Abbildung 7 Sehschärfe des betroffenen Auges vor Therapiebeginn. HBW = Handbewegung (entspricht einem Dezimalvisus von 0,005). FZ = Fingerzählen (entspricht einem Dezimalvisus von 0,014)

Das tumorfreie Partnerauge (= Fellow Eye, FE) hatte vor Primärtherapie im Durchschnitt eine Sehschärfe (logMAR) von $0,11 \pm 0,27$ (entspricht einem Dezimalvisus von 0,78; schlechtester Dezimalvisus 0,02; bester Dezimalvisus 1,25). Wie Tabelle 8 und Abbildung 8 zeigen, unterschieden sich die Sehschärfen von betroffenem Auge (Median = 0,40) und Partnerauge (Median = 0) signifikant ($P < 0,001$).⁶ Abbildung 9 zeigt eine detaillierte Verteilung der Dezimalvisus des betroffenen Auges sowie des Partnerauges vor Therapie. In Dreiviertel der Fälle war wahrscheinlich (Einschätzung anhand Lage und Größe des Tumors, Begleiterkrankungen⁷) das Melanom sowie die begleitende seröse Ablatio retinae ursächlich für einen reduzierten Visus.

⁶ Wilcoxon-Test

⁷ vgl. Kapitel 3.3.6, S. 30

Tabelle 8 Sehschärfe vor Therapiebeginn

	Betroffenes Auge	Partnerauge
Mittelwert (logMAR)	0,72	0,11
SD (logMAR)	0,86	0,27
Median (logMAR)	0,40	0,00
Minimum (logMAR)	-0,10	-0,10
Maximum (logMAR)	3,00	1,70
Visus (MW, delogarithmiert)	0,19	0,78

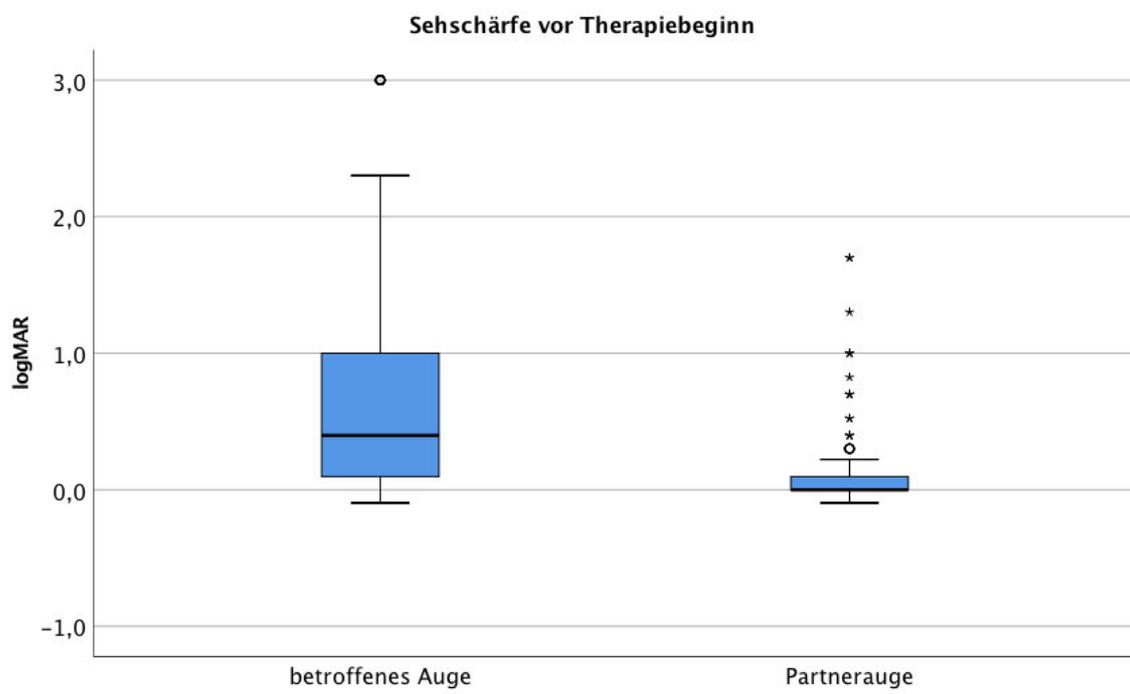


Abbildung 8 Sehschärfe (logMAR) beider Augen vor Therapiebeginn.
Mediane (logMAR): betroffenes Auge = 0,40; Partnerauge = 0.

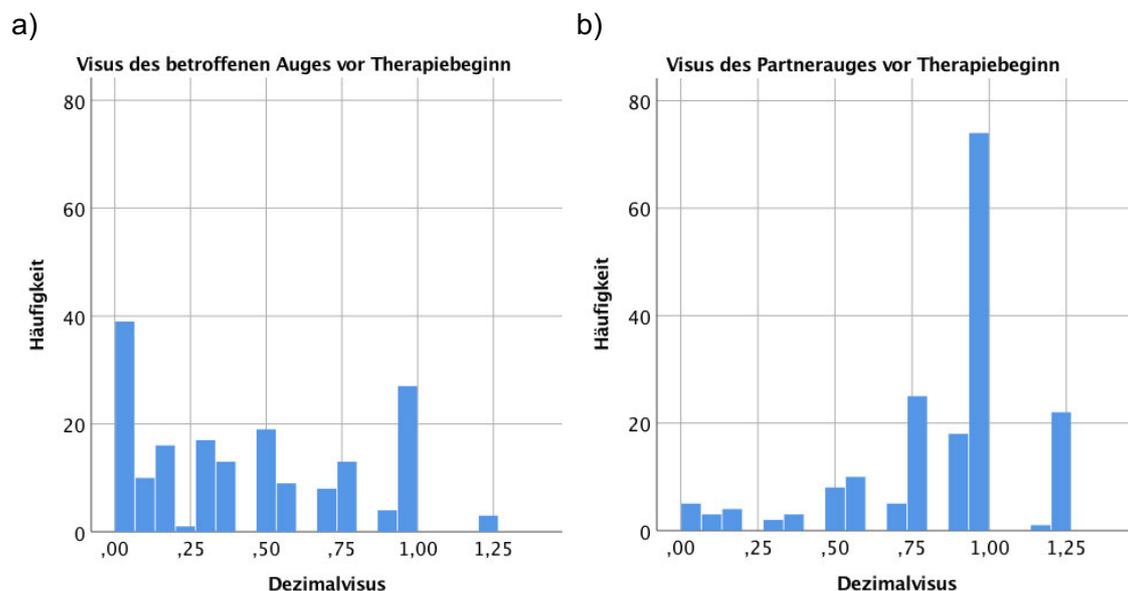


Abbildung 9 Verteilung der Dezimalvisus vor Therapiebeginn
a) des betroffenen Auges b) des Partnerauges

Die Sehschärfe (logMAR) korrelierte signifikant mit der Tumorprominenz ($P < 0,001$) und –basis ($P = 0,001$).⁸ Bei steigender Tumorklassifikation (T1-T4) nahm tendenziell die Sehschärfe des vom Melanom betroffenen Auges ab, die Mediane (logMAR) lagen bei 0,30; 0,22; 0,70 bzw. 2,08 (Abbildung 10). Signifikante Unterschiede zeigten sich im Vergleich der Gruppen T1 und T3, T1 und T4, T2 und T3 sowie T2 und T4 (jeweils $P < 0,001$).⁹

Die Sehschärfe war außerdem signifikant von der Lage des Tumors abhängig (Abbildung 11). Je weiter der Tumor von Papille und Fovea entfernt lag, desto besser war die durchschnittliche Sehschärfe (jeweils $P < 0,001$).⁸ Statistisch signifikant unterschieden sich die Sehschärfen bei einem Melanomabstand zur Papille von 0 PD bzw. 0,5-1 PD zu ≥ 3 PD ($P < 0,001$ bzw. $< 0,05$).⁹ Beim Melanomabstand zur Fovea unterschieden sich die Sehschärfen der meisten Untergruppen signifikant ($P < 0,001$); nicht-signifikant waren die Unterschiede von 1,5-2,5 PD zu 0,5-1 PD und zu ≥ 3 PD.⁹ Bei Vorliegen einer serösen Ablatio retinae, die sich mindestens über die Hälfte der Netzhaut erstreckte,

⁸ Rangkorrelation nach Spearman mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

⁹ Mann-Whitney-U mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

hatte das Auge eine signifikant schlechtere Sehschärfe als ohne oder mit periläsionaler Ablatio retinae ($P < 0,001$).¹⁰

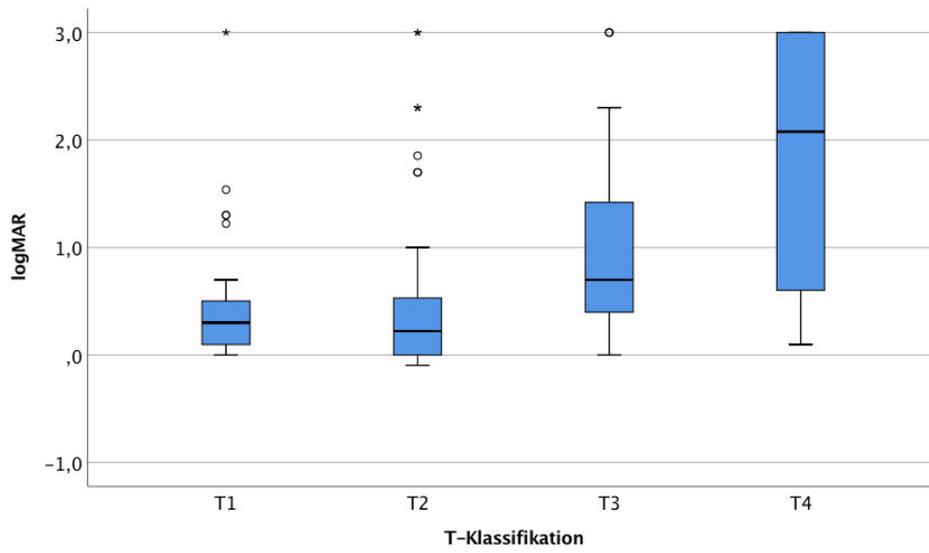


Abbildung 10 Sehstärke des betroffenen Auges (in logMAR) in Abhängigkeit von der T-Klassifikation des Melanoms. Mediane (in logMAR): T1 = 0,30; T2 = 0,22; T3 = 0,70; T4 = 2,08.

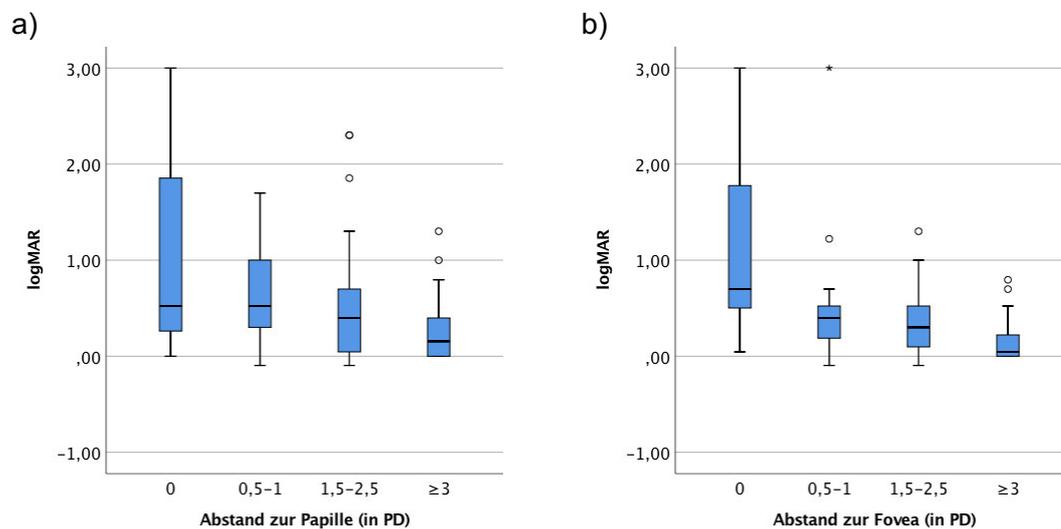


Abbildung 11 Sehstärke (in logMAR) des betroffenen Auges vor Primärtherapie in Abhängigkeit des Abstandes (in PD) vom malignen Melanom zur a) Papille (Mediane (logMAR): 0,52; 0,52; 0,40; 0,15) b) Fovea (Mediane (logMAR): 0,70; 0,40; 0,30; 0,05).

¹⁰ Mann-Whitney-U mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

3.3.6 Okuläre Erkrankungen

Beim vom malignen Melanom betroffenen Auge hatten ein Großteil der Patienten (68,8 %) vor Therapiebeginn eine beginnende oder fortgeschrittene Katarakt (Abbildung 12). Bei 10,8 % der Patienten wurde bereits eine Kunstlinse eingesetzt. Diese Verteilung weichte nicht signifikant ($P = 0,815$) von dem Zustand der Linse des Partnerauges (Fellow Eye, FE) vor Therapiebeginn ab.¹¹

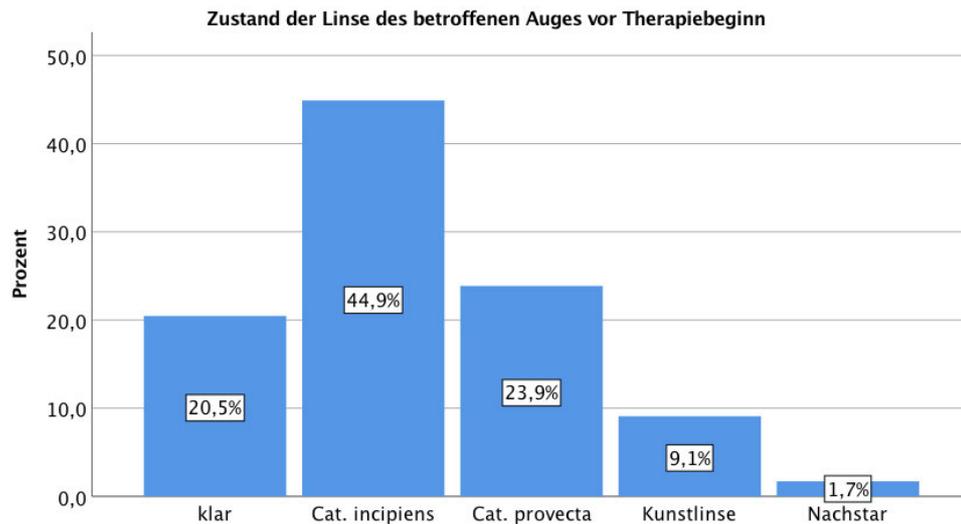


Abbildung 12 Zustand der Linse des betroffenen Auges vor Therapiebeginn

Vor Therapiebeginn zeigte sich bei 18,1 % (33) der Patienten ein relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD) am vom Tumor betroffenen Auge als Hinweis auf eine bereits bestehende afferente Schädigung der Netzhaut oder des N. Opticus. Folgende weitere okuläre Erkrankungen waren vor Therapiebeginn bekannt (beide Augen, alphabetisch): Blepharitis, choroidale Neovaskularisation, diabetische Retinopathie, Zustand nach Eukleation (bei Phthisis bulbus nach Zentralvenenverschluss mit Sekundärglaukom und Amaurose), Glaskörperblutung, Glaskörpertrübung, Glaukom, (altersbedingte) Makuladegeneration, Makulaödem, Makulopathie, Pseudoexfoliationssyndrom, primäres Offenwinkelglaukom, Pterygium, subretinale Blutungen, Synchisis, Xanthelasma, Zapfen- und Stäbchendystrophie, Zentralarterienverschluss, Zoster ophthalmicus.

¹¹ Chi-Quadrat-Anpassungstest

3.4 Therapie des malignen posterioren Uveamelanoms

In der Augenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg wurde das posteriore Uveamelanom primär mit Brachytherapie oder Enukleation behandelt. Als ergänzende Maßnahme kam die Transpupilläre Thermotherapie (TTT) zur Anwendung. Tumore, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine geringe Tumorprominenz aufwiesen, wurden zuerst regelmäßig kontrolliert („watchful waiting“), bevor etwaiges Tumorwachstum eine invasive Therapie nötig machte.

Der mediane Therapiebeginn (Brachytherapie oder Enukleation) lag 0,9 Monate nach Erstdiagnose. Knapp 75 % der invasiven Behandlungen wurden innerhalb der ersten drei Monate nach Diagnosestellung des malignen Melanoms durchgeführt (Abbildung 13). Zum Zeitpunkt der invasiven Primärtherapie lag das durchschnittliche Patientenalter bei $64,7 \pm 12,7$ Jahren (Median 67,1 Jahre; gesamter Bereich 25,2 – 89,9 Jahre).

3.4.1 Watchful Waiting

Bei einem Viertel der Tumore wurde zunächst ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen Kontrollen gewählt. Bei 6,6 % der Tumore wurde zwischen 6 und 24 Monaten nach Diagnosestellung, bei 13,8 % über zwei Jahre nach Erstdiagnose eine invasive Therapie begonnen (Abbildung 13). Je kleiner der Tumor, desto größer war, im Falle eines abwartenden Vorgehens, der Zeitabstand zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn ($P = 0,004$).¹²

¹² Korrelation nach Bravais-Pearson mit $r = -0,226$

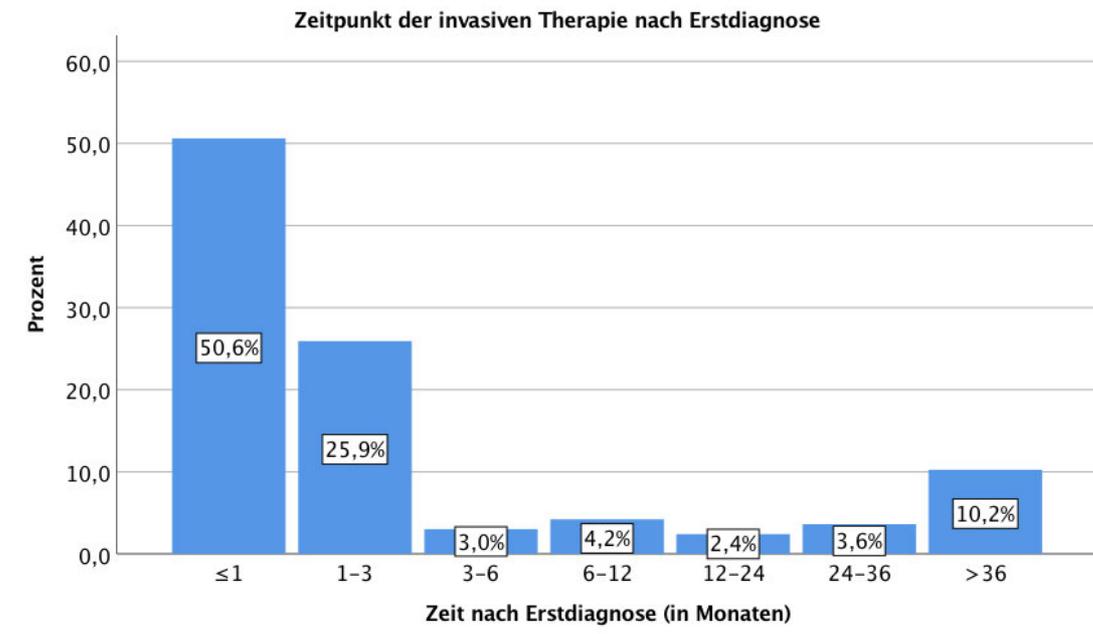


Abbildung 13 Zeitpunkt der invasiven Therapie nach Diagnosestellung

3.4.2 Brachytherapie

Insgesamt wurden 129 Patienten primär mit Brachytherapie behandelt.¹³

Bei allen 129 Brachytherapiebehandlungen wurde der Beta-Strahler Ruthenium¹⁰⁶ (Ru¹⁰⁶) verwendet. Die Bestrahlungsdosis am Tumorapex lag bei $97,32 \pm 21,0$ Gray (Median 100,1 Gray). Im Durchschnitt war der Ruthenium-Applikator für fünf Tage ($120,8 \pm 63,5$ Stunden, Median 96,0 Stunden) auf das betroffene Auge genäht.

Bei höherer T-Klassifikation des Melanoms wurde eine längere Liegedauer des Ruthenium-Strahlers gewählt. Die mediane Liegedauer betrug in den Kategorien T1 – T4 drei, vier, acht bzw. zehn Tage. Dabei unterscheiden sich alle Gruppen außer T1 und T2 sowie T3 und T4 signifikant (davon für alle $P \leq 0,001$).¹⁴

¹³ Davon sind 125 Patienten aus dem Patientenkollektiv „Brachytherapie“ (vgl. Kapitel 2.2, S. 14). Vier weitere Patienten, denen zwischen 2003 und 2015 das Auge enukleiert wurde, wurden primär mit Brachytherapie behandelt – dies allerdings vor dem Einschlusszeitpunkt 01.01.2003.

¹⁴ Mann-Whitney-U mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

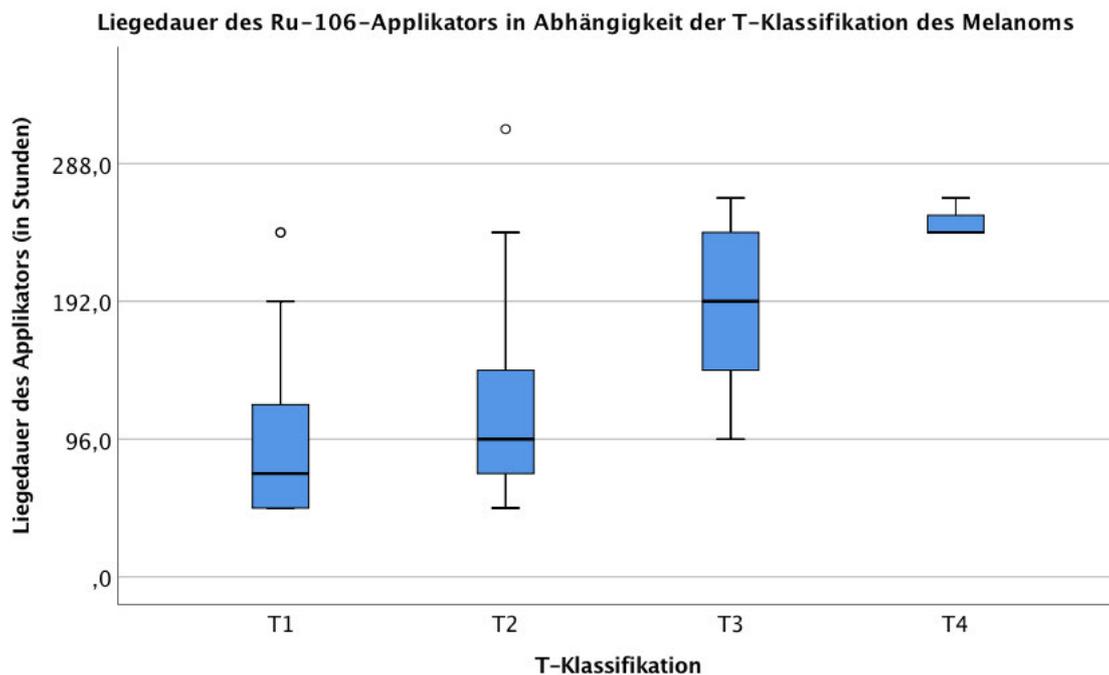


Abbildung 14 Liegedauer des Ruthenium¹⁰⁶-Applikators in Abhängigkeit der T-Klassifikation des Melanoms. Mediane (T1-T4): 72,0 Stunden, 96,0 Stunden, 192,0 Stunden und 240,0 Stunden.

Die Bestrahlungsdosis auf den Tumorapex nahm mit steigender T-Klassifikation des Melanoms tendenziell ab (statistisch nicht signifikant).¹⁵ Die mittlere bzw. mediane Bestrahlungsdosis lag für die Kategorien T1-T4 bei 105,1 bzw. 102,8; 97,3 bzw. 100,3; 84,9 bzw. 99,9 und 81,7 bzw. 98,0 Gray. Vergleicht man die Apexdosis zwischen kleinen (≤ 7 mm) und prominenten (> 7 mm) Melanomen, sieht man einen deutlichen Unterschied ($P = 0,001$): bei kleinen Melanomen erreichten im Durchschnitt 102,7 Gy den Tumorapex, bei großen Melanomen im Mittel 70,6 Gy.¹⁶

3.4.3 Transpupilläre Thermotherapie

82,7 % (107 Patienten) bekamen zusätzlich zur Brachytherapie transpupilläre Thermotherapien (TTT). Bei drei Patienten wurde mindestens eine TTT zeitlich vor der ersten Brachytherapie durchgeführt, bei den restlichen Patienten fanden die TTT erst nach der Ru¹⁰⁶-Bestrahlung statt. 11,4 % der Patienten erhielten weniger als drei Sitzungen, 55,2 % erhielten drei TTT, 26,7 % vier bis sechs TTT und 6,7 % mehr als sechs TTT. Dabei ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zur Tumorgöße (T-Klassifikation)

¹⁵ Mann-Whitney-U mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

¹⁶ T-Test

feststellen ($P = 0,176$).¹⁷ Die verwendete Leistung lag zwischen 100 und 700 mW, der Spot zwischen 1-5 mm (v. a. 2-3 mm).

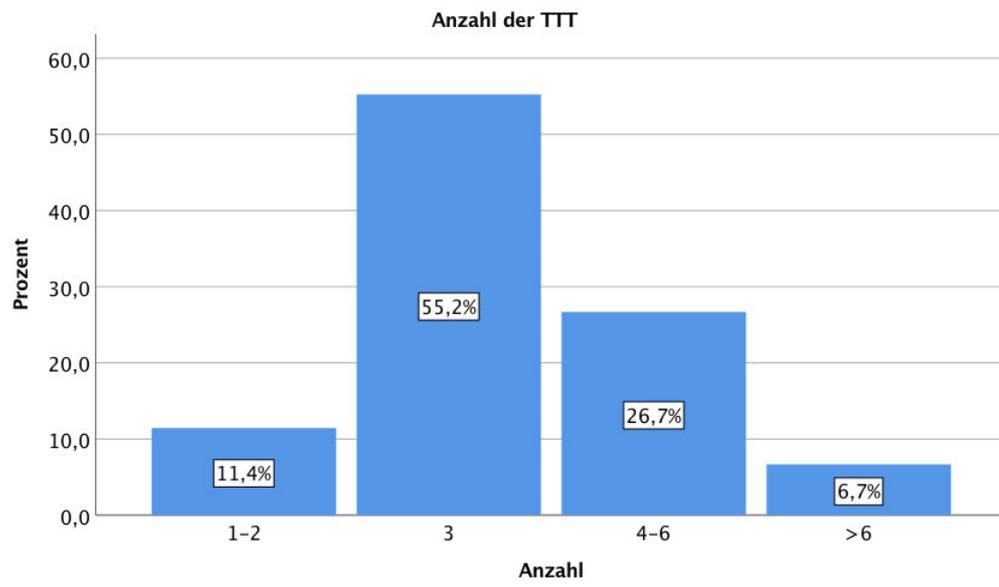


Abbildung 15 Anzahl der TTT-Behandlungen

3.4.4 Enukleation

Vom 01. Januar 2003 bis zum 18. August 2015 wurden in der Augenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg 71 Augen mit der Diagnose „Uveamelanom“ enukleiert¹⁸. Bei 53 Patienten war dies die Primärtherapie, 18 Patienten¹⁹ wurden vor sekundärer Enukleation mit Brachytherapie behandelt.

Während der Enukleation gehörten Verwachsungen und Vernarbungen (5,6 %, bei neo-adjuvant bestrahlten Augen) sowie vermehrte Blutungsneigung (7,0 %) zu den operativen Schwierigkeiten. Für das enukleierte Auge wurde ein Orbitaimplantat (Walserpombe) mit 16 – 22 mm Durchmesser in die Orbita eingesetzt.

¹⁷ Fisher-Exact

¹⁸ Ein weiteres Auge musste im Jahr 2016 sekundär enukleiert werden.

¹⁹ Vier davon vor dem Jahr 2003, so dass sie nicht zu dem Patientenkollektiv „Brachytherapie“ zählen.

3.4.5 Vergleich zwischen Brachytherapie und Enukleation

Je nach Tumorgroße wurde ein unterschiedliches Behandlungskonzept angewandt. Während bei kleineren Melanomen eine Brachytherapie bevorzugt wurde, wurden größere Melanome vermehrt enukleiert. Die Tumorprominenz und -basis zwischen bestrahlten und enukleierten Melanomen unterschieden sich signifikant (jeweils $P < 0,001$, vgl. Abbildung 16).²⁰ Das prominenteste Melanom vor Brachytherapie wies eine Prominenz von 10,8 mm auf, während der größte enukleierte Tumor 20,0 mm prominent war. Die mittlere Tumorprominenz lag vor Brachytherapie bei $4,8 \pm 2,1$ mm, vor Enukleation bei $10,6 \pm 3,9$ mm. Die mittlere Tumorbasis vor Brachytherapie war $11,2 \pm 3,0$ mm breit, vor Enukleation $14,6 \pm 3,2$ mm. Dies spiegelte sich auch in der Verteilung der T-Klassifikationen wider (vgl. Abbildung 17): Während T1 und T2-Melanome zu 94,6 % mittels Brachytherapie behandelt wurden, wurden T3- und T4-Melanome zu 67,1 % primär mit einer Enukleation behandelt. Melanome, die primär mit Brachytherapie behandelt wurden, konnten zu 82,2 % den Kategorien T1 und T2 zugeordnet werden, bei Enukleation machte der Anteil an T1 und T2-Tumoren 11,3 % aus.

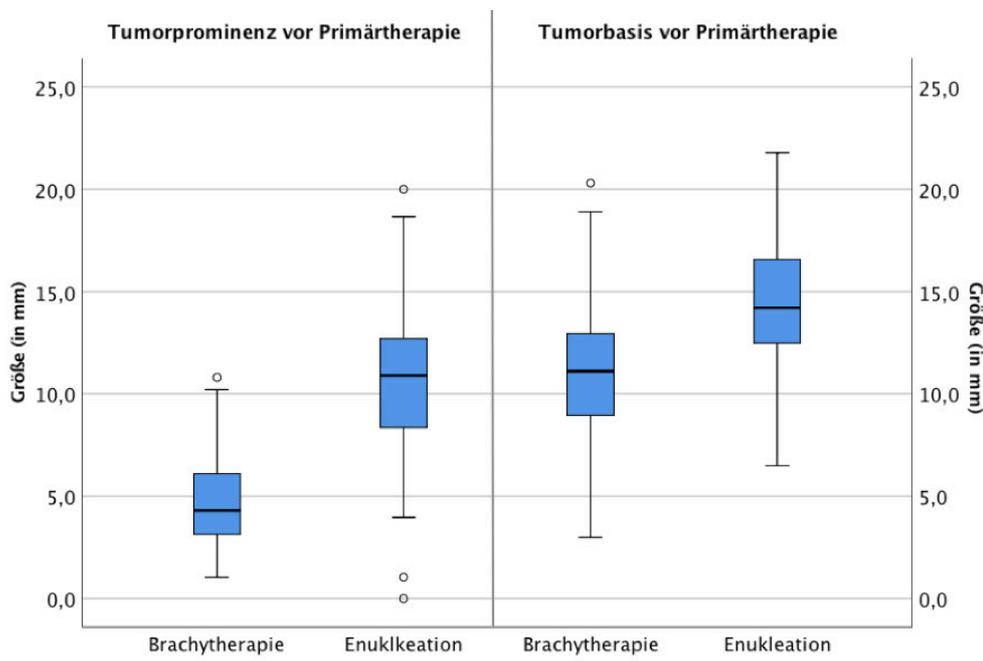


Abbildung 16 Tumorprominenz und Tumorbasis vor Primärtherapie; Aufgeteilt nach Brachytherapie vs. Enukleation. Mediane: Tumorprominenz(BT) = 4,3 mm, Tumorprominenz(Enu) = 10,9 mm, Tumorbasis(BT) = 11,1 mm, Tumorbasis(Enu) = 14,2 mm.

²⁰ T-Test

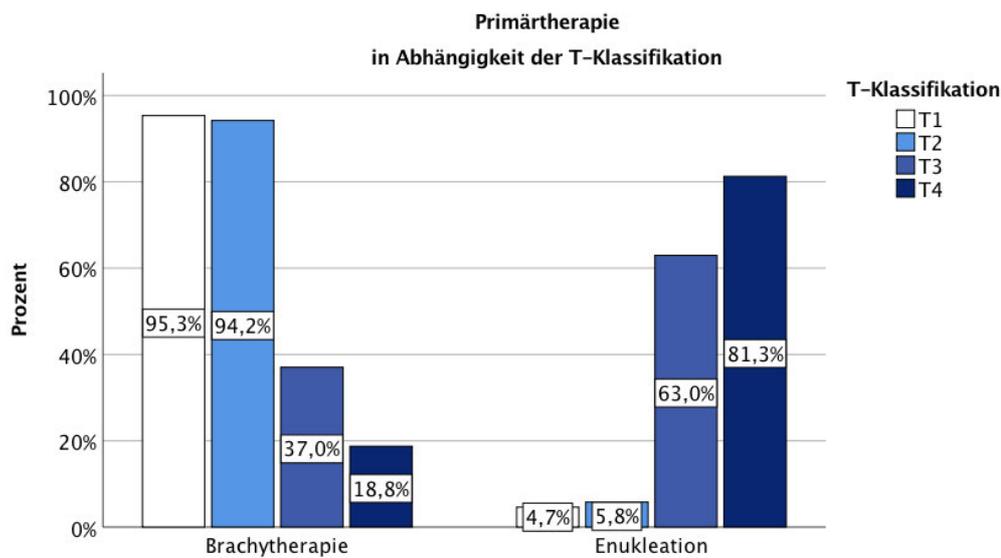


Abbildung 17 Verteilung der Primärtherapie (Brachytherapie bzw. Enukleation) in Abhängigkeit von der T-Klassifikation

Vor Brachytherapie lag die Sehschärfe (logMAR) des betroffenen Auges im Durchschnitt bei $0,45 \pm 0,55$ (entspricht einem Dezimalvisus von 0,36). Vor einer primären Enukleation lag die Sehschärfe (logMAR) des betroffenen Auges bei $1,43 \pm 1,1$ (entspricht einem Dezimalvisus von 0,04). Der Unterschied in der Sehschärfe zwischen den Gruppen Brachytherapie und Enukleation war signifikant ($P < 0,001$; s. Tabelle 9 und Abbildung 18).²¹ Während 65 % der Brachytherapie-Patienten einen Dezimalvisus $\geq 0,4$ hatten und nur 3,9 % maximal Handbewegungen erkannten, sah ein Viertel der primär für eine Enukleation geplanten Patienten am betroffenen Auge mit einem Dezimalvisus $\geq 0,4$ und 44,2 % erkannten maximal Handbewegungen (Abbildung 19). Die Verteilung der Dezimalvisus vor Therapiebeginn aufgeteilt nach Primärtherapie zeigt Abbildung 20.

²¹ Mann-Whitney-U

Tabelle 9 Sehschärfe des betroffenen Auges vor Therapiebeginn

	vor Primär- therapie	vor Brachy- therapie	vor Eukleation
Mittelwert (logMAR)	0,72	0,45	1,43
SD (logMAR)	0,86	0,55	1,10
Median (logMAR)	0,40	0,30	1,00
Minimum (logMAR)	-0,10	-0,10	0,00
Maximum (logMAR)	3,00	2,30	3,00
Visus (delogarithmiert)	0,19	0,36	0,04

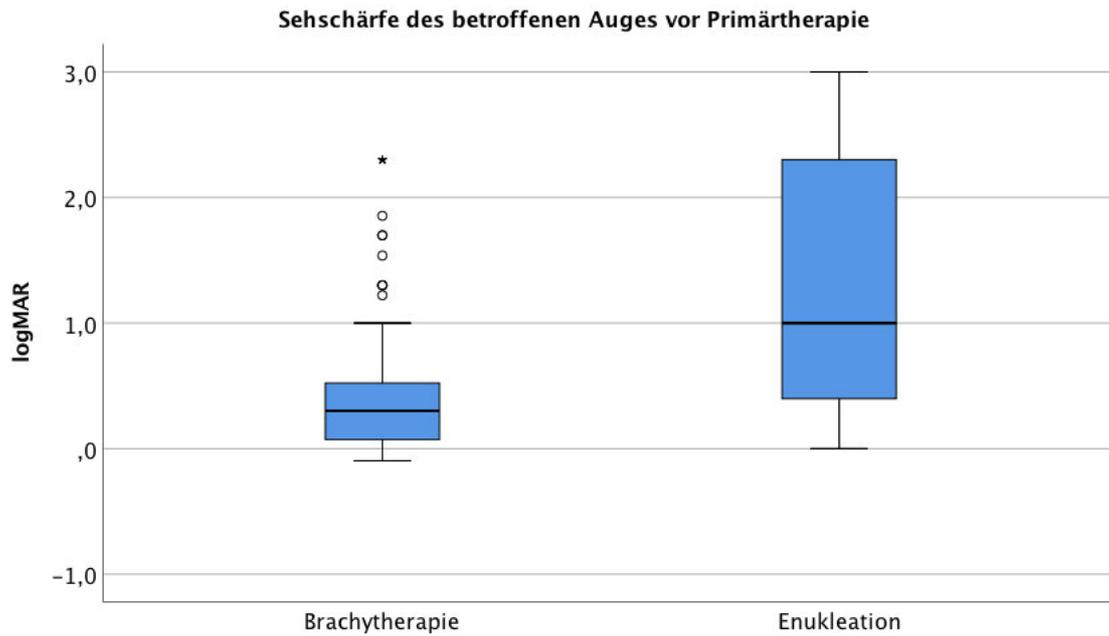


Abbildung 18 Sehschärfe (in logMAR) des betroffenen Auges vor Brachytherapie (Median = 0,30) bzw. Eukleation (Median = 1,00)

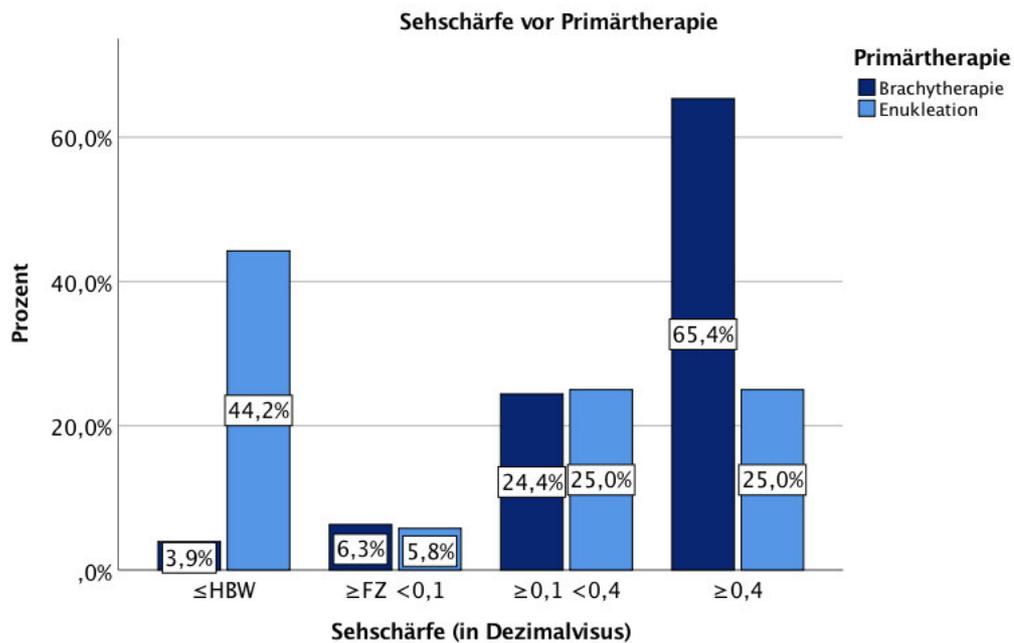


Abbildung 19 Sehschärfe, klassiert (in Dezimalvisus) des betroffenen Auges vor Brachytherapie bzw. Enukleation. HBW = Handbewegung (entspricht einem Dezimalvisus von 0,005). FZ = Fingerzählen (entspricht einem Dezimalvisus von 0,014)

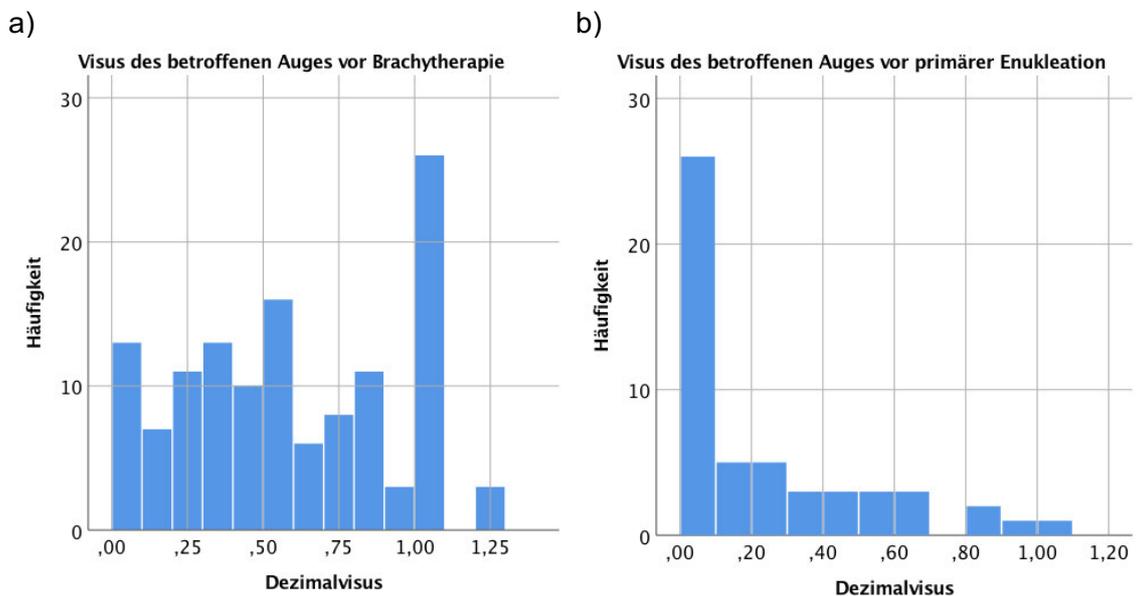


Abbildung 20 Verteilung der Dezimalvisus des vom Tumor betroffenen Auges a) vor Brachytherapie b) vor primärer Enukleation

3.5 Histopathologie

71 enukleierte Bulbi wurden in der internen Histopathologie der Augenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg untersucht. Dabei wurden vor allem die Hämatoxylin-Eosin-Färbung oder Perjodsäure-Schiff-Reaktion angewandt, teilweise in Kombination mit immunhistochemischen Markern.

Histologisch zeigte sich in 60,7 % ein spindelzelliger Zelltyp (spindel-A- und spindel-B-zellig), in 21,4 % ein epitheloider Zelltyp sowie in 17,9 % ein gemischtzelliger Zelltyp. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorzelltyp und der Art des Melanoms (Aderhautmelanom oder Ziliarkörpermelanom; $P = 0,332$) oder der Tumorgöße (T-Klassifikation T1-T4; $P = 0,611$).²² Eine Verteilung der histologischen Zelltypen nach Tumortyp und T-Klassifikation zeigt Tabelle 10. Bei 2,8 % (zwei Bulbi) wurde eine Invasion des N. opticus festgestellt. In 21,1 % der Fälle (15 Bulbi) konnte eine Infiltration des Melanoms in die Sklera gezeigt werden und bei 35,2 % (25 Bulbi) war die Bruch-Membran durch den Tumor durchbrochen.

Tabelle 10 Verteilung der histologischen Zelltypen
In Abhängigkeit des Tumortyps bzw. der T-Klassifikation
Angabe als prozentualer Anteil (Anzahl der Patienten)

		Spindelzellig	Epitheloid	Gemischtzellig
Tumortyp	AHMM	57,1 (32)	17,9 (10)	17,9 (10)
	ZKMM	3,6 (2)	3,6 (2)	0 (0)
T-Klassifikation*	T1	0 (0)	0 (0)	1,9 (1)
	T2	9,3 (5)	5,6 (3)	1,9 (1)
	T3	37,0 (20)	13,0 (7)	9,3 (5)
	T4	13,0 (7)	3,7 (2)	5,6 (3)

*bei zwei Melanomen ist keine genaue Einteilung in die T-Klassifikation möglich

²² Exakter Test nach Fisher

3.6 Augenärztliche Nachsorgeuntersuchungen

Bei den Patienten wurden engmaschige Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Diese umfassten neben den augenärztlichen Kontrolluntersuchungen eine systemische Nachsorge mit klinischer Untersuchung, Sonographie des Abdomens sowie Röntgen-Thorax-Aufnahme in der Klinik für Dermatologie der Universität Würzburg (vgl. Kapitel 3.8, S. 63).

Die ophthalmologischen Kontrollen wurden im ersten Jahr nach Primärtherapie dreimonatlich, im zweiten Jahr sechsmonatlich durchgeführt. Danach fanden die Routinekontrollen einmal pro Jahr statt. Die Nachsorge wurde bei den meisten Patienten über einen langen Zeitraum durchgeführt. Im Durchschnitt wurden die Patienten bis $50,5 \pm 41,5$ Monate nach Primärtherapie ophthalmologisch nachkontrolliert (Median 46,1 Monate, gesamter Bereich 0,1 - 168,4 Monate).

Bei der Untersuchung direkt nach Bestrahlung des Melanoms sowie den Routinekontrolluntersuchungen drei, sechs, neun, zwölf, 18 und 24 Monate nach der Primärbehandlung wurden im Falle einer brachytherapeutischen Behandlung des Tumors jeweils folgende Daten erhoben: Prominenz, Breite und Vaskularisierung des Tumors; Visus des betroffenen Auges; Vorliegen eines RAPD; Vorliegen einer Ablatio retinae; Trübungsgrad der Linse; Komplikationen sowie Notwendigkeit einer erneuten Intervention. Bei den Routinekontrollen nach Enukleation wurden eventuell aufgetretene Komplikationen erfasst.

3.6.1 Tumorregression nach Brachytherapie

Nach Brachytherapie nahm die Tumorprominenz signifikant ab ($P < 0,001$; vgl. Tabelle 11 und Abbildung 21)²³. Die Tumorprominenz lag vor einer brachytherapeutischen Behandlung im Durchschnitt bei $4,78 \pm 2,12$ mm. Bei den Nachkontrollen nach drei, sechs, neun, zwölf, 18 und 24 Monaten verkleinerten sich die Tumorprominenzen auf durchschnittlich 3,35 mm, 2,83 mm, 2,63 mm, 2,08 mm, 1,71 mm und 1,47 mm. Neun Monate nach Brachytherapie hatten sich die Tumorprominenzen in etwa halbiert (Abbildung 22 und Abbildung 23). Dabei unterschied sich die Tumorprominenz bei fast allen

²³ Friedman-Test

Nachkontroll-Untersuchungen signifikant, Ausnahmen bildeten die Vergleiche der Tumorprominenzen neun und zwölf, zwölf und 18 sowie 18 und 24 Monate nach Brachytherapie.²⁴

Tabelle 11 Tumorprominenz im zeitlichen Verlauf vor und nach Brachytherapie

	Zeitpunkt nach Brachytherapie (in Monaten)						
	vor BT	3	6	9	12	18	24
Mittelwert (mm)	4,8	3,3	2,9	2,6	2,1	1,7	1,5
Median (mm)	4,3	3,1	2,5	2,1	1,7	1,5	1,2
SD (mm)	2,1	2,3	1,9	2,0	1,7	1,5	1,5
Minimum (mm)	1,0	0	0	0	0	0	0
Maximum (mm)	10,8	11,7	8,2	9,1	7,8	8,5	9,0

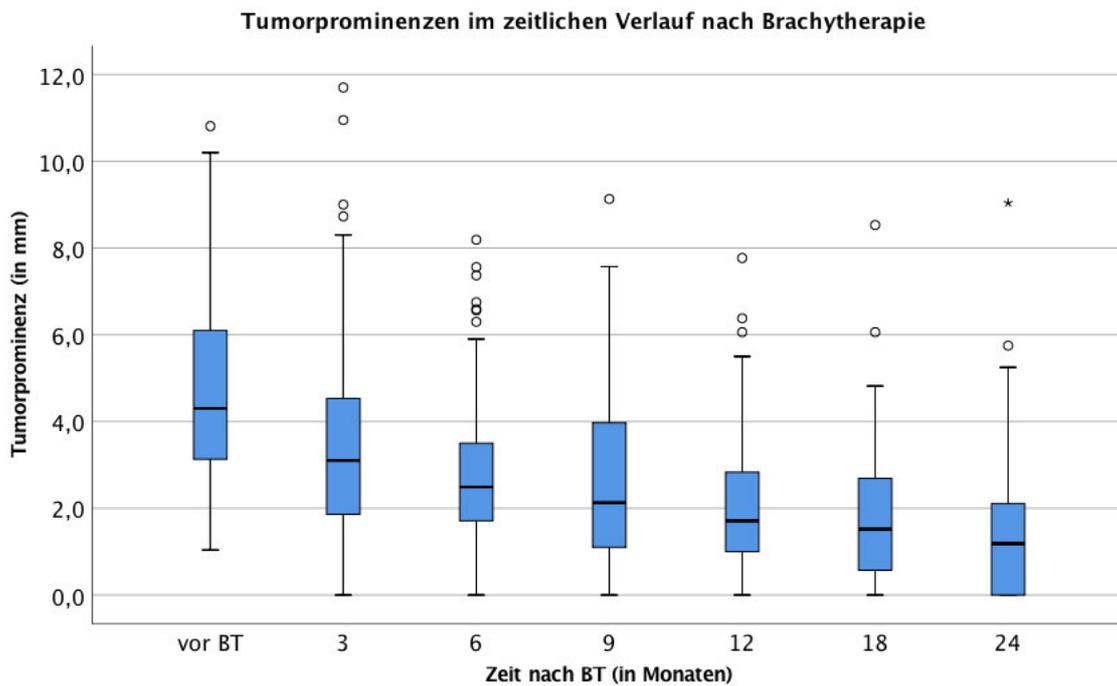


Abbildung 21 Tumorprominenzen (P) im zeitlichen Verlauf vor und nach Brachytherapie. Mediane: P(vor BT) = 4,3 mm, P(3) = 3,1 mm, P(6) = 2,5 mm, P(9) = 2,1 mm, P(12) = 1,7 mm, P(18) = 1,5 mm, P(24) = 1,2 mm.

²⁴ Wilcoxon-Test mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

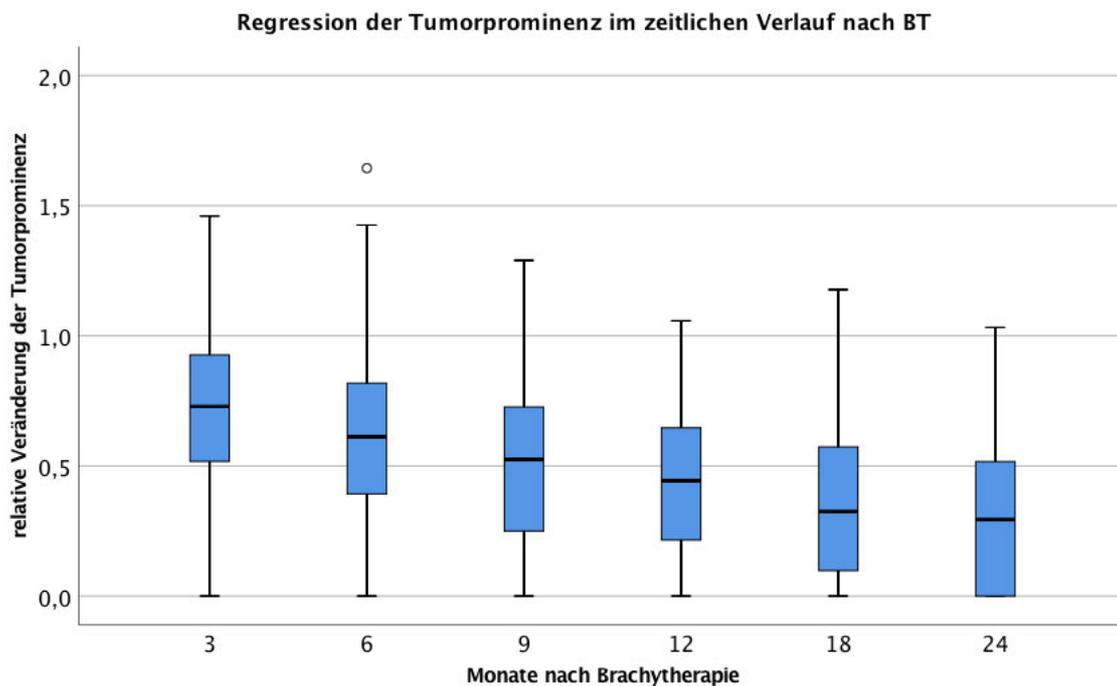


Abbildung 22 Regression (R) der Tumorprominenz im zeitlichen Verlauf im Verhältnis zu der Prominenz vor Brachytherapie. Mediane: R(3) = 0,73. R(6) = 0,61. R(9) = 0,53. R(12) = 0,44. R(18) = 0,33. R(24) = 0,29.

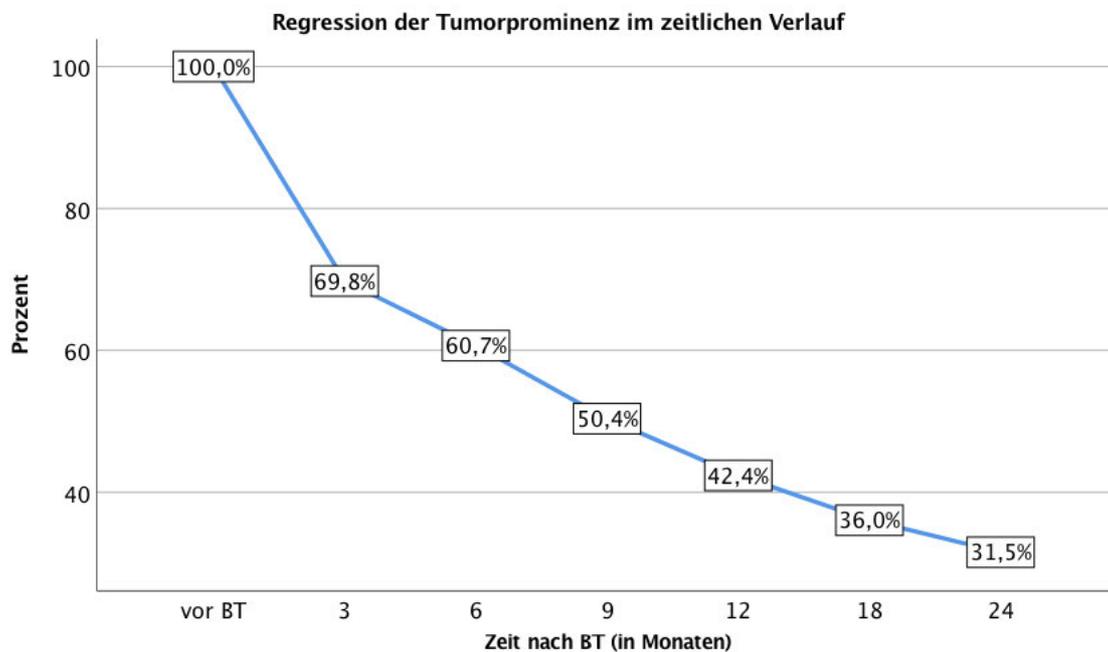


Abbildung 23 Regression der Tumorprominenz im zeitlichen Verlauf im Verhältnis zu der Tumorprominenz vor Brachytherapie (jeweils Vergleich der Mittelwerte, Angabe in Prozent zum Ausgangswert)

Dabei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang in der prozentualen Regression in Abhängigkeit von der Tumorprominenz ($P = 0,310$) oder der Tumorbasis ($P = 0,265$) vor Ersttherapie. Auch die Bestrahlungsdosis auf den Tumorapex ($P = 0,588$) oder das Alter des Patienten bei Ersttherapie ($P = 0,413$) hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ausprägung der Tumorregression.²⁵ Vergleicht man den prozentualen Rückgang der Tumorprominenz zwischen Aderhaut- und Ziliarkörpermelanomen ($P = 0,115$) sowie zentralen und peripheren Tumoren ($P = 0,516$) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.²⁶

3.6.2 Visusverlauf nach Brachytherapie

Abbildung 24 und Abbildung 25 zeigen die korrigierte Sehschärfe (Dezimalvisus) des betroffenen Auges vor Brachytherapie sowie zwölf und 24 Monate nach Brachytherapie. Vor Brachytherapie hatten 65,4 % der Patienten einen Dezimalvisus $\geq 0,4$. Zwölf bzw. 24 Monate nach Brachytherapie konnte eine Sehstärke $\geq 0,4$ bei 49,0 % bzw. 44,4 % festgestellt werden. 11,1 % der Patienten hatten zwei Jahre nach Brachytherapie einen Dezimalvisus von 1,0 oder besser, vor Therapiebeginn lag der Anteil bei 22,8 %. Der Anteil an Patienten, die mit dem betroffenen Auge nur Handbewegungen oder Lichtschein wahrnehmen konnten, stieg von 3,9 % auf 13,3 % (zwölf Monate) bzw. 15,6 % (24 Monate) an.

Vergleicht man die logarithmierte (log.) Sehschärfe vor sowie an den einzelnen Nachkontrollzeitpunkten nach Brachytherapie zeigt sich eine signifikante Veränderung der mittleren Sehschärfe im Verlauf ($P < 0,001$; vgl. Abbildung 26, S. 47).²⁷ Vom Therapiebeginn bis zur Krankenhausentlassung nach Brachytherapie verschlechterte sich die durchschnittliche log. Sehschärfe des betroffenen Auges von $0,45 \pm 0,55$ (entspricht einem Dezimalvisus von 0,36) auf $0,79 \pm 0,67$ (entspricht einem Dezimalvisus von 0,16). Ein Jahr nach Brachytherapie lag die log. Sehschärfe im Mittel bei $0,85 \pm 0,86$ (entspricht einem Dezimalvisus von 0,14), nach zwei Jahren bei $0,92 \pm 0,86$ (entspricht einem Dezimalvisus von 0,12). Einen Überblick gibt Tabelle 12.

²⁵ Korrelation nach Bravais-Pearson

²⁶ T-Test

²⁷ Friedman-Test

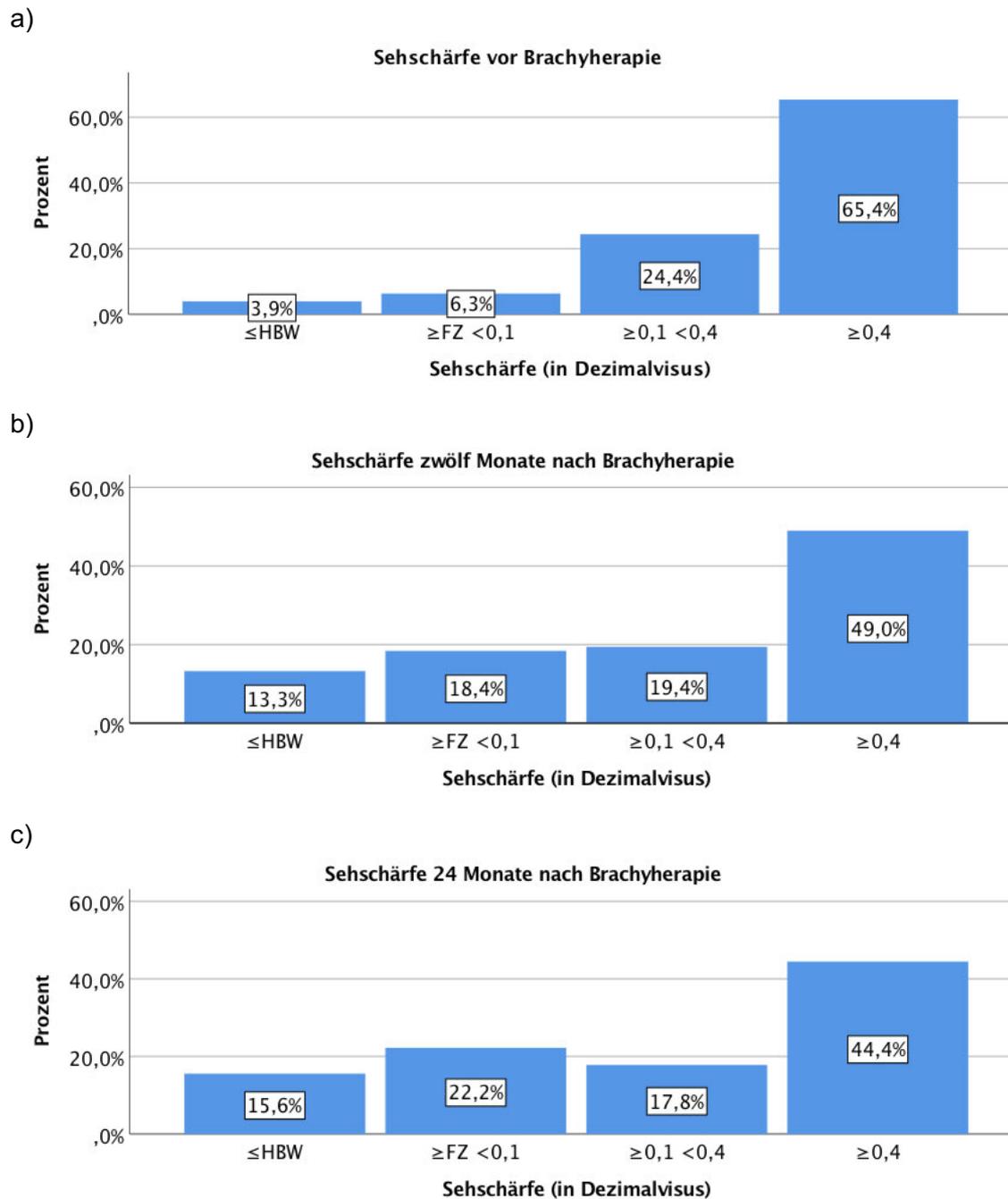


Abbildung 24 Sehschärfe des betroffenen Auges
 a) vor Brachytherapie, b) zwölf und c) 24 Monate nach Brachytherapie. HBW = Handbewegung (entspricht einem Dezimalvisus von 0,005). FZ = Fingerzählen (entspricht einem Dezimalvisus von 0,014)

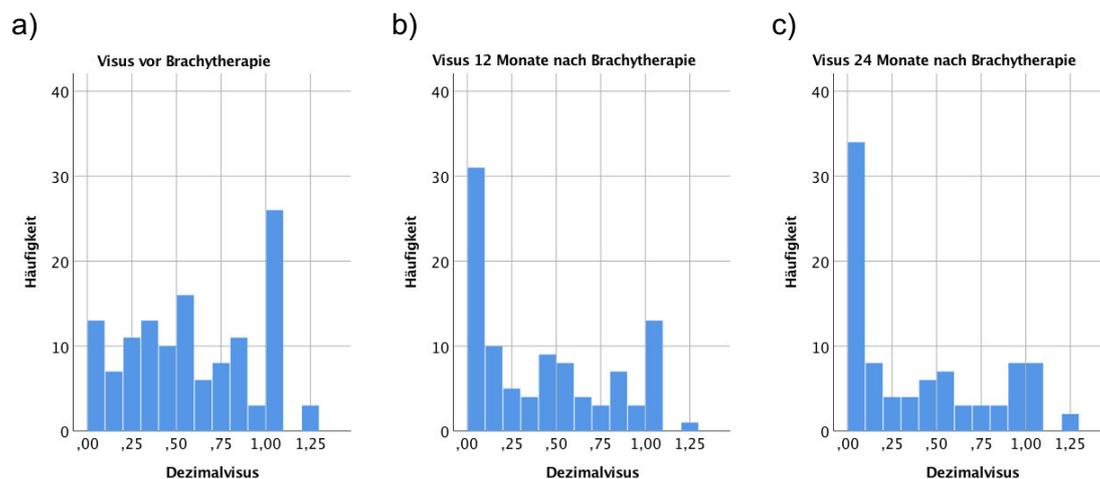


Abbildung 25 Verteilung der Dezimalvisus des betroffenen Auges
 a) vor b) 12 Monate nach c) 24 Monate nach Brachytherapie

Tabelle 12 Sehschärfe des betroffenen Auges
 im Verlauf vor und nach Brachytherapie

	Zeitpunkt vor bzw. nach Brachytherapie (in Monaten)							
	vor BT	E*	3	6	9	12	18	24
Mittelwert (logMAR)	0,45	0,79	0,74	0,75	0,86	0,85	0,88	0,92
Median (logMAR)	0,30	0,52	0,40	0,40	0,52	0,52	0,52	0,70
SD (logMAR)	0,55	0,67	0,76	0,80	0,84	0,86	0,86	0,86
Visus (delog.)	0,36	0,16	0,18	0,18	0,14	0,14	0,13	0,12

*E = Entlassung aus der Augenklinik nach BT-Behandlung

Insgesamt war nach Brachytherapie bei 37,8 % der Patienten ein schlechter Visus < 20/200 vorliegend. Die Patienten mit schlechtem Visusergebnis hatten im Durchschnitt vor Brachytherapie einen signifikant schlechteren Visus, einen geringeren Tumorabstand zu Papille und Makula, eine höhere Tumorprominenz sowie eine geringere Bestrahlungsdosis auf den Tumorapex (vgl. Tabelle 13 sowie Abbildung 27) als die Patienten mit einem Visusergebnis \geq 20/200 nach Brachytherapie. Die Tumorbasis sowie das Alter der Patienten vor Therapiebeginn unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

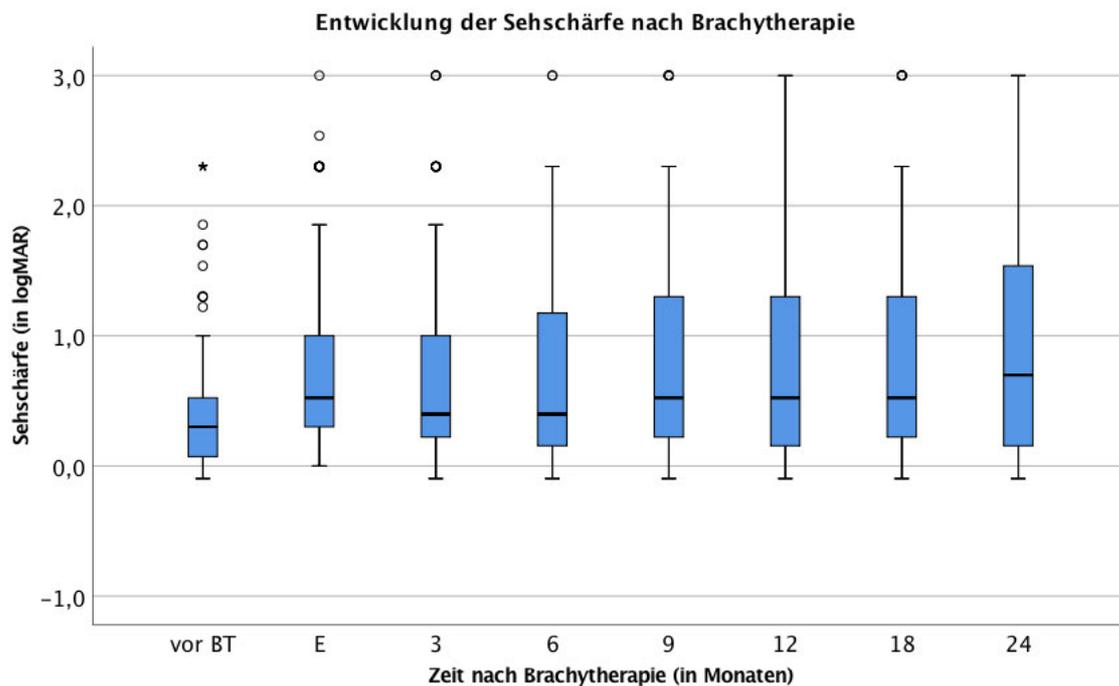


Abbildung 26 Entwicklung der Sehschärfe (S) nach Brachytherapie (E = Entlassung aus Augenklinik nach durchgeführter Brachytherapie). Mediane: S(vor BT) = 0,30. S(E) = 0,52. S(3) = 0,40. S(6) = 0,40. S(9) = 0,52. S(12) = 0,52. S(18) = 0,52. S(24) = 0,70.

Tabelle 13 Visusendergebnis zwei Jahre nach Brachytherapie
Vergleich von Tumorcharakteristika, Behandlungs- und Patientendaten vor Therapiebeginn in Abhängigkeit vom Visusergebnis nach Brachytherapie.

Variable vor Primärtherapie	Endvisus	Endvisus	P-Wert
	≥ 20/200	< 20/200	
	Mittelwert ± SD		
Visus (logMAR)*	0,22 ± 0,30	0,71 ± 0,67	< 0,001
Abstand zur Fovea (PD)*	2,5 ± 2,0	1,1 ± 1,5	< 0,001
Abstand zur Papille (PD)*	2,8 ± 1,8	1,6 ± 1,4	0,001
Tumorprominenz (mm)*	4,2 ± 1,8	5,5 ± 2,4	0,003
Bestrahlungsdosis (Gy)*	102,6 ± 14,9	87,8 ± 27,2	0,005
Tumorbasis (mm)	10,6 ± 2,7	11,7 ± 3,0	0,026
Alter (Jahre)	62,7 ± 11,4	64,6 ± 13,2	0,408

* signifikanter Unterschied im t-Test mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

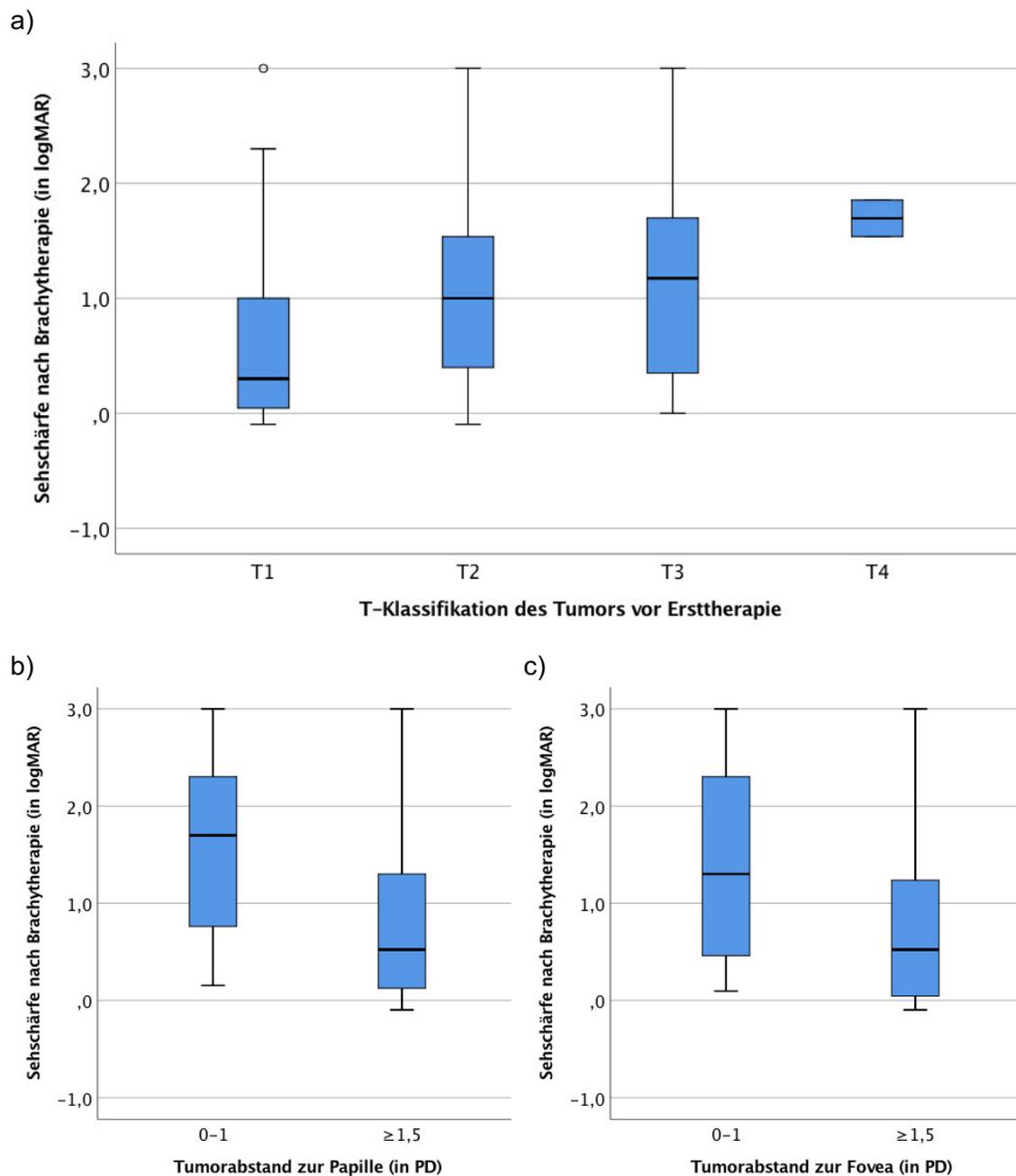


Abbildung 27 Sehschärfe nach Brachytherapie (in logMAR)
 In Abhängigkeit von a) der T-Klassifikation vor Therapiebeginn b) dem Tumorabstand zur Papille c) dem Tumorabstand zur Fovea

3.6.3 Komplikationen nach Brachytherapie

In den ophthalmologischen Nachkontrollen wurden neben der Tumornachsorge auch die durch Brachytherapie entstandenen Komplikationen dokumentiert (und behandelt). Zu den häufigen Komplikationen gehörten die Katarakt, eine seröse Ablatio retinae, ein

relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD) als Hinweis auf eine Sehnerv- oder Netzhautschädigung, Blutungen (intraokular, inklusive Glaskörperblutungen), eine Optikusatrophie, ein Makulaödem und eine Strahlenretinopathie. Eine Übersicht über das Auftreten der oben genannten Komplikationen nach Brachytherapie geben Tabelle 14 und Abbildung 28. Weitere von den Patienten berichtete Komplikationen waren unter anderem Doppelbilder, Gesichtsfeldausfälle und Schmerzen.

Das Auftreten von RAPD, intraokularen Blutungen, einer Strahlenretinopathie, Makulaödem oder einer Optikusatrophie zeigte in der vorliegenden Gruppe keine statistisch signifikante Korrelation mit der Tumorprominenz (s. Tabelle 15).²⁸ Es zeigte sich eine Tendenz zum vermehrten Auftreten von intraokularen Blutungen/Glaskörperblutungen bei großen Melanomen > 7,0 mm Prominenz. Während bei Melanomen mit einer Prominenz > 7 mm in 54,5 % der Fälle eine Blutung auftrat, war dies bei Melanomen ≤ 7 mm nur bei 28,0 % der Patienten der Fall. Auffallend sind weniger Optikusatrophien bei den größeren Melanomen, wobei diese jedoch auch peripherer lagen (von den bestrahlten Melanomen liegen 42 % der kleinen Melanome papillennah, 33 % der mittleren Melanome und nur 15 % der großen Melanome).

Tabelle 14 Auftreten von Komplikationen nach Brachytherapie.
Häufigkeit in Prozent (Anzahl) und Zeitpunkt des Auftretens in Monaten

	Häufigkeit	Zeitliches Auftreten nach BT (Mo)		
	% (n)	Mittelwert ± SD	Median	gesamter Bereich
RAPD	33,3 (43)	5,1 ± 7,2	2,5	0,1 - 27,4
Blutung*	32,6 (42)	7,6 ± 7,4	5,9	0,1 - 26,0
Strahlenretinopathie	27,1 (35)	10,6 ± 6,8	9,6	0,3 - 24,1
Makulaödem	21,7 (28)	12,0 ± 8,5	1,6	0,2 - 25,7
Optikusatrophie	10,1 (13)	15,5 ± 7,5	3,8	2,8 - 27,2

*Blutung = Glaskörperblutung, andere intraokulare Blutungen

²⁸ exakter Test nach Fisher mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

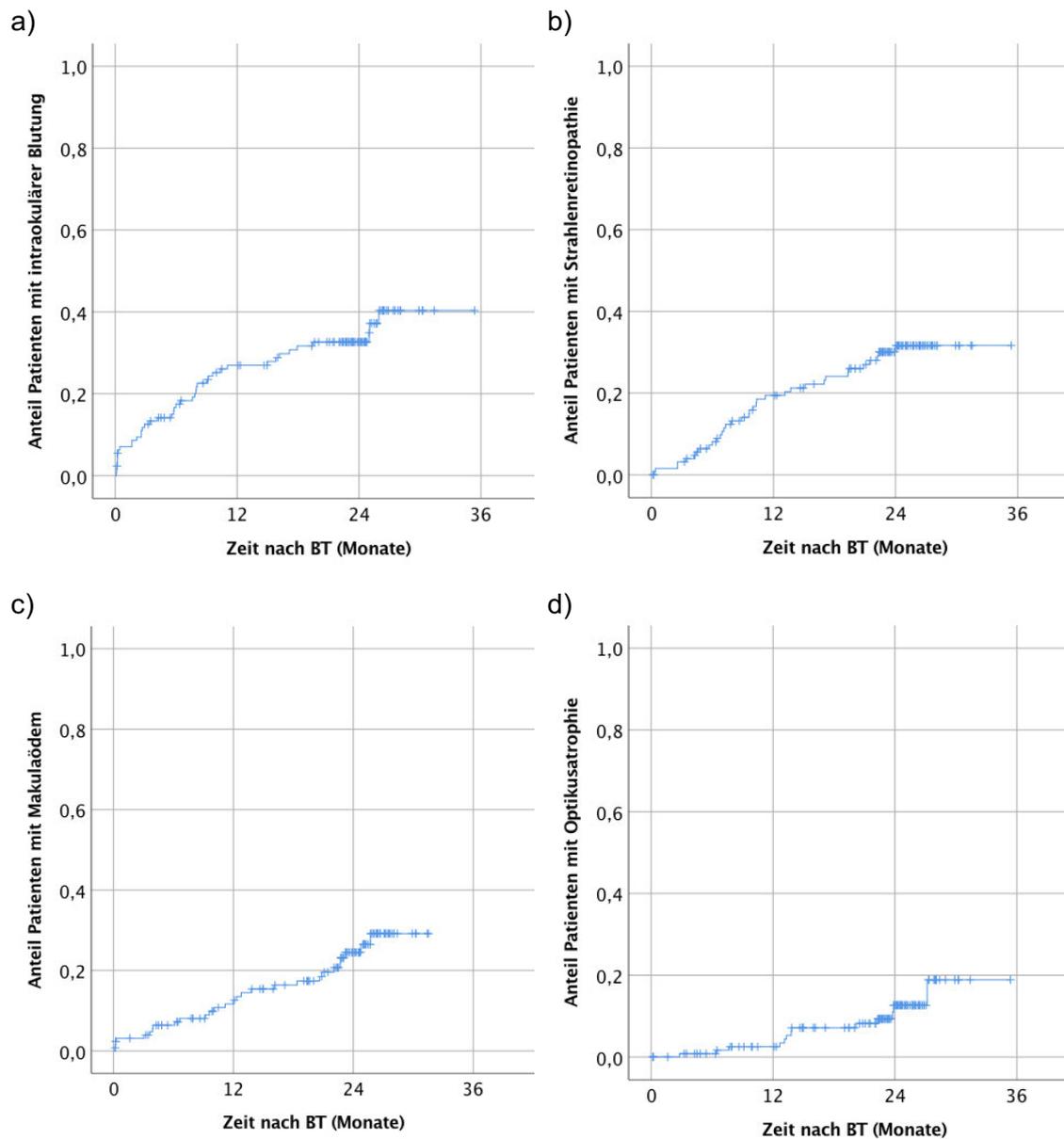


Abbildung 28 zeitliches Auftreten von Komplikationen nach Brachytherapie
a) intraokuläre Blutung b) Strahlenretinopathie c) Makulaödem d) Optikusatrophie

Tabelle 16 veranschaulicht, wie häufig die oben genannten Komplikationen in Abhängigkeit von dem Tumorabstand zur Papille und Makula auftraten. Dabei zeigt sich deutlich, dass vor allem zentral liegende Melanome nach der Bestrahlung zu Komplikationen neigten. Auffallend ist jedoch die deutlich höhere Rate an Makulaödemen bei peripheren Tumoren (> 1 PD von Fovea bzw. Papille entfernt).

Tabelle 15 Auftreten von Komplikationen nach Brachytherapie in Abhängigkeit von der Tumorprominenz. Angabe in Prozent (Anzahl)

	Tumorprominenz			P-Wert ²⁹
	0-3 mm	> 3-7 mm	> 7 mm	
Tumorverteilung (Anzahl)	29	78	22	
RAPD	31,0 (9)	32,1 (25)	40,9 (9)	0,675
Blutung*	27,6 (8)	28,2 (22)	54,5 (12)	0,060
Strahlenretinopathie	13,8 (4)	30,8 (24)	31,8 (7)	0,195
Makulaödem	10,3 (3)	23,1 (18)	31,8 (7)	0,142
Optikusatrophie	17,2 (5)	9,0 (7)	4,5 (1)	0,321

*Blutung = Glaskörperblutung, andere intraokulare Blutungen

Tabelle 16 Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit vom Tumorabstand zur Papille und Fovea (in PD). Angabe des Auftretens in Prozent der Tumore mit dem jeweiligen Abstand.

Angabe in %	Abstand zur Papille		Abstand zur F-vea	
	0 - 1 PD	> 1 PD	0 - 1 PD	> 1 PD
RAPD	45,7	25,3	42,0	23,6
Strahlenretinopathie	36,4	25,4	34,7	27,3
Makulaödem	9,1	32,4	12,2	36,4
Blutung*	48,5	31,0	36,7	38,2
Optikusatrophie	21,2	7,0	18,4	5,5

*Blutung = Glaskörperblutung, andere intraokulare Blutungen

Eine Übersicht über die Rate an klaren Linsen, Katarakt und Kataraktoperationen vor und nach Brachytherapie gibt Abbildung 29. In den Kontrolluntersuchungen nach Brachytherapie wurden weniger klare Linsen und beginnende Katarakt dokumentiert und die Rate an fortgeschrittener Katarakt sowie an Katarakt operierten Augen stieg. Dieser Unterschied wurde drei Monate nach Brachytherapie signifikant ($P < 0,05$) und blieb dies über den Nachkontrollzeitraum von 24 Monaten.³⁰ In den Nachkontrollen nach BT hatten

²⁹ Chi-Quadrat nach Pearson/exakter Test nach Fisher mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

³⁰ Chi-Quadrat-Anpassungstest

7,4 % der Patienten eine klare Linse. 16,5 % entwickelten eine Katarakt (Cataracta (Cat.) incipiens/provecta) nach klarer Linse vor BT und bei 1,7 % wurde eine Katarakt-Operation durchgeführt. Eine beginnende Katarakt wurde bei 25,2 % der Patienten nach BT zur fortgeschrittenen Katarakt, bei weiteren 8,7 % wurde eine Katarakt-Operation nötig. 5,2 % der Patienten hatten bereits vor BT eine Cat. provecta, die nach der BT operiert wurde. Bei 42,6 % veränderte sich der Zustand der Linse während des 24-monatigen Nachkontrollzeitraumes nach BT nicht. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation ($P = 0,112$) zwischen einer Entstehung bzw. Verschlechterung der Katarakt und der Strahlungsintensität des Ru¹⁰⁶ während der Brachytherapie.³¹

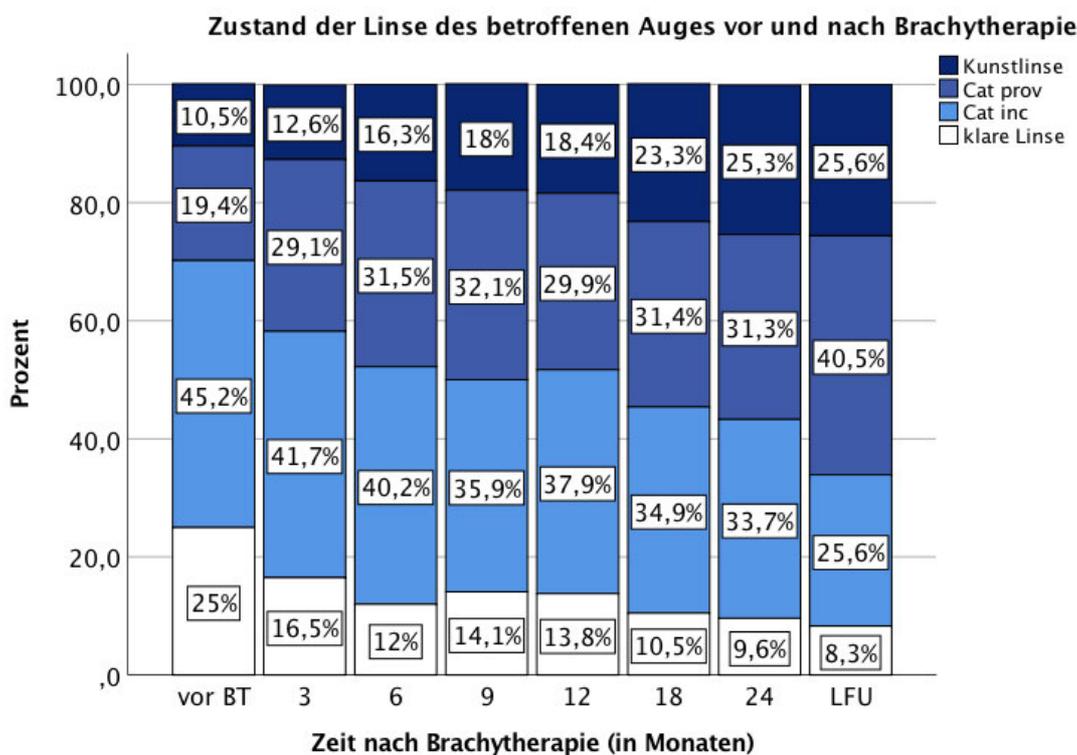


Abbildung 29 Zustand der Linse des betroffenen Auges im Verlauf vor und nach Brachytherapie. LFU = Last Follow-Up, entspricht der letzten Nachsorgeuntersuchung des Patienten mit Daten zum Zustand der Linse.

Vor Brachytherapie hatten 48,8 % der Patienten eine periläsionale (Größe unter einem Viertel der Netzhaut) Abhebung der Netzhaut, bei 3,9 % betraf die Netzhautablösung mindestens die Hälfte der Netzhaut. Bei 47,3 % der Patienten war keine seröse Amotio vorhanden. Die Rate an Patienten ohne seröse Amotio fiel bei Entlassung aus der

³¹ Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest (exakt nach Fisher)

Augenkl. nach Brachytherapie auf 41,3 %. Im Zeitverlauf bildeten sich die meisten Netzhautabhebungen zurück. Bei den Kontrolluntersuchung nach zwölf bzw. 24 Monaten waren 86,7 % bzw. 94,1 % der untersuchten Patienten in dieser Hinsicht komplikationsfrei (Abbildung 30).

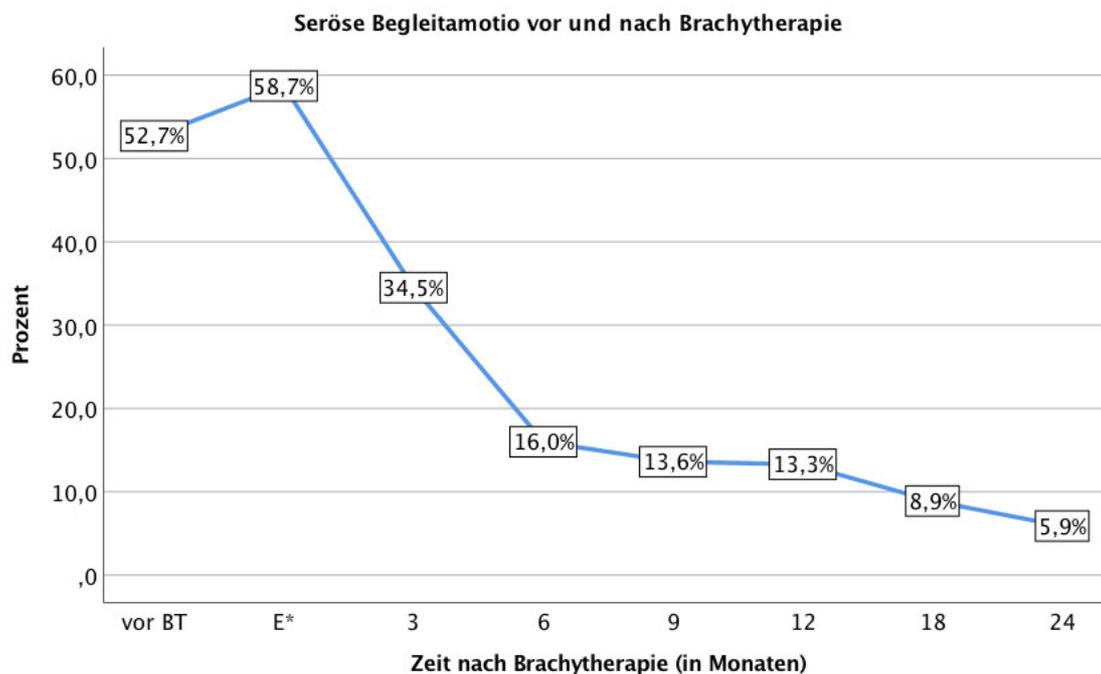


Abbildung 30 Prozentsatz der Patienten mit seröser Begleitamotio vor und nach Brachytherapie.
*E = Entlassung aus Augenkl. nach Brachytherapiebehandlung.

3.6.4 Komplikationen nach Enukleation

In den Nachkontrollen nach Enukleation blieben 76,1 % (54 Patienten) der Patienten ohne Komplikationen. Schmerzen wurden von 4,2 % (3) angegeben, bei 2,8 % (2) kam es zu einer putriden Entzündung. Eine Bindehautdehiszenz trat in 4,2 % (3) der Fälle auf. Bei 9,9 % (7) entwickelte sich im Zeitverlauf eine Ptosis. 7,0 % (5) der Patienten klagten über eine schlechtsitzende Prothese. Bei einigen Komplikationen (z. B. Bindehautdehiszenz oder Pus) waren Revisionen nötig, bei 5,6 % (4) wurde deshalb eine Plombenentfernung mit Wundsäuberung durchgeführt.

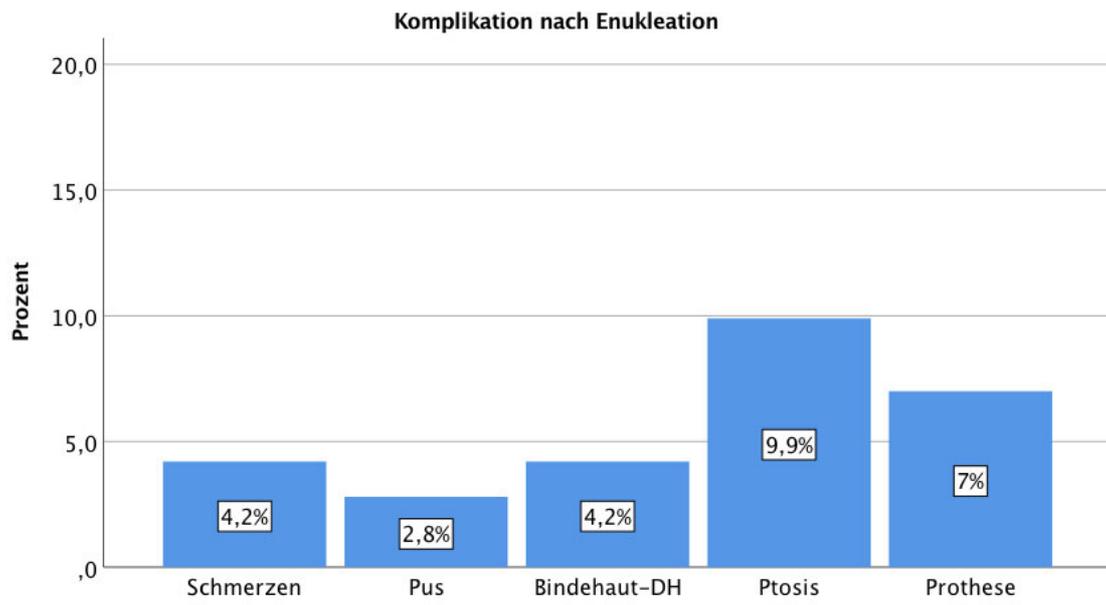


Abbildung 31 Komplikationen nach Eukleation (Mehrfachnennungen möglich). DH = Dehiszenz. Prothese = Beschwerden mit der Prothese, z. B. schlechter Sitz.

3.7 Melanombedingte Reinterventionen

3.7.1 Revisionen nach Brachytherapie

Grundlage der Untersuchungen zur „Revisionen nach Brachytherapie“ bildet das Patientenkollektiv „Brachytherapie“ (vgl. Kapitel 2.2, S. 15), welches aus 125 Patienten besteht.³²

30 % der Patienten benötigten innerhalb der ersten zehn Jahre nach primärer Brachytherapie eine zusätzliche Therapie.³³ Dazu zählten eine erneute Brachytherapie, eine externe Protonenbestrahlung oder eine Enukleation; eine TTT wurde nicht als Reintervention gewertet. Bei zehn Patienten (7,2 %) wurde das Auge erneut bestrahlt: siebenmal mittels Ru¹⁰⁶-Brachytherapie, drei Augen wurden mit Protonenbestrahlung (in den Universitätskliniken Essen und Berlin) behandelt. 13 Patienten (10,4 %) musste das Auge enukleiert werden. Zwei weitere Patienten (1,6 %) wurden zunächst mittels Brachytherapie behandelt und im Verlauf enukleiert. Insgesamt war eine der Enukleationen komplikationsbedingt indiziert (mit Amaurose und schmerzhaftem Bulbus), bei vier weiteren Enukleationen waren neben Tumorpersistenz noch ein Visusverlust sowie weitere Komplikationen (unter anderem totale Ablatio retinae, Zentralvenenverschluss, Neovaskularisationsglaukom) ausschlaggebend für die Intervention. Bei fünf Patienten (4,0 %) war eine Revision geplant, wurde aber aus verschiedenen Gründen bis zum Ende der Datenerhebung (noch) nicht durchgeführt. Die Verteilung der Revisionsarten zeigt Abbildung 32.

³² Vier weitere Patienten, denen zwischen 2003 und 2015 das Auge enukleiert wurde, wurden primär mit Brachytherapie behandelt – dies allerdings vor dem Einschlusszeitpunkt 01.01.2003. Deswegen werden sie in die statistischen Berechnungen dieses Unterkapitels nicht mit einbezogen.

³³ Schätzungen mit Kaplan-Meier

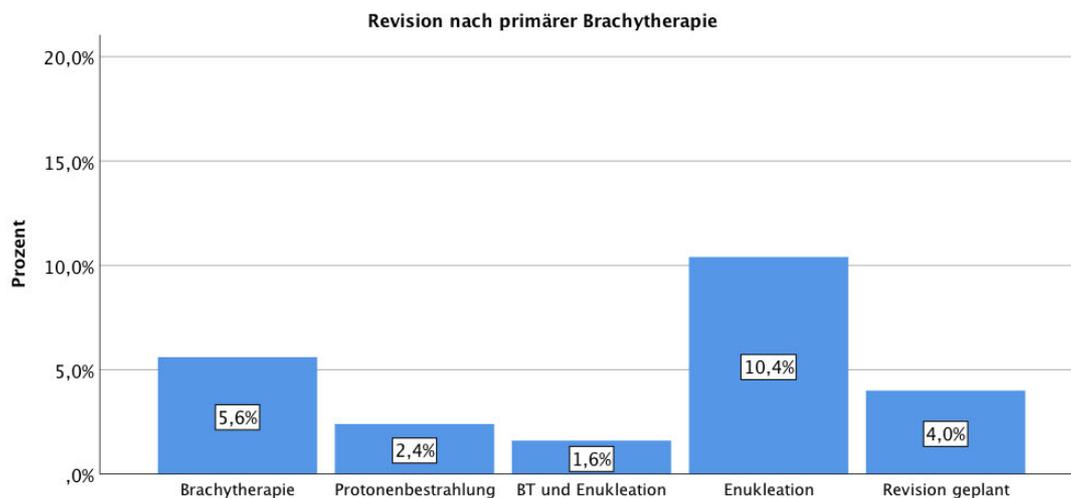


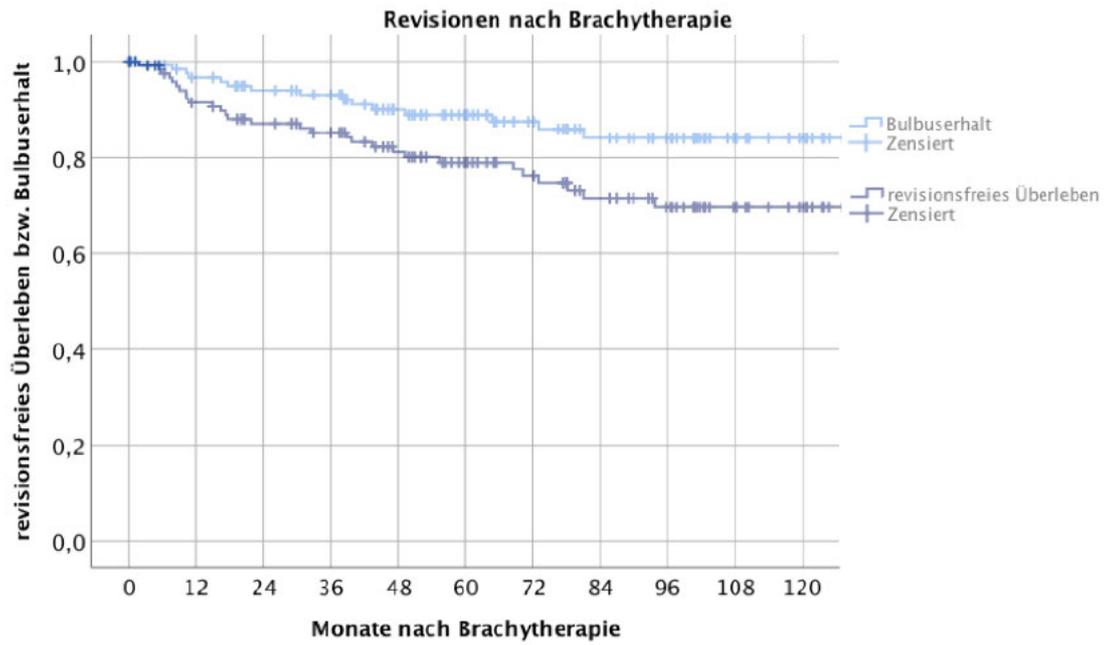
Abbildung 32 Verteilung der unterschiedlichen Revisionen nach primärer Brachytherapie

Die kumulative Erfolgsquote für Revisionsfreiheit (nur durchgeführte Interventionen) über alle Fälle lag nach einem, zwei, fünf bzw. zehn Jahren bei 93, 88, 82 bzw. 74 %. Unter Einbezug der geplanten Revisionen (bis Ende der Datenerhebung im Juni 2018 aus verschiedenen Gründen (noch) nicht durchgeführt) lag die Erfolgsquote bei 92, 87, 79 bzw. 70 % innerhalb einem, zwei, fünf und zehn Jahre nach Brachytherapie. Dabei zeigten Tumore mit einer Prominenz ≤ 7 mm mit 88 und 81 % eine signifikant höhere Erfolgsquote ($P < 0,001^{34}$) nach fünf und zehn Jahren als große Tumore (Prominenz > 7 mm) mit einer Erfolgsquote von 41 bzw 19 %.³⁵ Wertet man eine erneute Bestrahlung als notwendigen Eingriff und definiert den Bulbuserhalt als primäres Endziel, so kam man auf höhere Erfolgsquoten von 94 bzw. 90 % (kumulative Fünf- bzw Zehnjahreserfolgsquote) bei kleinen Tumoren und 64 bzw. 56 % bei großen Tumoren nach fünf und neun Jahren (hier insgesamt niedrige verbleibende Zahl in der Auswertung; $P < 0,001^{34}$). Bei allen Tumorgrößen lag kumulativ ein Bulbuserhalt in 97, 94, 89 bzw. 84 % nach einem, zwei, fünf und zehn Jahren vor. Die oben genannten Werte werden in Abbildung 33 verdeutlicht, weitere Daten finden sich in Tabelle 17.

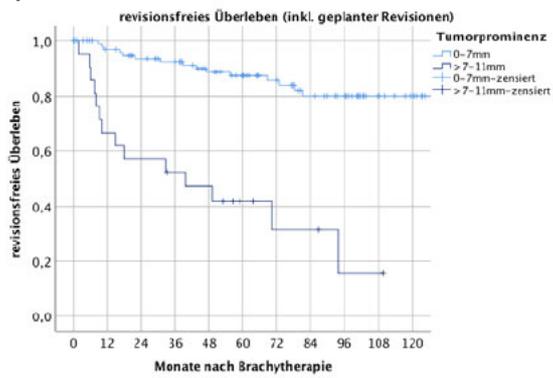
³⁴ Log Rank (Mantel-Cox)

³⁵ Schätzungen mit Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier

a)



b)



c)

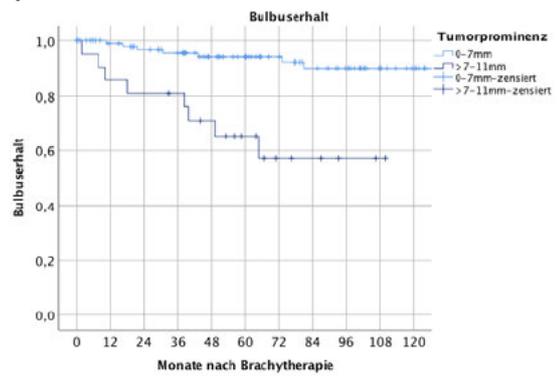


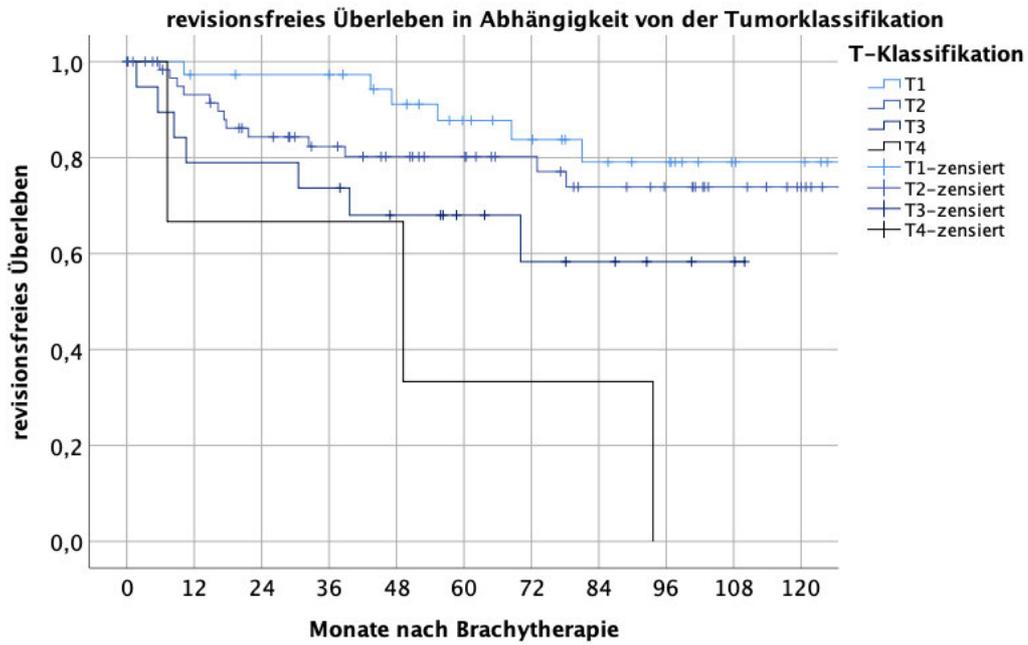
Abbildung 33 Revisionen nach primärer Brachytherapie
 a) kumulatives revisionsfreies Überleben (alle Tumorgößen) b) aufgeteilt nach Tumorgöße c) Bulbuserhalt aufgeteilt nach Tumorgöße

Tabelle 17 Revisionen nach Brachytherapie
Aufgeteilt nach revisionsfreiem Überleben und Bulbuserhalt in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

Jahr	revisionsfreies Überleben			Bulbuserhalt		
	Alle Größen	≤ 7 mm	> 7 mm	Alle Größen	≤ 7 mm	> 7 mm
1	0,92 ± 0,03	0,97 ± 0,02	0,67 ± 0,10	0,97 ± 0,02	0,99 ± 0,01	0,86 ± 0,08
2	0,87 ± 0,03	0,97 ± 0,02	0,57 ± 0,11	0,94 ± 0,02	0,97 ± 0,02	0,81 ± 0,09
3	0,85 ± 0,03	0,93 ± 0,03	0,52 ± 0,11	0,93 ± 0,02	0,96 ± 0,02	0,81 ± 0,09
4	0,81 ± 0,04	0,89 ± 0,03	0,47 ± 0,11	0,90 ± 0,03	0,94 ± 0,02	0,71 ± 0,10
5	0,79 ± 0,04	0,88 ± 0,04	0,41 ± 0,11	0,89 ± 0,03	0,94 ± 0,03	0,64 ± 0,11
6	0,77 ± 0,04	0,86 ± 0,04	0,32 ± 0,12	0,87 ± 0,03	0,94 ± 0,03	0,56 ± 0,12
7	0,72 ± 0,05	0,81 ± 0,05	0,32 ± 0,12	0,84 ± 0,04	0,90 ± 0,04	0,56 ± 0,12
8	0,70 ± 0,05	0,81 ± 0,05	0,19 ± 0,12	0,84 ± 0,04	0,90 ± 0,04	0,56 ± 0,12
9	0,70 ± 0,05	0,81 ± 0,05	0,19 ± 0,12	0,84 ± 0,04	0,90 ± 0,04	0,56 ± 0,12
10	0,70 ± 0,05	0,81 ± 0,05	0,19 ± 0,12	0,84 ± 0,04	0,90 ± 0,04	0,56 ± 0,12

Ähnliche Ergebnisse erhält man, wenn man die Fälle nach TNM Tumor Stadium stratifiziert – hier zeigen sich insbesondere für die Stadien T3 und T4 deutlich höhere Revisionsraten nach fünf Jahren (T3 bei 32 % bzw T4 bei 67 %) – etwas bessere Erfolgsquoten erhält man bei dem primären Endpunkt Bulbuserhalt, welcher bei T3-Tumoren in 78 % und im T4-Tumoren in 50 % nach Brachytherapie erzielt werden konnte (vgl. Abbildung 34, Tabelle 18 und Tabelle 19).

a)



b)

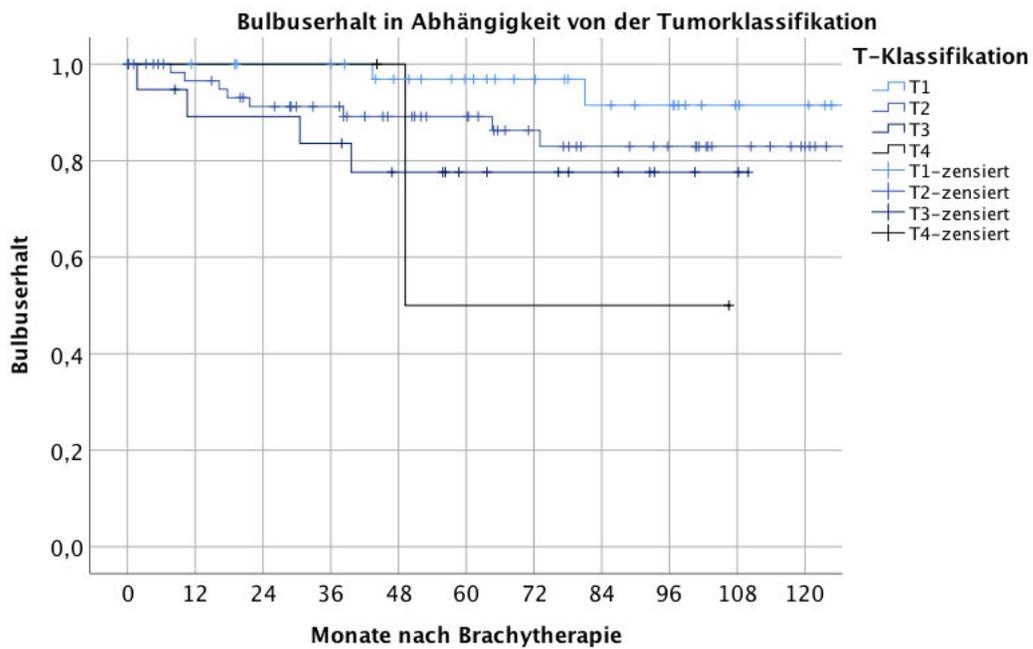


Abbildung 34 Revisionen nach Brachytherapie
 a) revisionsfreies Überleben b) Bulbuserhalt
 in Abhängigkeit von der Tumorklassifikation vor primärer Brachytherapie.

Tabelle 18 Revisionsfreies Überleben nach Brachytherapie
Aufgeteilt nach T-Stadium

Jahr	Alle T	T1	T2	T3	T4
1	0,92 ± 0,03	0,97 ± 0,03	0,93 ± 0,03	0,79 ± 0,09	0,67 ± 0,27
2	0,87 ± 0,03	0,97 ± 0,03	0,85 ± 0,05	0,79 ± 0,09	0,67 ± 0,27
3	0,85 ± 0,03	0,97 ± 0,03	0,83 ± 0,05	0,74 ± 0,10	0,67 ± 0,27
4	0,81 ± 0,04	0,91 ± 0,05	0,80 ± 0,05	0,68 ± 0,11	0,67 ± 0,27
5	0,79 ± 0,04	0,88 ± 0,06	0,80 ± 0,05	0,68 ± 0,11	0,33 ± 0,27
6	0,77 ± 0,04	0,84 ± 0,07	0,80 ± 0,05	0,59 ± 0,13	0,33 ± 0,27
7	0,72 ± 0,05	0,80 ± 0,08	0,74 ± 0,07	0,59 ± 0,13	0,33 ± 0,27
8	0,70 ± 0,05	0,80 ± 0,08	0,74 ± 0,07	0,59 ± 0,13	0,00 ± 0,00
9	0,70 ± 0,05	0,80 ± 0,08	0,74 ± 0,07	0,59 ± 0,13	
10	0,70 ± 0,05	0,80 ± 0,08	0,74 ± 0,07	0,59 ± 0,13	

Tabelle 19 Bulbuserhalt nach Brachytherapie
Aufgeteilt nach T-Stadium

Jahr	Alle T	T1	T2	T3	T4
1	0,97 ± 0,02	1,00 ± 0,00	0,97 ± 0,02	0,89 ± 0,07	1,00 ± 0,00
2	0,94 ± 0,02	1,00 ± 0,00	0,91 ± 0,04	0,89 ± 0,07	1,00 ± 0,00
3	0,93 ± 0,02	1,00 ± 0,00	0,91 ± 0,04	0,84 ± 0,09	1,00 ± 0,00
4	0,90 ± 0,03	0,97 ± 0,03	0,89 ± 0,04	0,78 ± 0,10	1,00 ± 0,00
5	0,89 ± 0,03	0,97 ± 0,03	0,89 ± 0,04	0,78 ± 0,10	0,50 ± 0,35
6	0,87 ± 0,03	0,97 ± 0,03	0,86 ± 0,05	0,78 ± 0,10	0,50 ± 0,35
7	0,84 ± 0,04	0,92 ± 0,06	0,83 ± 0,06	0,78 ± 0,10	0,50 ± 0,35
8	0,84 ± 0,04	0,92 ± 0,06	0,83 ± 0,06	0,78 ± 0,10	0,50 ± 0,35
9	0,84 ± 0,04	0,92 ± 0,06	0,83 ± 0,06	0,78 ± 0,10	0,50 ± 0,35
10	0,84 ± 0,04	0,92 ± 0,06	0,83 ± 0,06	0,78 ± 0,10	

Dass die Tumorprominenz einen signifikanten Einfluss ($P < 0,001$)³⁶ auf den Therapieerfolg hat, wird ebenfalls deutlich, wenn man die Prominenz von Melanomen in Abhängigkeit einer Revisionsnotwendigkeit vergleicht: während Melanome mit Reintervention im Durchschnitt $6,4 \pm 2,3$ mm prominent waren, lag die mittlere Prominenz ohne Reintervention bei $4,3 \pm 1,8$ mm. Die Tumorbasis war bei revidierten Melanomen im Schnitt größer ohne jedoch signifikant unterschiedlich zu sein ($P = 0,089$)³⁶, vgl. Abbildung 35. Der Abstand zu Papille oder Fovea hatte bei großen Tumoren > 7 mm Prominenz keinen Einfluss auf die Notwendigkeit einer Reintervention ($P_{\text{Papille}} = 0,744$; $P_{\text{Fovea}} = 0,586$)³⁶. Bei kleineren Melanomen bis 7 mm war die Nähe zu Papille oder Makula ausschlaggebend für ein erhöhtes Revisionsrisiko ($P_{\text{Papille}} = 0,073$; $P_{\text{Fovea}} = 0,004$)³⁶. Dies veranschaulicht Abbildung 36.

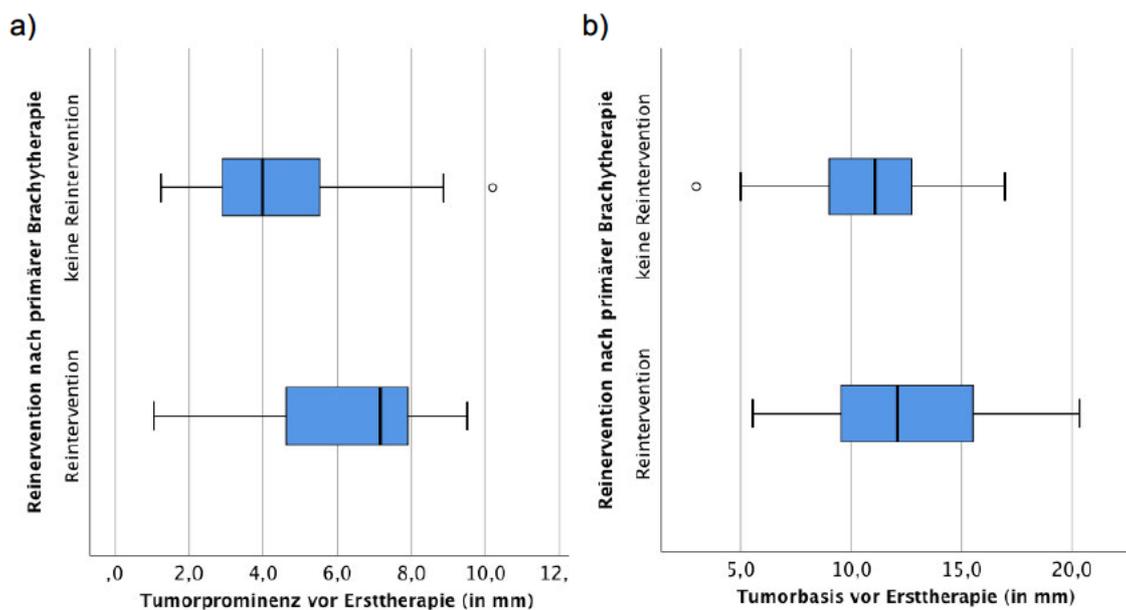
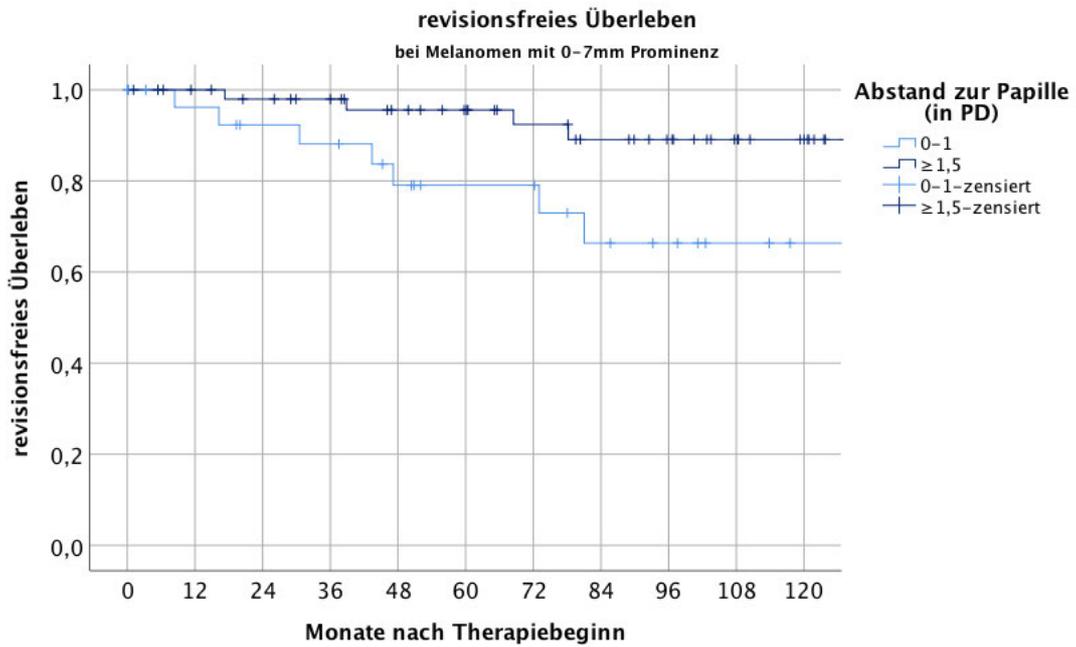


Abbildung 35 Vergleich der a) Tumorprominenz und b) Tumorbasis ohne und mit Reintervention nach primärer Brachytherapie. Mediane: a) Prominenz (ohne Reintervention) = 4,0 mm; Prominenz (mit Reintervention) = 7,2 mm; b) Basis (ohne Reintervention) = 11,1 mm; Basis (mit Reintervention) = 12,1 mm.

³⁶ T-Test

a)



b)

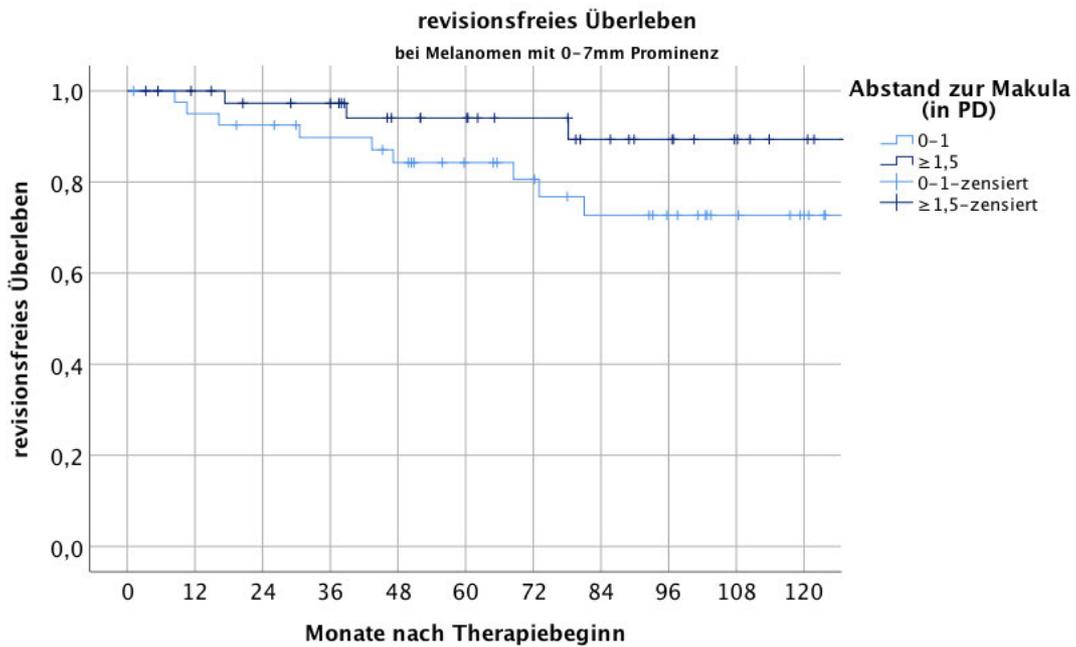


Abbildung 36 revisionsfreies Überleben bei kleinen Melanomen < 7 mm Prominenz in Abhängigkeit vom Abstand zu a) Papille und b) Makula

3.7.2 Reintervention nach Enukleation

Insgesamt wurde bei 72 Patienten das Auge per Enukleation entfernt. Die durchgeführten Enukleationen waren in 73,6 % die Primärtherapie. In 26,4 % der Fälle wurde vorher eine Brachytherapie durchgeführt. Nach einer Enukleation waren keine erneuten Interventionen aufgrund des malignen Melanoms nötig. Nach einer Enukleation wurde in keinem Fall ein Tumorwachstum in der Augenhöhle entdeckt, so dass die lokale Tumorkontrolle nach Enukleation bei 100 % liegt. Komplikationen der Enukleation wurden im Kapitel 3.6.4, S. 53, besprochen.

3.8 Dermatologische Nachsorge

Die Patienten waren im Mittel über einen Zeitraum von $51,5 \pm 45,3$ Monaten nach Therapiebeginn in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg in dermatologischer Nachsorge (Median: 45,8 Monate). Dort wurden die Patienten nach einem aderhautspezifischen Nachkontrollschema auf Metastasen untersucht (systemische Nachsorge mit klinischer Untersuchung, Sonographie des Abdomens sowie Röntgen-Thorax-Aufnahme).

3.8.1 Metastasierung der posterioren Uveamelanome

Bei den Routine-Staginguntersuchungen nach Erstdiagnose des Uveamelanoms wurde bei einem Patienten eine Fernmetastase vor Beginn der Therapie festgestellt. Die Metastase lag in der Leber und wurde am Tag vor der Enukleation diagnostiziert. Bei allen anderen Patienten waren die Staginguntersuchungen vor Beginn der Primärtherapie im Hinblick auf Metastasen unauffällig.

Bei insgesamt 39 Patienten wurden im Laufe der Nachkontrollen Fernmetastasen entdeckt. Bei 45 % (18 Patienten) der Patienten lag die Filiarisierung nur an einem Organ vor, bei 40 % (16) an zwei Organen und bei 15 % (6) Patienten hatte der Tumor multiple gestreut. Bei allen Fernmetastasen war die Leber betroffen. Die Lunge wurde zwölfmal von Metastasen besiedelt und das Abdomen achtmal. Weitere Lokalisationen waren Knochen, Weichteile, Haut, Gehirn und Lymphknoten (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20 Lokalisation der Metastasen
(Mehrfachnennungen möglich)

Organe mit Filiarisierung	Häufigkeit der Filiarisierung	Prozentualer Befall der Organe
Leber	40	100,0
Lunge	12	30,0
Abdomen, davon	8	20,0
Pankreas	4	10,0
Milz	2	5,0
Magen	2	5,0
Knochen	3	7,5
Weichteile	3	7,5
Haut	2	5,0
Gehirn	1	2,5
Lymphknoten	3	7,5

Anhand der in dieser Studie erhobenen Daten wurden mittels Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier die geschätzten Metastasierungsraten ein, zwei, drei, fünf und zehn Jahre nach Therapiebeginn ermittelt. Dabei lag die Metastasierungsrate nach fünf Jahren bei etwa 20 %, nach zehn Jahren bei geschätzten 34 % (vgl. Abbildung 37). Tabelle 21 gibt einen Überblick über die Metastasierungsraten zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

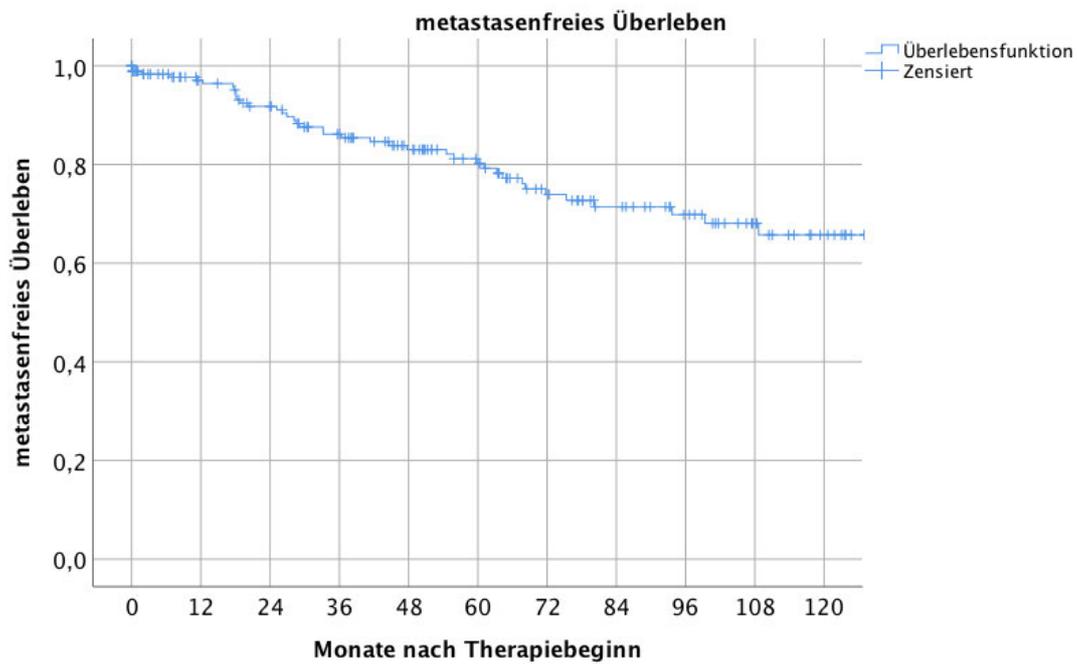


Abbildung 37 metastasenfreies Überleben
Nach Therapiebeginn (erste Brachytherapie/Enukleation)

Tabelle 21 Geschätzte Metastasierungsrate nach Kaplan-Meier
Ein, zwei, drei, fünf und zehn Jahre nach Primärtherapie. N = Anzahl der Patienten unter Risiko zu Beginn der Schätzung

Analysierte Untergruppe	n	Metastasen, geschätzt (%)				
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
PUM	182	3	8	14	20	34
ZKMM	18	6	12	12	27	27
AHMM	164	3	8	14	19	35
T1	43	2	2	2	9	16
T2	69	0	7	9	11	29
T3	54	6	13	26	35	54
T4	16	7	16	32	41	n.a.
I	33	0	0	0	8	17
II	120	2	7	12	15	34
III	28	8	22	36	50	60
IV	1	per definitionem schon bei Diagnosestellung metastasiert				

Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier zeigen statistisch signifikante Unterschiede im Auftreten von Metastasen in Abhängigkeit des anatomischen Tumorstadiums, der Tumorprominenz, der Primärtherapie, der Tumorbasis und der T-Klassifikation (für alle $P < 0,05$; vgl. Tabelle 22 und Abbildung 38).³⁷

Das relative Risiko für eine Metastasierung war in den Tumorstadien II, III und IV im Vergleich zum Stadium I um das 1,6-, 3,5- und 8,3-fache erhöht. Pro aufsteigender T-Klassifikation stieg das Metastasierungsrisiko um das 1 - 1,5-fache. Eine Tumorprominenz > 7 mm erhöhte das relative Risiko für Metastasen um das 2,4-fache, eine Tumorbasis > 16 mm um das 1,9-fache. Im Falle einer Enukleation wurde der histologische Zelltyp bestimmt (vgl. Kapitel 3.5, S. 40).

Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Metastasen und dem Tumorzelltyp ($P = 0,786$).³⁷ Eine histologisch bestätigte Tumordinfiltration in die Sklera ging mit einer erhöhten Metastasierungsrate im Gegensatz zur intakten Sklera einher (60 bzw. 73 % verglichen mit je 35 % nach fünf bzw. zehn Jahren; nicht signifikant mit $P = 0,320$).³⁷

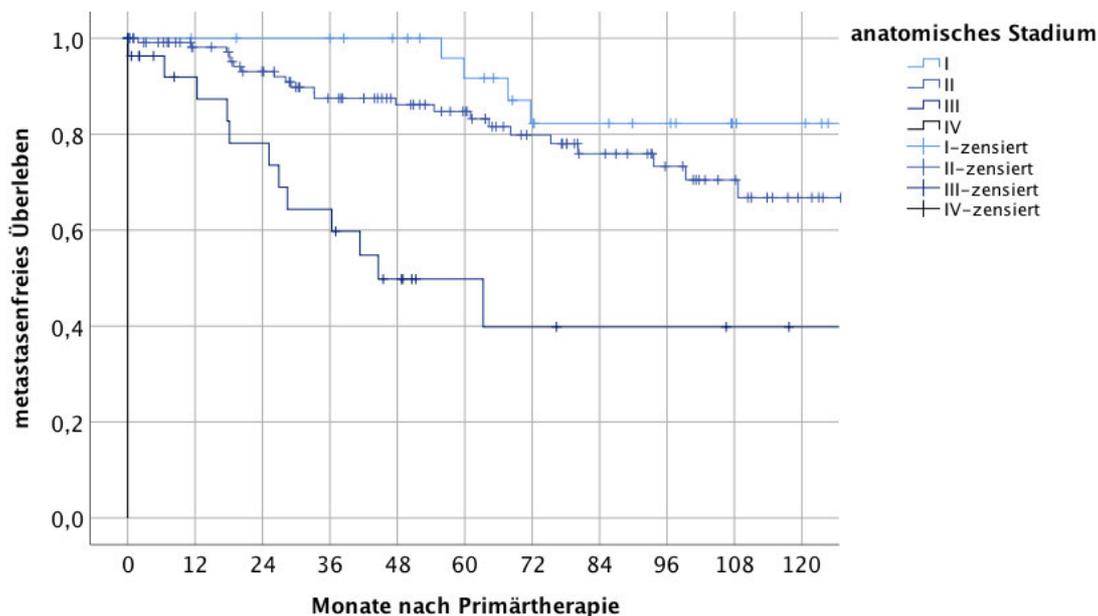
³⁷ Log Rank (Mantel-Cox) mit Korrektur nach Bonferroni-Holm

Tabelle 22 Prädiktive Faktoren für metastasenfrees Überleben
 Test auf Gleichheit der metastasenfrien Überlebensverteilung der einzelnen Untergruppen nach Log Rank (Mantel Cox).

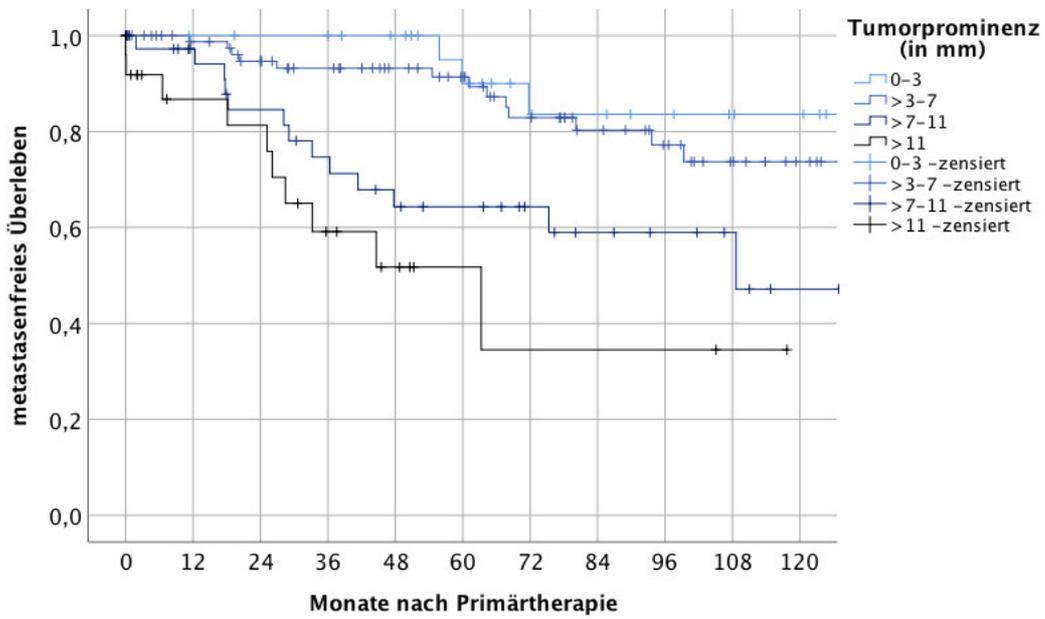
Metastasenfrees Überleben in Abhängigkeit von:	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade (df)	P-Wert
Anatomisches Tumorstadium *	200,686	3	< 0,001
Tumorprominenz *	25,776	3	< 0,001
Primärtherapie *	22,217	1	< 0,001
T-Klassifikation *	18,912	3	< 0,001
Tumorbasis*	11,646	1	0,001
Orange Pigment	2,639	1	0,104
ZK-Beteiligung	2,327	1	0,127
Alter	9,359	6	0,154
Pigmentation	1,113	1	0,291
Abstand zur Papille	2,745	3	0,433
Abstand zur Fovea	1,888	3	0,596
Wachstumsform (KK)	0,136	1	0,712

(* statistisch signifikant mit post-hoc Korrektur nach Bonferroni-Holm)

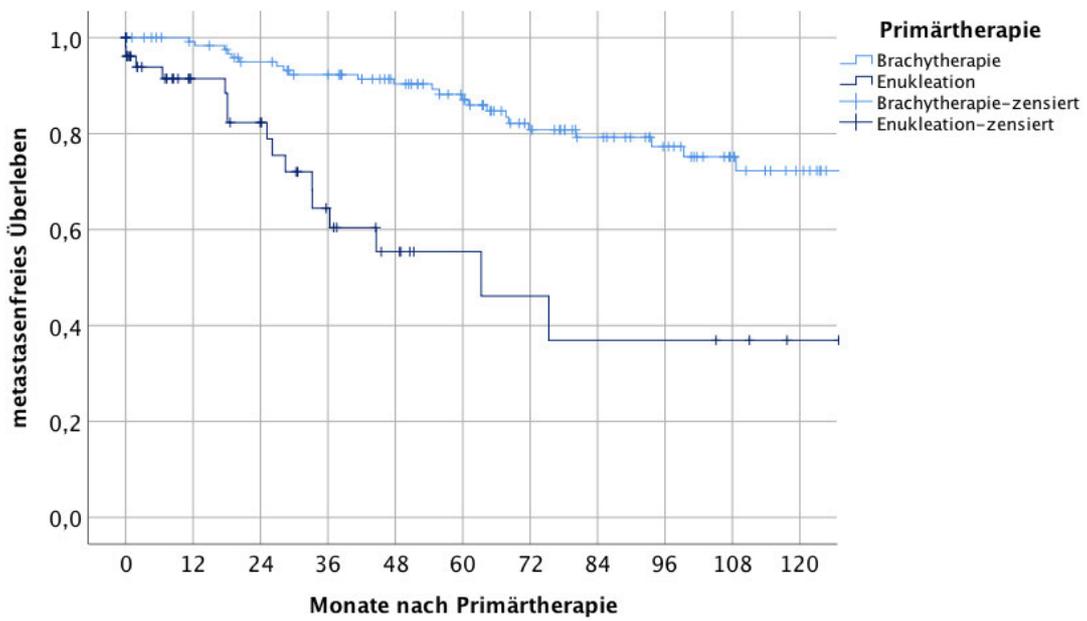
a)



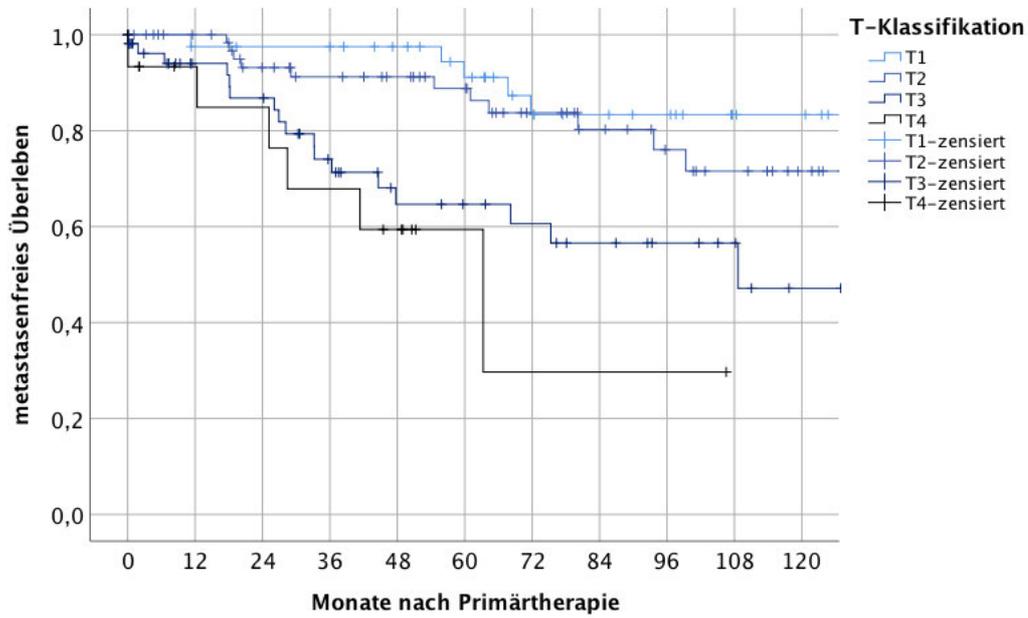
b)



c)



d)



e)

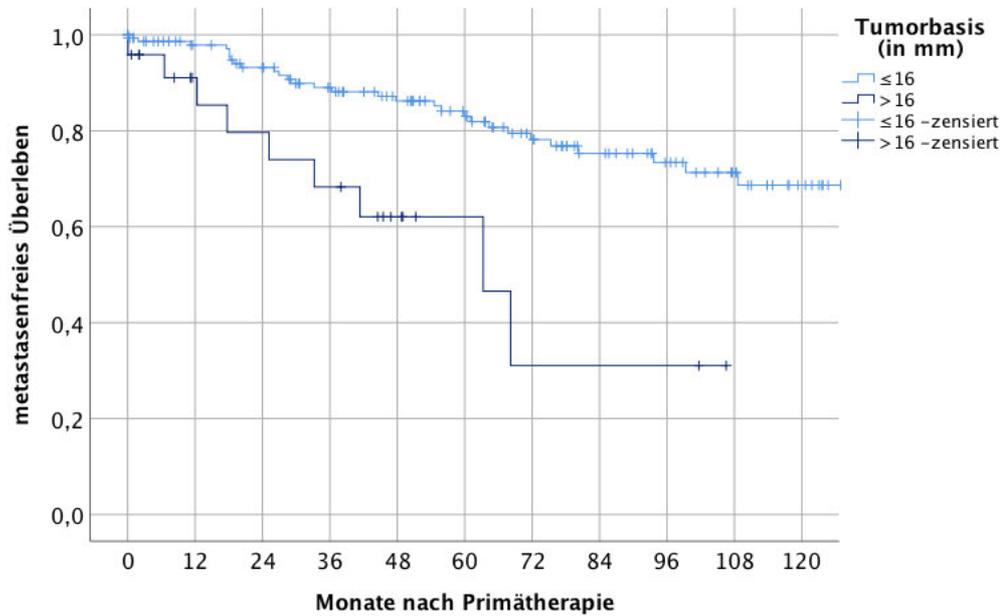


Abbildung 38 Metastasenfreies Überleben (nach Therapiebeginn) in Abhängigkeit von a) anatomischen Tumorstadium b) Tumorprominenz c) Primärtherapie d) T-Klassifikation e) Tumorbasis

3.9 Überleben

Zum Ende der Datenerhebung (Juni 2018) waren 34 Patienten verstorben, davon 24 Patienten (bestätigt oder vermutet)³⁸ aufgrund des metastasierten Uveamelanoms.

Das geschätzte kumulative Überleben – basierend auf bestätigtem oder vermutetem tumorbedingtem Überleben („tumor-related survival“, TRS) – lag nach 5 und 10 Jahren bei 86 bzw. 68 %, das Gesamtüberleben (alle Todesursachen, „overall survival“ OAS) bei 82 bzw. 62 % (vergleiche Abbildung 39).³⁹ Weitere Überlebensraten nach Primärtherapie finden sich in Tabelle 23.

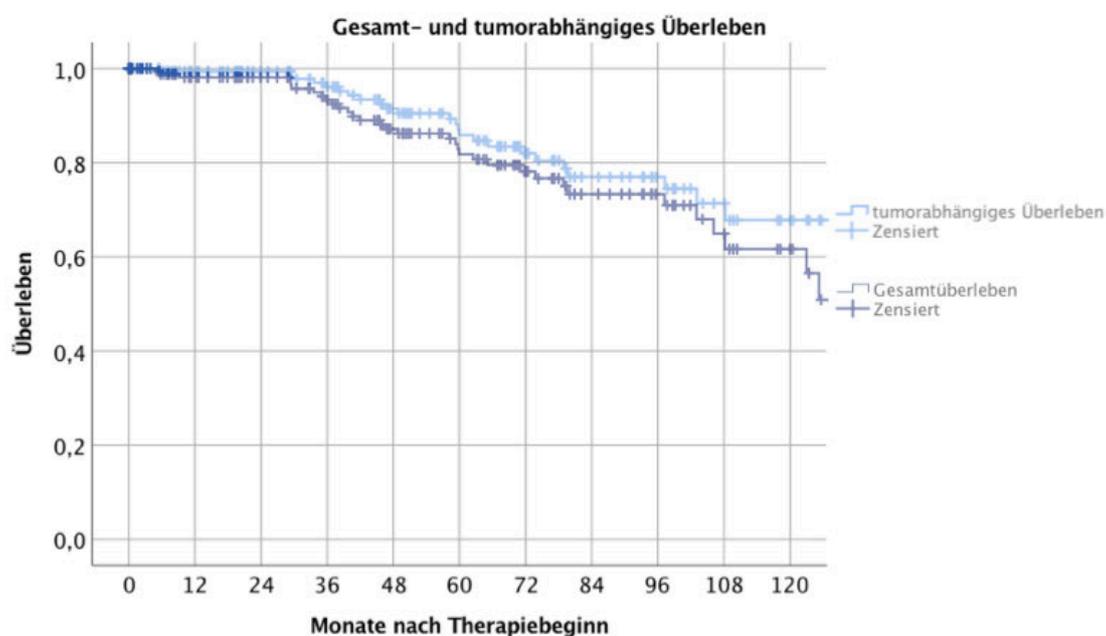


Abbildung 39 Gesamt- und tumorabhängiges Überleben

³⁸ alle Patienten mit vorher diagnostizierten Metastasen ohne andere eindeutige Todesursache

³⁹ Kaplan-Meier-Verfahren

Tabelle 23 Überlebensraten nach Kaplan-Meier aller PUM sowie aufgeteilt nach anatomischem Stadium und nach Primärtherapie (BT/Enukleation); ein, zwei, drei, fünf und zehn Jahren nach Primärtherapie. OAS (overall survival) = Gesamtüberleben. TRS (tumor-related survival) = melanomspezifisches Überleben. Angaben in %.

		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Alle PUM	OAS	98	98	93	82	62
	TRS	99	99	96	86	68
Stadium I	OAS	100	100	100	96	88
	TRS	100	100	100	96	88
Stadium II	OAS	99	99	94	82	59
	TRS	100	100	96	86	65
Stadium III	OAS	92	92	81	61	41
	TRS	96	96	90	74	49
BT	OAS	100	100	96	86	69
	TRS	100	100	98	89	75
Enu	OAS	93	93	85	67	37
	TRS	97	97	89	75	42

Das Überleben war signifikant vom (Nicht-)Aufreten von Metastasen abhängig ($P < 0,001$) (Abbildung 40).⁴⁰ Dabei lagen zwischen Tod und der Erstdiagnose von Metastasen im Mittel $11,7 \pm 9,2$ Monate (1,5-34,3 Monate). Ebenfalls sieht man die deutliche Korrelation zum anatomischen Tumorstadium (Abbildung 41). Die 5-Jahresgesamtüberlebensrate lag bei Stadium I bei 96 %, bei Stadium II bei 82 % und bei Stadium III bei 61 %. Untersucht man nur die tumorbedingten Todesfälle, liegt das Überleben nach fünf Jahren in den Stadien I bis III bei 96, 86 und 74 %.⁴¹

⁴⁰ Log Rank (Mantel Cox)

⁴¹ Kaplan-Meier-Verfahren

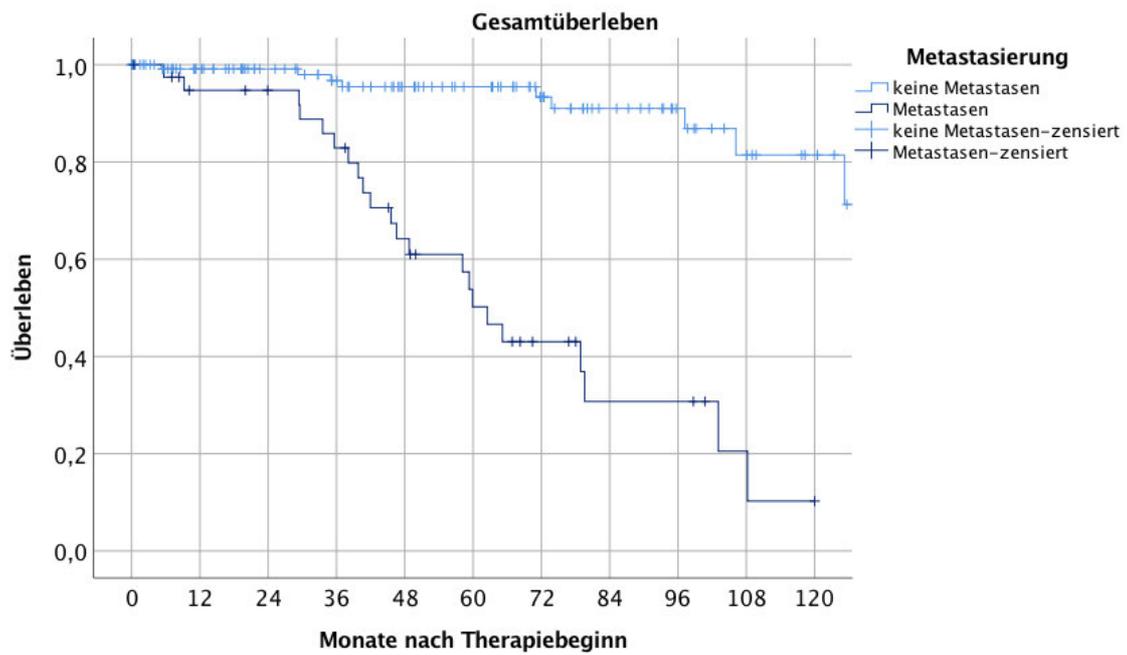


Abbildung 40 Gesamtüberleben nach Therapiebeginn in Abhängigkeit von der Metastasierung des Uveamelanoms

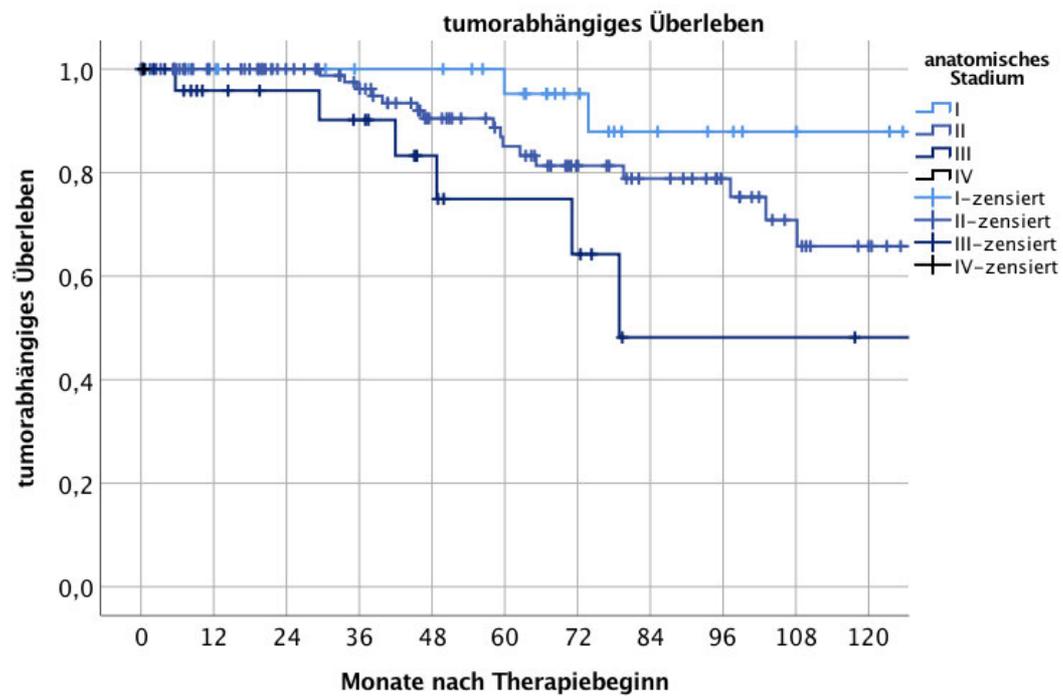


Abbildung 41 tumorabhängiges Überleben In Abhängigkeit des anatomischen Tumorstadiums

3.10 Subgruppenanalyse – Brachytherapie vs. ENUKLEATION bei großen Melanomen (Prominenz > 7 und < 10 mm)

Während kleine bis mittelgroße Melanome (< 7 mm Prominenz) überwiegend brachytherapeutisch bestrahlt wurden, wurden sehr prominente Melanome (≥ 10 mm) fast ausschließlich mittels ENUKLEATION entfernt (vgl. Kapitel 3.4.5, S. 36). Nur zwei Melanome über 10 mm Prominenz (10,2 und 10,8 mm) wurden primär mit Brachytherapie behandelt. Bei großen Melanomen mit einer Prominenz > 7 mm und < 10 mm wurden beide oben genannten Verfahren angewandt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Therapieverfahren in einer Subgruppenanalyse (Melanome mit einer Prominenz > 7 mm und < 10 mm) untersucht und verglichen.

Insgesamt 31 Patienten (alle Patienten mit einer Tumorprominenz > 7 und < 10 mm) wurden in die Subgruppenanalyse eingeschlossen. Einen Überblick über die Basismerkmale bei Erstdiagnose gibt Tabelle 27, Seite 84.

3.10.1 Vor Therapiebeginn

20 Melanome wurden primär bestrahlt (65 %) und elf enukleiert (35 %). Die mediane Bestrahlungsdosis auf den Tumorapex lag bei 71 Gy. 19 der 20 bestrahlten Melanome wurden zusätzlich mit TTT behandelt.

Die mittleren Tumorprominenzen zwischen den mit Brachytherapie und ENUKLEATION behandelten Melanomen unterschieden sich mit 8,1 mm (BT) und 8,8 mm (ENUKLEATION) statistisch knapp signifikant ($P = 0,042$), während die mittlere Tumorbasis zwischen den beiden Untergruppen vergleichbar groß war ($P = 0,259$; vgl. Abbildung 42).⁴² Die Verteilung der Tumorprominenzen in den beiden Therapiegruppen zeigt Abbildung 43.

⁴² Man-Whitney-U

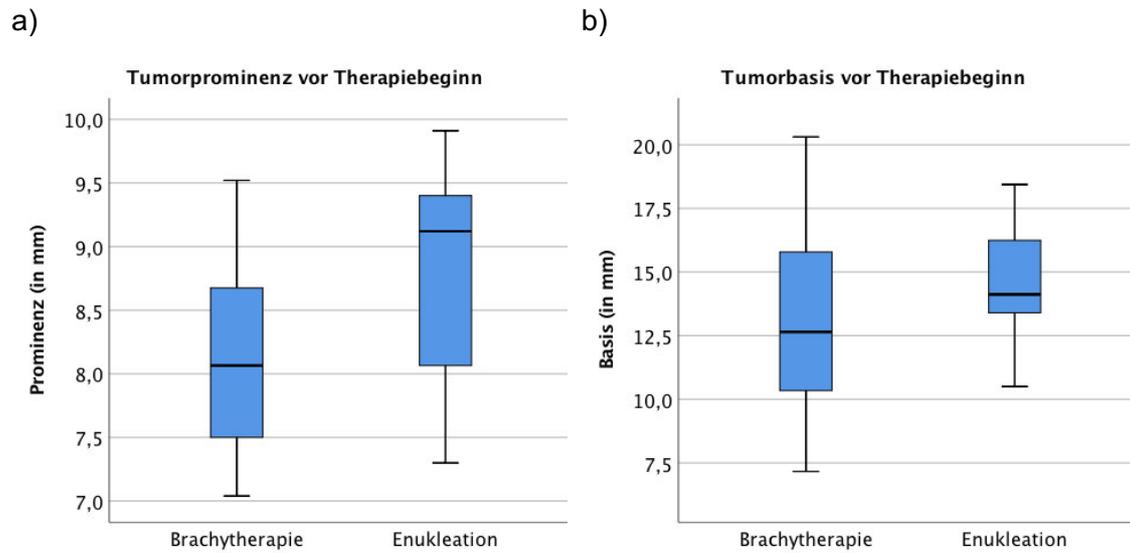


Abbildung 42 Melanomgröße vor Primärtherapie
 a) Tumorprominenz, Mediane: Tumorprominenz(BT) = 8,1 mm, Tumorprominenz(Enu) = 9,1 mm. b) Tumorbasis, Mediane: Tumorbasis(BT) = 12,6 mm, Tumorbasis(Enu) = 14,1 mm.

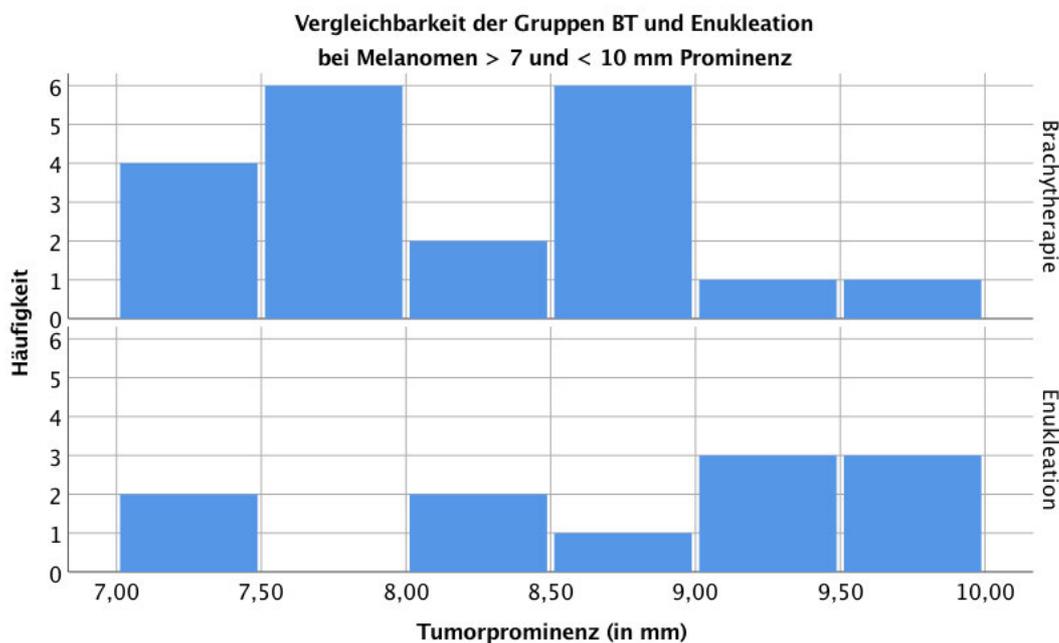


Abbildung 43 Tumorprominenzen bei Brachytherapie und Enukleation bei großen Melanomen

Die Sehschärfe vor Enukleation und Brachytherapie war nicht signifikant verschieden (P = 0,526; vgl. Abbildung 44 und Abbildung 45).⁴³

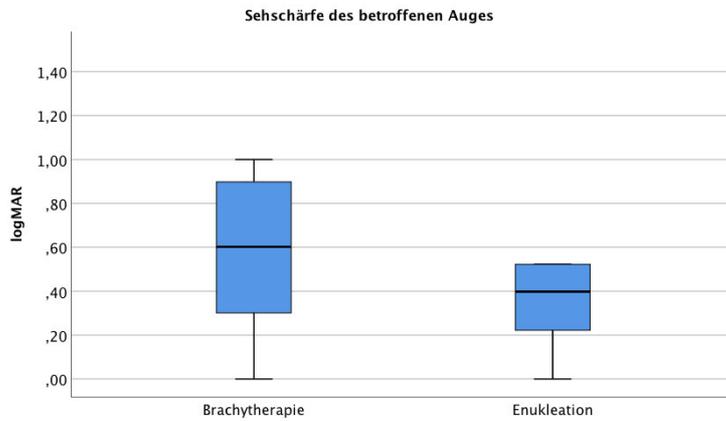


Abbildung 44 Sehschärfe (in logMAR) des betroffenen Auges vor Brachytherapie und Enukleation (Mediane: logMAR(BT) = 0,60, logMAR(Enu) = 0,40).

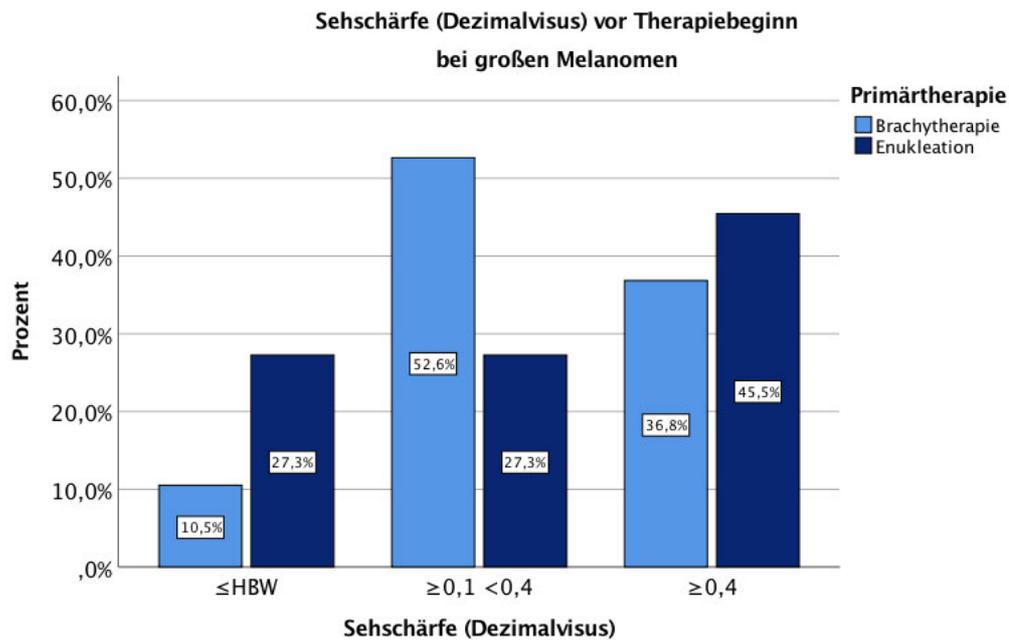


Abbildung 45 Sehschärfe bei großen Melanomen, klassiert (in Dezimalvisus) vor Brachytherapie bzw. Enukleation. HBW = Handbewegung (entspricht einem Dezimalvisus von 0,005). Keiner der Patienten hatte einen Dezimalvisus zwischen HBW und 0,1.

⁴³ Man-Whitney-U

3.10.2 Therapieerfolg

Durch Brachytherapie konnte die Tumorprominenz der großen Melanome signifikant verkleinert werden ($P < 0,001$), dies verdeutlichen auch die Abbildung 46 und Abbildung 47.⁴⁴ Eine Halbierung der Tumorprominenz war im Durchschnitt nach etwas über einem Jahr erreicht.

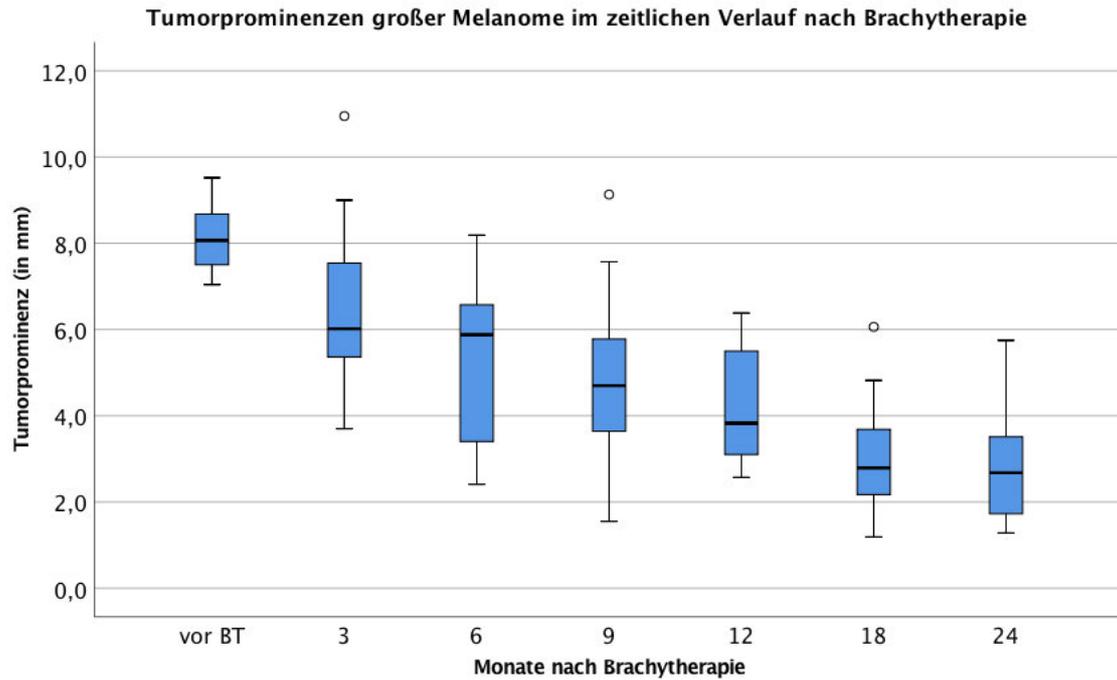


Abbildung 46 Tumorprominenzen (P) im zeitlichen Verlauf vor und nach Brachytherapie von großen Melanomen. Mediane: P(vor BT) = 8,1 mm, P(3) = 6,0 mm, P(6) = 5,9 mm, P(9) = 4,7 mm, P(12) = 3,8 mm, P(18) = 2,8 mm, P(24) = 2,7 mm.

⁴⁴ Friedman-Test

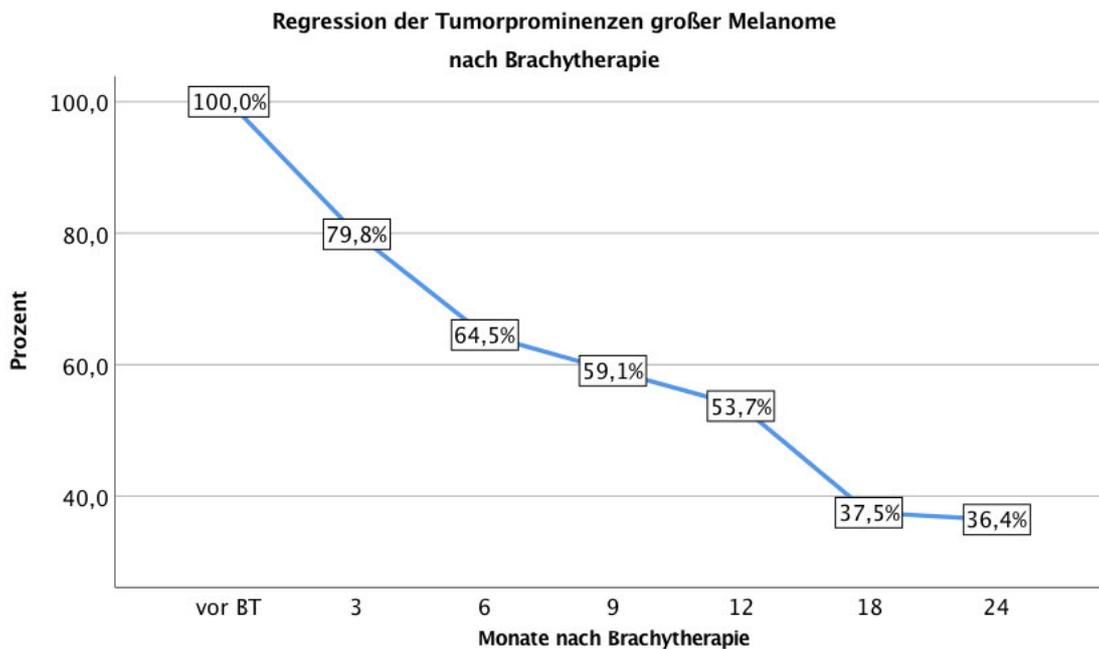


Abbildung 47 Regression der Tumorprominenz bei großen Melanomen im zeitlichen Verlauf im Verhältnis zu der Tumorprominenz vor Brachytherapie (Mittelwerte)

Nach Brachytherapie der großen Melanome zeigte sich eine Verschlechterung der Sehkraft des bestrahlten Auges, ohne statistisch signifikant zu sein ($P = 0,353$).⁴⁵ Vor Behandlungsbeginn lag die mediane Sehschärfe bei 0,70 (logMAR; entspricht einem Dezimalvisus von 0,20), zwölf und 24 Monate nach Brachytherapie bei 1,00 und 1,30 (logMAR; Dezimalvisus von 0,1 und 0,05). Vor Brachytherapie hatten 36,8 % der Patienten am betroffenen Auge einen Dezimalvisus $\geq 0,4$ (Abbildung 45). Bis 24 Monate nach Brachytherapie sahen 11,8 % mit dem bestrahlten Auge mit einem Dezimalvisus $\geq 0,4$; 58,8 % einen Dezimalvisus $\geq 0,1$ und bei 23,5 % war das zuvor bestrahlte Auge bei fehlendem Therapieansprechen enukleiert worden (vgl. Abbildung 48). Nach Brachytherapie großer Melanome > 7 mm traten unter anderem die in Tabelle 15 (S. 51) genannten Komplikationen auf: RAPD (40,9 %), intraokulare Blutungen (54,5 %), Strahlenretinopathie (31,8 %), Makulaödem (31,8 %) und Optikusatrophie (4,5 %).

⁴⁵ Friedman-Test

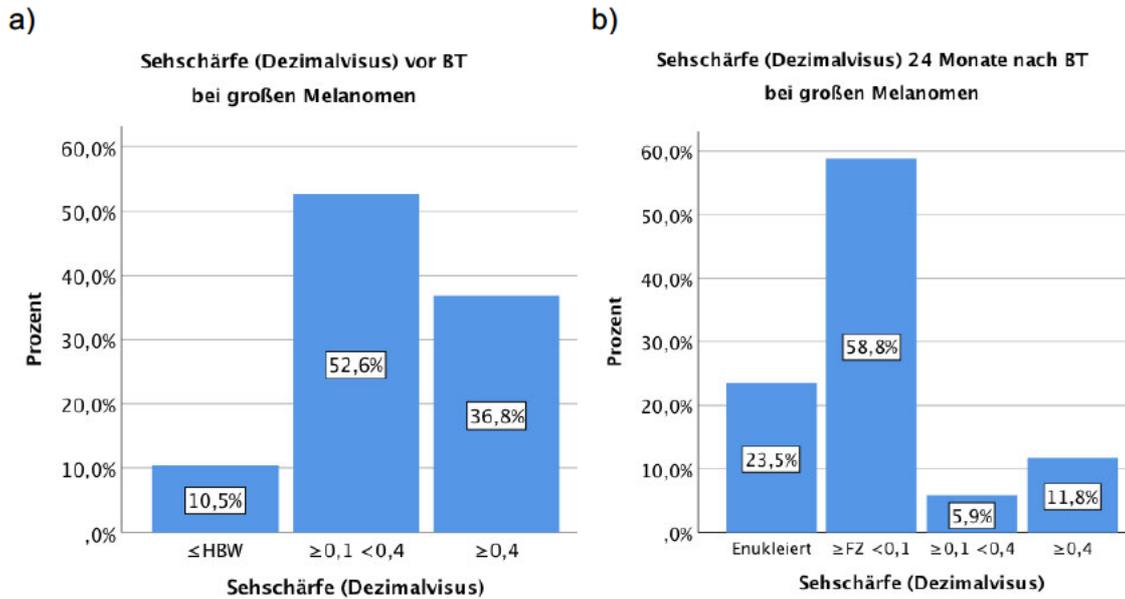


Abbildung 48 Sehschärfe bei großen Melanomen
a) vor BT sowie b) 24 Monate nach BT;
klassiert (in Dezimalvisus). HBW = Handbewegung (entspricht einem Dezimalvisus von 0,005). FZ = Fingerzählen (entspricht einem Dezimalvisus von 0,014). Vor BT hatte keiner der Patienten einen Visus zwischen 0,005 und 0,1.

Trotz Abnahme der Tumorprominenz mussten innerhalb von fünf Jahren nach primärer Brachytherapie Kaplan-Meier-Schätzer zufolge 62 % der Melanome bei fehlendem Therapieansprechen/Rezidiven erneut behandelt werden, die Enukleationsrate lag bei knapp 37 % (vgl. Tabelle 24 und Abbildung 49). Damit zeigt sich bei den großen Melanomen (Prominenz > 7 bzw. < 10 mm), die primär mit Brachytherapie behandelte wurden, eine signifikant reduzierte Erfolgsquote einhergehend mit einer erhöhten Rate an Revisionen im Vergleich zu kleineren Melanomen (vgl. auch Tabelle 17, S. 58). Nach primärer Enukleation wurden keine tumorbedingten Revisionen durchgeführt. Es blieben acht der elf Patienten (72,7 %) ohne lokale Komplikationen. Zweimal kam es zu einer Bindehautdehiscenz. Ein Patient klagte über nicht weiter differenzierte Beschwerden („sonstige“).

Tabelle 24 Revisionen nach Brachytherapie bei großen Melanomen, unterteilt in revisionsfreies Überleben und Bulbuserhalt.

	1 J	2 J	3 J	5 J	10 J
Revisionsfreies Überleben	0,65 ± 0,11	0,55 ± 0,11	0,50 ± 0,11	0,38 ± 0,11	0,18 ± 0,11
Bulbuserhalt	0,85 ± 0,08	0,80 ± 0,09	0,80 ± 0,09	0,63 ± 0,11	0,54 ± 0,13

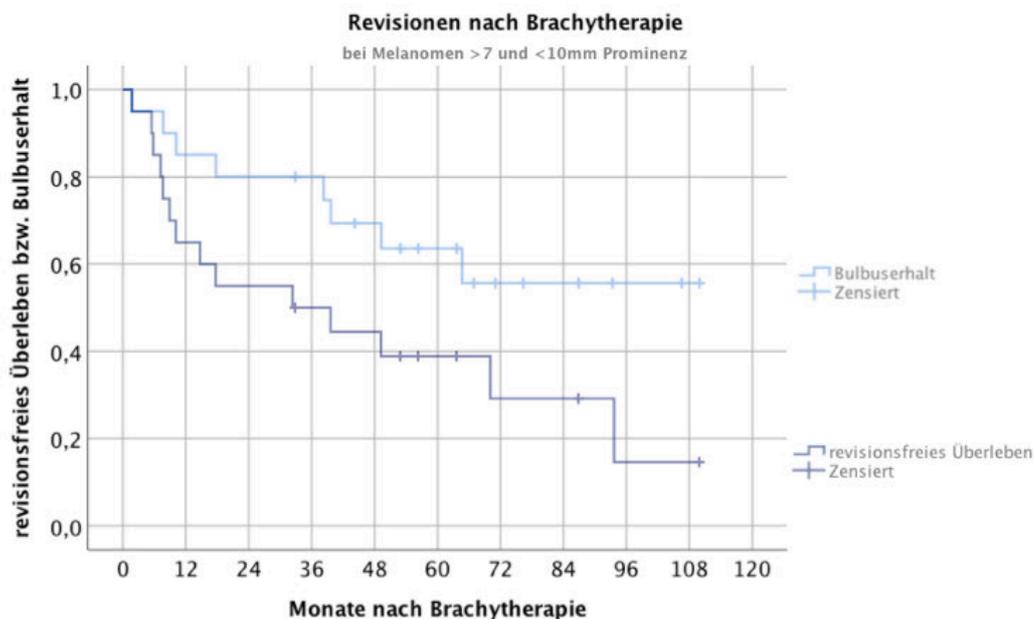


Abbildung 49 Revisionen nach Brachytherapie bei großen Melanomen, unterteilt in revisionsfreies Überleben und Bulbuserhalt.

3.10.3 Metastasierung

Nach fünf Jahren lag die Metastasierungsrate bei großen Melanomen (berechnet mit dem Kaplan-Meier-Schätzer) bei 36 % und hielt sich über neun Jahre konstant. Die Erstdiagnose der Filiae lag zwischen 1,8 Monate bis 9 Jahre nach Therapiebeginn. Große Melanome (Prominenz > 7 mm), die primär mit Brachytherapie behandelt wurden, zeigten eine signifikant reduzierte Erfolgsquote einhergehend mit einer erhöhten Rate an Revisionen. Es stellt sich die Frage, ob ein Rezidiv die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung erhöht und somit bei einer signifikanten Reinterventionsquote bei prominenten Melanomen zwischen 7 - 10 mm eine andere Primärtherapie (Protonenbestrahlung oder ENUKLEATION) durchgeführt werden sollte. Kaplan-Meier-Schätzungen nach zeigten die primär mit Brachytherapie behandelte prominente Melanome jedoch keine signifikant

erhöhte Metastasierungsrate im Vergleich zu den primär enukleierten Melanomen der gleichen Prominenz (P = 0,384; vgl. Tabelle 25 und Abbildung 50).⁴⁶

Tabelle 25 geschätzte Metastasierungsrate (in Prozent) bei großen Melanomen⁴⁷

Jahr	Alle Therapien	BT	Enukleation
1	4	0	12
2	15	15	12
3	28	26	31
4	36	31	59
5	36	31	59
6	36	31	-
7	36	31	-
8	36	31	-
9	36	31	-
10	79	77	-

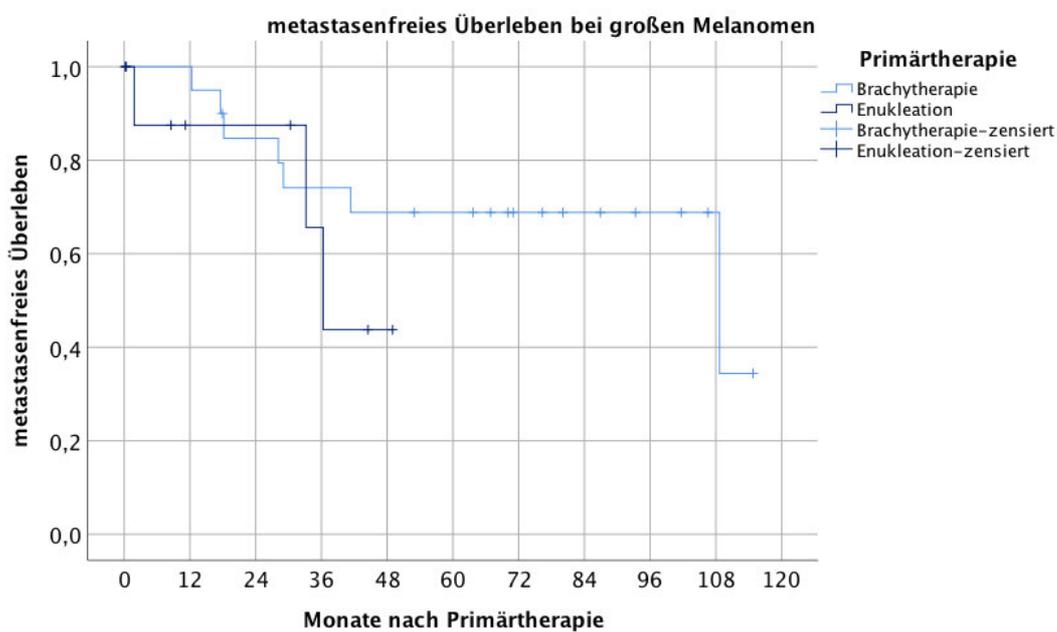


Abbildung 50 metastasenfreies Überleben nach Primärtherapie bei großen Melanomen.

⁴⁶ Log Rank (Mantel Cox)

⁴⁷ Kaplan-Meier

3.10.4 Überleben

Das Gesamtüberleben zehn Jahre nach Therapiebeginn lag bei 66 %. Bis auf einen Sterbefall waren alle Todesfälle beim Vorliegen von Metastasen wahrscheinlich melanomassoziiert. Beim Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den Therapieregimen Brachytherapie und primäre Enukleation waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu sehen ($P = 0,742$; vgl. Tabelle 26 und Abbildung 51).⁴⁸

Tabelle 26 Gesamtüberleben (in Prozent) bei großen Melanomen⁴⁹

Jahr	Alle Therapien	Brachytherapie	Enukleation
1	100	100	100
2	100	100	100
3	90	89	100
4	79	82	60
5	66	67	60
6	66	67	60
7	66	67	60
8	66	67	60
9	66	-	60
10	66	-	60

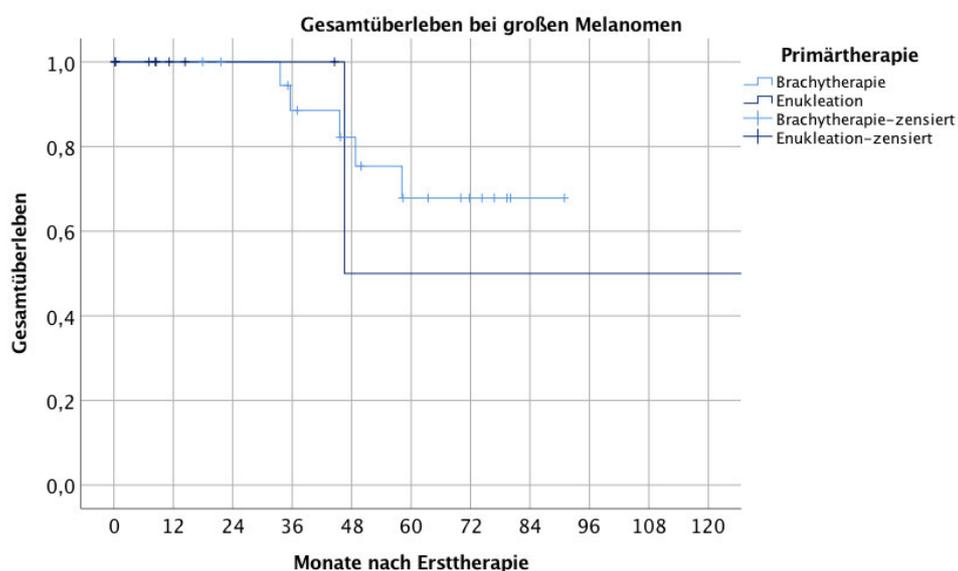


Abbildung 51 Überleben nach Primärtherapie bei großen Melanomen.

⁴⁸ Log Rank (Mantel-Cox)

⁴⁹ Geschätzt nach Kaplan-Meier

3.11 Irismelanom

Insgesamt wurden im eingeschlossenen Zeitraum vier Patienten mit Irismelanom behandelt (ID 52,81,152,154).

3.11.1 Epidemiologie

Alle Patienten mit Irismelanom sind weiblich und waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unter 50 Jahre alt. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei $42,9 \pm 2,6$ Jahren (Median 43,0 Jahre, gesamte– Bereich 39,8 - 46,0 Jahre). Drei Irismelanome waren am rechten Auge lokalisiert, eines am linken Auge.

3.11.2 Größe des Tumors

Vor Primärtherapie konnten zwei Irismelanome der Kategorie T1 (Begrenzung auf die Iris) und zwei Irismelanome der Kategorie T2 (Ausdehnung auf Ziliarkörper) nach der Klassifikation des AJCC (7. Edition) zugeordnet werden. Die Prominenz der T2-Tumore lag bei 2,40 und 2,45 mm, die Breite bei 4,70 und 3,55 mm.

3.11.3 Besonderheiten/Charakteristika des Tumors

Zwei Irismelanome waren dunkel pigmentiert (je ein T1- und ein T2-Tumor). Ein Melanom war vor der Primärtherapie stark vaskularisiert (T2).

3.11.4 Visus

Durch die Tumore lag vor Therapiebeginn keine Beeinträchtigung der Sehstärke vor. Die Sehschärfe des betroffenen Auges war entweder gleich gut oder besser als die des Partnerauges. Die Sehschärfe (logMAR) des betroffenen Auges betrug vor Therapie - $0,03 \pm 0,06$ (entspricht einem Dezimalvisus von 1,1). Das Partnerauge hatte im Durchschnitt eine Sehschärfe von $0 \pm 0,10$ (entspricht einem Dezimalvisus von 1).

3.11.5 Therapie

Eine invasive Therapie wurde 0,1 Monate, 1,5 Monate, 4,9 Monate und 79,2 Monate nach Erstdiagnose begonnen. Die beiden T1-Melanome wurden reseziert. Die T2-Melanome wurden mittels (neo)adjuvanter Brachytherapie und Resektion behandelt. Die Resektion wurde dabei einmal zusammen mit der Applikator-Aufnahme und einmal mit der Applikator-Entfernung durchgeführt. Die Brachytherapie-Dauer lag bei 48 bzw. 24 Stunden. Ein T2-Tumor wurde zusätzlich einmalig mittels TTT behandelt. Die TTT wurde dabei 2,3 Jahre nach der Erstdiagnose und 4,3 Jahre vor der Brachytherapie durchgeführt.

3.11.6 Histologie

Bei allen Tumoren war ein histologischer Bericht für die Auswertung verfügbar. Die T1-Tumore waren epitheloid- und spindelzellig, ein T2-Tumor spindelzellig und der andere zeigte pleomorphe Zellkerne.

3.11.7 Augenärztliche Nachkontrollen

Ophthalmologische Nachkontrollen wurden für einen Zeitraum von durchschnittlich $90,1 \pm 44,5$ Monaten (7,5 Jahre) wahrgenommen (Median 105,0 Monate, gesamter Bereich 25,0 - 125,5 Monate). In diesem Zeitraum konnte bei keiner der Patientinnen ein Anhalt für ein Rezidiv entdeckt werden. Ein durch Ru^{106} bestrahltes Auge konnte über den Zeitraum von zwei Jahren seine Sehschärfe von 1,25 (Dezimalvisus) erhalten. Der Dezimalvisus des anderen bestrahlten Auges war nach zwei Jahren auf 0,03 reduziert. Die Augen mit lokal reseziertem Irismelanom konnten ihre Sehstärke über den Nachkontrollzeitraum erhalten.

3.11.8 Dermatologische Nachsorge/Metastasierung

Die dermatologische Nachsorge wurde im Durchschnitt über einen Zeitraum von $63,7 \pm 47,2$ Monaten (5,3 Jahre) durchgeführt (Median 51,1 Monate, gesamter Bereich 24,1 - 115,9 Monate). In diesem Zeitraum wurde bei keiner der Patientinnen Fernmetastasen entdeckt. Zum Ende der Datenerhebung (Juni 2018) waren alle Patientinnen am Leben.

3.12 Basismerkmale der Uveamelanome bei Diagnosestellung

Tabelle 27 Basismerkmale der PUM vor Therapiebeginn

	PUM	AHMM	ZKMM	BT	Enu	BT	Enu
						≥7 <10 mm	≥7 <10 mm
Anzahl	182	164	18	129	53	20	11
Geschlecht, % (n)							
m	50,5 (92)	51,2 (84)	44,4 (8)	48,1 (62)	56,6 (30)	60,0 (12)	54,5 (6)
w	49,5 (90)	48,8 (80)	55,6 (10)	51,9 (67)	43,3 (23)	40,0 (8)	45,5 (5)
Seite, % (n)							
rechts	44,5 (81)	44,5 (73)	44,4 (8)	39,5 (51)	56,6 (30)	40,0 (8)	54,5 (6)
links	55,5 (101)	55,5 (91)	55,6 (10)	60,5 (78)	43,4 (23)	60,0 (12)	45,5 (5)
Alter bei ED (Jahre)							
MW	64,7	64,5	66,4	63,8	66,6	64,7	65,1
± SD	± 12,7	± 13,0	± 10,1	± 12,5	± 13,1	± 13,1	± 9,2
Median	67,1	67,0	68,4	65,0	69,7	69,0	68,5
Bereich	18,4 - 89,9	18,4 - 89,9	49,5 - 85,6	28,5 - 87,7	18,4 - 89,9	38,0 - 86,2	47,3 - 78,6
Abstand zur Papille (in PD)							
MW	2,0	2,0	4,0	2,2	0,9	2,6	1,4
± SD	± 1,7	± 1,7	± 1,4	± 1,7	± 1,1	± 1,7	± 0,8
Median	2,0	2,0	4,0	2,0	0	2,8	1,75
Bereich	0 - 7,5	0 - 7,5	3,0 - 5,0	0 - 7,5	0 - 4,0	0 - 7,5	0 - 2,0
Abstand zur Fovea (in PD)							
MW	1,6	1,5	4,8	1,9	0,2	2,1	0,33
± SD	± 1,8	± 1,7	± 0,4	± 1,8	± 0,3	± 1,6	± 0,4
Median	1,0	1,0	4,8	1,5	0	2,0	0,3
Bereich	0 - 8,5	0 - 8,5	4,5 - 5,0	0 - 8,5	0 - 1,0	0 - 5,0	0 - 1,0

	PUM	AHMM	ZKMM	BT	Enu	BT ≥ 7 < 10 mm	Enu ≥ 7 < 10 mm
Anzahl	182	164	18	129	53	20	11
Visus (logMAR)							
MW ± SD	0,72 ± 0,86	0,75 ± 0,88	0,44 ± 0,63	0,44 ± 0,55	1,43 ± 1,10	0,72 ± 0,63	0,54 ± 0,68
Median	0,40	0,40	0,20	0,30	1,00	0,60	0,40
Bereich	-0,10 - 3,00	-0,10 - 3,00	-0,10 - 1,00	-0,10 - 2,30	0 - 3,00	0 - 2,3	0 - 2,3
Visus (Dezimal)							
MW*	0,19	0,18	0,36	0,36	0,04	0,19	0,29
Median	0,40	0,40	1,0	0,5	0,1	0,25	0,3
Bereich	0 - 1,25	0 - 1,25	0,01 - 1,25	0,1 - 1,25	0 - 1,0	0,01 - 1,0	0 - 1,0
Tumorcharakteristika, % (n)							
Orange Pigment	18,1 (33)	20,1 (33)	0 (0)	22,5 (29)	7,5 (4)	10,0 (2)	9,1 (1)
Amela- notisch	9,3 (17)	9,8 (16)	5,6 (1)	10,1 (13)	7,5 (4)	10,0 (2)	0 (0)
Kragen- knopf- Konf.	18,5 (34)	19,5 (32)	11,1 (2)	14,7 (19)	28,3 (15)	40,0 (8)	27,3 (3)
Vaskularisation, % (n)							
leicht	28,6 (52)	29,9 (49)	16,7 (3)	23,3 (30)	41,5 (22)	25,0 (5)	36,4 (4)
stark	25,9 (47)	25,0 (41)	33,3 (6)	24,8 (32)	28,3 (15)	50,0 (10)	36,4 (4)

* Rückrechnung aus dem Median des logMAR-Wertes

	PUM	AHMM	ZKMM	BT	Enu	BT	Enu
						≥ 7 < 10 mm	≥ 7 < 10 mm
Anzahl	182	164	18	129	53	20	11
Ablatio retinae, % (n)							
Peri-läsional	51,1 (93)	53,0 (87)	33,3 (6)	48,8 (63)	56,6 (30)	50,0 (10)	81,8 (9)
≥ ½ der Netzhaut	10,4 (19)	11,6 (19)	0 (0)	3,9 (5)	26,4 (14)	15,0 (3)	9,1 (1)
RAPD	18,1 (33)	17,7 (29)	22,2 (4)	13,2 (17)	30,2 (16)	15,0 (5)	18,2 (2)
Katarakt, % (n)							
Klare Linse	20,5 (36)	20,1 (32)	23,5 (4)	25,0 (31)	9,6 (5)	15,0 (3)	9,1 (1)
Cat. Incipiens	44,9 (79)	44,0 (70)	52,9 (9)	45,2 (56)	44,2 (23)	50,0 (10)	45,5 (5)
Cat. Provecta	23,9 (42)	24,5 (39)	17,6 (3)	19,4 (24)	34,6 (18)	25,0 (5)	27,3 (3)
Kunst- linse	10,7 (19)	11,3 (18)	5,9 (1)	10,5 (13)	11,5 (6)	5,0 (1)	18,2 (2)

	PUM	AHMM	ZKMM	BT	Enu	BT ≥ 7 < 10 mm	Enu ≥ 7 < 10 mm
Anzahl	182	164	18	129	53	20	11
Prominenz (in mm)							
MW	6,5	6,5	5,6	4,8	10,6	8,1	8,8
± SD	± 3,8	± 3,9	± 2,2	± 2,1	± 3,9	± 0,7	± 0,9
Median	5,4	5,5	5,1	4,3	10,9	8,1	9,1
Bereich	0,0 - 20,0	0,0 - 20,0	2,0 - 10,3	1,0 - 10,8	0,0 - 20,0	7,0 - 9,5	7,3 - 9,9
Basis (in mm)							
MW	12,2	12,4	9,8	11,2	14,6	13,3	14,6
± SD	± 3,4	± 3,2	± 4,4	± 3,0	± 3,2	± 3,8	± 2,3
Median	12,1	2,3	8,7	11,1	14,2	12,6	14,1
Bereich	3,0 - 21,8	6,2 - 21,8	3,0 - 18,9	3,0 - 20,3	6,5 - 21,8	7,2 - 20,3	10,5 - 18,4
T-Klassifikation, % (n)							
T1	23,6 (43)	21,3 (35)	44,4 (8)	31,8 (41)	3,8 (2)	0 (0)	0 (0)
T2	37,9 (69)	37,8 (62)	38,9 (7)	50,4 (65)	7,5 (4)	45,0 (9)	0 (0)
T3	29,7 (54)	31,7 (52)	11,1 (2)	15,5 (20)	64,2 (34)	40,0 (8)	90,9 (10)
T4	8,8 (16)	9,1 (15)	5,6 (1)	2,3 (3)	24,5 (13)	15,0 (3)	9,1 (1)
Anatomisches Tumorstadium, % (n)							
I	18,1 (33)	20,1 (33)	0 (0)	24,0 (31)	3,8 (2)	0 (0)	0 (0)
II	65,9 (120)	65,2 (107)	72,2 (13)	70,5 (91)	54,7 (29)	80,0 (16)	81,8 (9)
III	15,4 (28)	14,0 (23)	27,8 (5)	5,4 (7)	39,6 (21)	20,0 (4)	18,2 (2)
IV	0,5 (1)	0,6 (1)	0 (0)	0 (0)	1,9 (1)	0 (0)	0 (0)

4 Diskussion

In der vorliegenden Doktorarbeit wurden die Therapieergebnisse der an der Augenklinik Würzburg invasiv (Brachytherapie, Eukleation, Resektion) behandelten Uveamelanome analysiert. Mit konsekutiven 186 Patienten hat die vorliegende Studie eine – für die seltene Erkrankung – hohe Fallzahl. Aufgrund der geringen Inzidenz werden Uveamelanome überwiegend in großen Zentren behandelt. Die Augenklinik Würzburg ist in der Region Unterfranken die führende Klinik für die Behandlung der Aderhautmelanome. Das in Würzburg behandelte Patientengut stellt damit einen typischen Querschnitt der an Uveamelanom erkrankten Patienten dar. In einzelnen Fällen erfolgte die Therapie auch an anderen Zentren, insbesondere wenn eine Bestrahlung mit Protonen erfolgen sollte. Besonders große Melanome (auch wenn der prozentuale Anteil dieser Patienten gering sein wird) könnten somit in der Studie unterrepräsentiert sein. Patienten mit v. a. kleineren Tumoren oder Tumoren unklarer Dignität, welche nur mit TTT oder Watchful Waiting behandelt wurden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen, was in einer repräsentativen Studie von *Shields et al.* 28 % des Patientenguts ausmacht [7].

Mit einem Durchschnittsalter von 64,7 Jahren bei Diagnosestellung liegt der Altersdurchschnitt der vorliegenden Studie nahe den in der Literatur gängigen Werten von 58-63 Jahren [5, 7, 8, 10-13]. Die prozentuale Verteilung der Uveamelanome in Iris-, Ziliarkörper- und Aderhautmelanome ist ebenfalls vergleichbar zu den Werten in der Literatur [7, 8, 12].

4.1 Posteriore Uveamelanome

Die nun nachfolgende Diskussion bezieht sich auf posteriore Uveamelanome, Irismelanome werden am Ende der Diskussion in einem eigenen Unterkapitel (Kapitel 4.2, S. 113) betrachtet.

4.1.1 Tumorgöße und -stadium

Wie Tabelle 28 zeigt, sind die Tumorprominenzen und die mittlere Tumorbasen in mehreren großen Studien (*Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)*, *Shields et al.*, *Bergman et al.* sowie *Bagger et al.*; siehe unten) vergleichbar mit den durchschnittlich in der Augenklinik Würzburg behandelten Melanomen (vgl. auch Tabelle 5, S. 23).

In der COMS (u.a. [68]) wurden 1317 Patienten mit Uveamelanom randomisiert den Therapiearmen Brachytherapie (mit Iod¹²⁵) oder Enukleation zugeteilt. Tumore mit einer Prominenz < 2,5 oder > 10,0 mm, einer Breite > 16,0 mm sowie einer Lage in direkter Nachbarschaft zum N. opticus wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die langjährigen Nachkontrollen wurden hinsichtlich unterschiedlicher Schwerpunkte ausgewertet und werden in verschiedenen Studien zusammengefasst.

Shields, C.L., et al., 2009 [7] haben in einer retrospektiven Studie den Zusammenhang zwischen Tumorprominenz und Metastasierungsrate bei Aderhautmelanomen evaluiert. Studiengut waren die betroffenen Augen (n = 8033) aller Patienten, die von 1970 - 2008 am Wills Eye Institut der Thomas-Jefferson-Universität, Philadelphia, USA, aufgrund der klinischen Diagnose Uveamelanom behandelt wurden. Sofern genügende klinische Informationen zu den Melanomen vorlagen, gab es keine Ausschlusskriterien aus der Studie. In einer Subgruppenanalyse wurden Iris- und PUM (n = 7748) gesondert analysiert.

Die retrospektive schwedische Studie von *Bergman, L., et al., 2005 [69]* hat zwischen 1979 und 2003 alle an schwedischen Zentren mit Ru¹⁰⁶ bestrahlten posteriore Uveamelanome hinsichtlich der Visusergebnisse, Enukleationsraten und Überlebensraten untersucht. Aufgrund eines zentralisierten Gesundheitssystems entspricht das Patientengut (579 Patienten) in etwa allen in diesem Zeitraum in Schweden bestrahlten Uveamelanomen.

In der prospektiven Studie von *Bagger, M., et al., 2015 [58]* wurde die prognostische Wertigkeit (Überleben) der Tumorklassifikation (7. Auflage des AJCC) sowie des genetischen Status (Chromosom 3 und 8) untersucht. In die Studie wurden alle an der Universitätsklinik Kopenhagen, Dänemark, zwischen 2009 und 2012 mit invasiver Therapie behandelten Patienten (n = 153) mit PUM eingeschlossen. Nachsorgeuntersuchungen fanden bis 2014 statt. Die dänische Studie wurde an einem landesweiten Zentrum für Uveamelanome durchgeführt (etwa 65 % aller PUM Dänemarks werden dort behandelt [58]).

In den beiden letztgenannten Studien wurden keine Auswahl in Patientengut, Tumorgöße oder Therapieverfahren vorgenommen, was die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit besonders gut gewährleistet.

Tabelle 28 Vergleich der Tumorprominenz und -basis in verschiedenen Studien. (PUM = posteriores Uveamelanom; AHMM = Aderhautmelanom; ZKMM = Ziliarkörpermelanom).

		Prominenz (in mm)		Basis (in mm)	
		Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
COMS [68, 70]	PUM	4,8	4,2	11,4	11,5
Shields, C.L. et al., 2009 [7]	PUM	5,6	4,5	11,3	11,0
	AHMM	5,5	4,5	11,3	11,0
	ZKMM	6,6	6,0	11,7	11,0
Bagger, M. et al., 2015 [58]	PUM	5,9	5,0	12,7	11,9
Bergman, L., et al., 2005 [69]	PUM		4,3		10,0
Vorliegende Studie	PUM	6,5	5,4	12,2	12,1
	AHMM	6,5	5,5	12,4	12,3
	ZKMM	5,6	5,1	9,8	8,7

In großen Studien von *Kujala et al.* sowie *Shields et al.* wurden die T-Klassifikation und die anatomische Stadieneinteilung des posterioren Uveamelanoms nach dem AJCC (7. Auflage, Kapitel 1.5, S. 5) auf die prognostische Wertigkeit (Metastasierung und Überleben) überprüft.

In die retrospektive Studie von *Kujala, E., et al., 2013 [33]* wurden insgesamt 8736 konsekutive Patienten von fünf verschiedenen (nord)europäischen Zentren mit Aderhaut- oder Ziliarkörpermelanomen eingeschlossen. Notwendig erhobene Parameter waren die Tumorgöße sowie Lage/Ausdehnung des Melanoms. Es gab keine Ausschlusskriterien bezüglich der Therapiemethoden. Das Patientengut der Studien von *Shields, C.L., et al., 2013 und 2015, [5, 32]* wurde bereits weiter oben beschrieben.

Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Verteilung der Melanome in die verschiedenen T-Klassifikationen bzw. anatomischen Stadien bei Diagnosestellung in verschiedenen Studien (vgl. auch Kapitel 3.3.2, S. 21). Während sich die Verteilung der T-Klassi-

fikationen zwischen der vorliegenden Studie und *Kujala et al.* nicht signifikant unterscheidet ($P = 0,391$), zeigt sich im Vergleich zu den von *Shields et al.* untersuchten Melanomen eine höhere Rate an T2- und T3-Tumoren, während deutlich weniger Melanome der Klassifikation T1 zugeordnet werden konnten (statistisch signifikant mit $P < 0,001$).⁵⁰ Während die Verteilung auf die vier anatomischen Stadien bei *Kujala et al.* und der vorliegenden Studie wieder knapp vergleichbar ist ($P = 0,005$), sind bei *Shields et al.* signifikant mehr Stadium-I- und weniger Stadium-II-Melanome auffallend ($P < 0,001$).⁵⁰ Eine mögliche Erklärung für verhältnismäßig mehr kleine Melanome wären die Inklusionskriterien bei *Shields et al.*: es wurden alle posterioren Uveamelanome eingeschlossen, unabhängig von der Therapie. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Arbeit das betroffene Auge mindestens radioaktiv bestrahlt oder enukleiert. Eine alleinige Behandlung mittels transpupillärer Thermotherapie oder lokaler Resektion war nicht ausreichend, um in die Studie eingeschlossen zu werden. In keiner der Studien wurde zwingend eine histopathologische Bestätigung der Diagnose „Uveamelanom“ benötigt. Je nach Literatur werden bis zu 14 % der Melanome fehldiagnostiziert, wobei vor allem Aderhautnävi schwer von kleinen Uveamelanomen zu unterscheiden sind [1, 34]. Damit liegt die Vermutung nahe, dass, unter reiner Betrachtung der brachytherapierten bzw. enukleierten Melanome, die Klassifizierung in T-Kategorie bzw. anatomisches Stadium zwischen *Shields et al.* und der vorliegenden Arbeit vergleichbar wäre.

Daher lässt sich schlussfolgern, dass das an der Augenklinik Würzburg behandelte Patientengut bzw. die Melanomcharakteristika im Rahmen der erhobenen Daten verschiedener aktueller großer Studien liegt und damit die Vergleichbarkeit unter Beachtung der verschiedenen Einschluss- und Auswertungskriterien gegeben ist.

⁵⁰ Chi-Quadrat-Anpassungstest

Tabelle 29 T-Klassifikation und anatomisches Stadium des PUM vor Therapiebeginn in verschiedenen Studien

	T-Klassifikation			Anatomisches Stadium			
	<i>Kujala, E., et al., 2013 [33]</i> (n = 7369)	<i>Shields, C.L., et al., 2013 [5]</i> (n = 7731)	<i>Vorliegende Studie</i> (n = 182)		<i>Kujala, E., et al., 2013 [33]</i> (n = 5403)	<i>Shields, C.L., et al., 2015 [32]</i> (n = 7731)	<i>Vorliegende Studie</i> (n = 182)
T1	24 %	46 %	24 %	I	21 %	36 %	18 %
T2	33 %	27 %	38 %	II	54 %	48 %	66 %
T3	31 %	21 %	30 %	III	25 %	16 %	15 %
T4	12 %	6 %	9 %	IV	0 %	< 1 %	< 1 %

4.1.2 Eukleation/Histopathologie

Im Falle einer Eukleation des befallenen Auges ging die Operation größtenteils ohne Komplikationen einher – nur in wenigen Fällen (z. B. bei Bindehautdehiszenz) musste eine erneute Intervention stattfinden (vgl. Kapitel 3.6.4, S. 53). In den histopathologischen Untersuchungen der Bulbi nach Eukleation wurde in 21 % eine Infiltration des Melanoms in die Sklera festgestellt. Die Bruch-Membran wurde in 35 % der Fälle durch den Tumor durchbrochen (vgl. Kapitel 3.5, S. 40). In einer vergleichbaren Studie von *Krohn, J. et. al, 2008 [71]*, bei der nach Eukleation 52 Bulbi untersucht wurden, war die Sklera in 44 % infiltriert und die Bruch-Membran bei 37 % der Bulbi durchbrochen. Eine Aussage über die Metastasierung oder das Überleben in Abhängigkeit von der Intaktheit der Sklera oder Bruch-Membran wurde von Krohn nicht getroffen. Der Großteil der Tumore (> 50 %) wies bei Krohn ebenfalls einen spindelzelligen Zelltyp auf. Im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit waren etwas mehr Tumor gemischtzellig (33 %) und weniger rein epitheloidzellig (8 %). Die von Callendar aufgestellte und von McLean 1983 [18] modifizierte Klassifikation des histopathologischen Zelltyps zur Prädiktion des Risikoprofils des Melanoms konnte in der vorliegenden Studie nicht unterstützt werden – es zeigte sich kein Unterschied in der Metastasierung der verschiedenen histologischen Zelltypen.

4.1.3 Follow-Up

Insgesamt kann die Studie ein langes Follow-Up vorweisen: im Median wurden die Patienten über 46 Monate in der Augenklinik Würzburg nachkontrolliert, bei etwa 85 % der Patienten lag die Länge der Nachsorge über einem Jahr. Bei neueren Fällen (mit Therapiebeginn kurz vor Ende der Datenerhebung) oder bei Patienten mit auswärtigen

Nachkontrollen fehlen diese Daten oder sind nur für einen kurzen Zeitraum (< 6 Monate) verfügbar (8 % der Fälle). Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv. Die Arzt - Patientenbeziehung war so frei von studienbedingten Bias. Die Nachbetreuung der Patienten folgte einem standardisierten Schema, so dass trotz Fehlen eines festen Studienprotokolls die Nachbetreuung standardisiert erfolgte.

Elf Patienten wurden aus der Studie aufgrund fehlender Nachkontrolluntersuchungen ausgeschlossen.

4.1.4 Tumorregredienz

In einer 2017 veröffentlichten Studie haben *Salvi, S.M., et al.* [13] den Tumorrückgang nach Brachytherapie in Abhängigkeit von dem Monosomiestatus des Chromosom 3 bei 75 Patienten mit PUM untersucht – die Tumorregression korrelierte dabei nicht mit dem Chromosomenstatus. Die mittlere Tumorprominenz vor Brachytherapie lag bei 5,15 mm (1,9 - 13,0 mm). Nach drei, sechs bzw. zwölf Monaten hatte das mit I¹²⁵ bestrahlte Melanom im Schnitt noch 77 - 81 %, 69 - 72 % bzw. 63 % der Ausgangsprominenz. Je größer dabei die Tumorprominenz vor Primärtherapie war, desto stärker war der Rückgang der Prominenz (nach drei, sechs bzw. zwölf Monaten: Tumorregression 3,4 %, 4,4 % bzw. 5,1 % je Tumormillimeter). Dieser Tendenz von *Salvi* nach müsste in der vorliegenden Arbeit mit einer mittleren Ausgangsprominenz von 4,8 mm (1,0 - 10,8 mm) vor Brachytherapie der Rückgang der Tumorprominenz nach drei, sechs bzw. zwölf Monaten auf durchschnittlich 84 %, 79 % bzw. 75,5 % der Ausgangsprominenz liegen. In der vorliegenden Studie konnte ein stärkerer Rückgang verzeichnet werden: die Tumorprominenz war nach drei, sechs bzw. zwölf Monaten im Schnitt auf 70 %, 61 % bzw. 42 % gesunken (vgl. Kapitel 3.6.1, S. 41). Schaut man sich nur die Tumorregression bei prominenten Melanomen zwischen 7 - 10 mm an, sieht man einen Rückgang der Prominenz von initial 8,1 mm auf 3,8 mm nach zwölf Monaten und 2,7 mm nach 24 Monaten (vgl. Kapitel 3.10.2, S. 76). Damit kann in der vorliegenden Studie eine leicht stärkere Regression der Prominenz verzeichnet werden als bei *Naseripour, M. et al., 2016* [41]: bei 51 bestrahlten (Ru¹⁰⁶) Melanomen zwischen 7,0 und 11,0 mm Prominenz zeigte sich ein Rückgang dieser von initial 8,1 mm auf 4,5 und 3,4 mm. Trotzdem wurde in *Naseripours* Studie insgesamt eine bessere lokale Tumorkontrolle erzielt (s. Kapitel 4.1.8, S. 101). Die von *Salvi* festgestellte Tendenz zur prozentual größeren Abnahme der Tumorprominenz bei größerer Ausgangsprominenz konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden. Einschränkungen in der vorliegenden Studie finden sich dabei in der Datenlage: nicht für alle Patienten liegt zu jeder Nachkontrolle ein kompletter Datensatz (Tumorhöhe

und –breite) vor. Bei fehlender Tumorregression sowie Verdacht auf ein Persistieren von vitalem Tumor wurde oft eine Enukleation durchgeführt und der Patient bzw. Tumor damit im Endeffekt nicht mehr mit steigender Tumorgröße erfasst. Außerdem wurden Patienten mit Re-Brachytherapie weiter eingeschlossen und damit der Effekt der ersten Brachytherapie auf den Tumorrückgang verstärkt. Ein Großteil der Brachytherapie-Patienten wurde zusätzlich mit TTT behandelt, sodass der Tumorrückgang nicht alleine der BT zugeschrieben werden kann. Im Unterschied zur Studie von *Salvi et al.* wurden in der vorliegenden Studie alle Melanome mit Ru¹⁰⁶ bestrahlt – laut Literatur sind die Ergebnisse von Ru¹⁰⁶ (v. a. in Kombination mit TTT) und I¹²⁵ bei kleineren Melanomen vergleichbar [47, 50].

4.1.5 Visusergebnisse

Trotz Bestrahlung konnte über die Hälfte der Patienten nach Brachytherapie auf dem behandelten Auge noch von einer erhaltenen Restsehschärfe (Dezimalvisus $\geq 20/200$) profitieren. Zwölf bzw. 24 Monate nach Brachytherapie war bei 49 % bzw. 44 % der Patienten ein Dezimalvisus $\geq 0,4$ und damit eine gute Sehfähigkeit erhalten (vgl. Kapitel 3.6.2, S. 44). Der Prozentsatz an Patienten mit einem guten Dezimalvisus liegt leicht über dem in vergleichbaren Studien von *Melia, 2001 (COMS)* [70] und *Bergman, 2005* [69]. Tabelle 30 zeigt den Visusverlauf nach Brachytherapie in den eben genannten Studien. Allerdings ist zu erwähnen, dass sich in der vorliegenden Studie nach durchgeführter Brachytherapie, vor allem bei großen, papillen- und makulanahen Tumoren, der Anteil an stark sehbehinderten und blinden Patienten von 10 % (vor Therapiebeginn) auf 32 % (ein Jahr nach BT) bzw. 38 % (zwei Jahre nach BT) verdrei- bzw. vervierfachte. In den anderen beiden Studien zeigte sich nach einem bzw. zwei Jahren jeweils nur eine Verdoppelung bzw. Verdreifachung des Anteils an sehbehinderten/blinden Patienten [69, 70].

Während die Brachytherapie bei *Melia* [70] mit Iod¹²⁵ bei AHMM durchgeführt wurde, wurde bei *Bergman* [69] und in der vorliegenden Arbeit Ruthenium¹⁰⁶ zur Bestrahlung von AHMM und ZKMM genutzt. *Seibel I., et al., 2015, [72]* beschreiben nach primärer Protonentherapie einen Abfall der medianen Sehschärfe von 0,3 - 0,4 logMAR auf 1,3 - 1,5 logMAR je nach Studiengruppe (lokaler Therapieerfolg vs. Misserfolg). Damit scheint durch die Brachytherapie ein leicht verbesserter Visus erhalten zu bleiben (Abfall der Sehschärfe von 0,3 logMAR auf 0,7 logMAR in der vorliegenden Studie). Jedoch muss angemerkt werden, dass die Protonentherapie vor allem papillen- und

makulanahen sowie großen Tumoren vorenthalten bleibt, so dass die Nähe zu sensitiven Strukturen den schlechteren Visusverlauf erklären könnte.

Tabelle 30 Vergleich der Sehschärfe (klassifiziert in Dezimalvisus) in verschiedenen Studien bei malignem Uveamelanom vor und nach Brachytherapie

	<i>Melia, B.M., et al., 2001 [70]</i>		<i>Bergman, L., et al., 2005 [69]</i>		<i>Vorliegende Studie</i>	
Fallzahl	623		579		129	
Patientenalter						
Median (in J)	61		63		67	
Tumortyp	AHMM		PUM		PUM	
Strahler	I ¹²⁵		Ru ¹⁰⁶		Ru ¹⁰⁶	
TTT	nein		nein		Ja (82,7 %)	
Tumorprominenz						
Medi-n (mm)	4,2		4,3		4,3	
Bereich (mm-)	2,5 - -0,0		1,0 - 13,1		1,0 - 10,8	
Visus vor Therapie						
Median (Dezimal)*	0,625		0,65		0,5	
≥ 20/50 (%)	70,3		65,7		65,4	
≥ 20/200 (%)	89,2		85,9		89,8	
≤ 20/200 (%)	9,8		13		10,2	
Visus im Verlauf	1 J	2 J	1 J	2 J	1 J	2 J
Median (Dezimal)*	0,5	0,4	0,4	0,4	0,30	0,20
≥ 20/50 (%)	57	40,4	46,7	31,9	49,0	44,4
≥ 20/200 (%)	73,8	59,3	75,6	57,9	68,4	62,2
≤ 20/200 (%)	21,9	28,5	24,3	32,5	31,7	37,8
E nukleationen (%)	1,4	4,0	5,6	10,7	3,2	5,6

*Rückrechnung aus dem Median des logMAR-Wertes

Auffallend ist, dass der mediane Dezimalvisus in beiden oben genannten Studien von *Bergman* und *Melia* deutlich über dem Median von 0,30 logMAR bzw. 20/40 in der vorliegenden Studie liegt. Ein initial schlechter Visus wurde in verschiedenen Studien [10, 69, 70, 73] als prospektiver Risikofaktor für ein schlechtes Ergebnis der Sehschärfe nach Brachytherapie identifiziert. Dies könnte also auch den in der vorliegenden Arbeit erhöhten Anteil von Patienten mit einem Visus ≤ 20/200 erklären. Weiterhin ist das mediane Patientenalter in der vorliegenden Studie höher als in den beiden vergleichbaren Studien. Auch dies wird als unabhängiger Faktor für einen schlechteren Visus nach

Brachytherapie angesehen [4, 10], schien jedoch in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf das Visusergebnis zu haben (vgl. Tabelle 13, S. 47). Weitere Risikofaktoren für einen Visusverlust nach Brachytherapie aus der Literatur und der vorliegenden Arbeit zeigt Tabelle 31. Interessant ist dabei die deutlich geringere Bestrahlungsdosis auf den Tumorapex bei Patienten mit schlechtem Visusergebnis. Dies könnte an einer in dieser Studie tendenziell geringeren Apexdosis bei größeren Tumoren liegen (da die gewünschte Apexdosis von 100 Gy eine zu lange Liegedauer des Applikators gefordert hätte). Die Bestrahlungsdosis war unabhängig von der Tumorumlage im Fundus (Abstand Papille/Makula). Zu erwähnen ist, dass in der vorliegenden Arbeit ein Großteil der Patienten gleichzeitig mit TTT behandelt wurde, so dass auch Effekte der TTT die Sehschärfe mit beeinflussen konnten.

Tabelle 31 Prognostische Faktoren für einen reduzierten Visus nach Brachytherapie aus verschiedenen Studien im Vergleich

Studie	Prognostische Faktoren für einen reduzierten Visus nach Brachytherapie
Melia, B.M., et al., 2001 [70]	Männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, schlechter Visus vor Therapie, große Tumorprominenz und –basis, posteriore Lage des Tumors, tumorbedingte Netzhautablösung, KK-Konfiguration
Shields, C.L., et al., 2002 [4]	Befall der Retina durch das Melanom, höhere Tumorprominenz, höheres Patientenalter, Isotop I ¹²⁵ , Nähe zum N. opticus (< 2 mm) und der Makula (< 5 mm)
Bergman, L., et al., 2005 [69]	Große Tumorprominenz, initial schlechter Visus, Nähe zur Makula
Aziz, H.A., et al., 2016 [10]	Alter, schlechter Visus vor Therapie, Bestrahlungsdosis auf Fovea und N. opticus, Tumorbreite
Lommatzsch, P. et al., 2000 [73]	Visus von ≤ 20/200 vor Therapiebeginn
Vorliegende Studie	Schlechter Visus vor Therapie, Nähe zu Fovea und Papille, große Tumorprominenz, geringe Bestrahlungsdosis auf Tumorapex

4.1.6 Komplikationen

Es ist wichtig, die möglichen Komplikationen einer Brachytherapie zu kennen. In der vorliegenden Arbeit hatte jedoch nicht nur die brachytherapeutische Bestrahlung einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis, sondern auch die transpupilläre Thermotherapie, die bei 83 % der Patienten zusätzlich genutzt wurde. Bei etwa der Hälfte der bestrahlten

Augen zeigte sich nach der Therapie ein Fortschreiten (33,9 %) bzw. Neuauftreten (18,2 %) einer Katarakt (vgl. Kapitel 3.6.3, S. 48). In einer vergleichbaren Studie mit 270 konsekutiven Patienten mit einer Kombinationstherapie aus BT und TTT (*Shields, C. et al., 2002* [43]) wurde deutlich seltener eine Katarakt diagnostiziert (6 % geschätzt nach fünf Jahren). Auffällig ist das jüngere Durchschnittsalter (58 Jahre) in der Studie von Shields. Neben dem höheren Lebensalter führt auch die verbesserte Technik der Kataraktoperation zu einer tendenziell schnelleren Indikationsstellung für eine entsprechende Operation.

Vergleicht man weitere Komplikationen nach einer Bestrahlungstherapie, treten ähnliche Komplikationen mit vergleichbaren und nur leicht voneinander abweichenden Häufigkeiten auf (vgl. Kapitel 3.6.3, S. 48): in der vorliegenden Arbeit wurde ein RAPD im gesamten Nachkontrollzeitraum von durchschnittlich fünf Jahren bei 33 % der Patienten festgestellt, intraokulare Blutungen (v. a. Glaskörperblutungen) ebenfalls bei 33 %, eine Retinopathie bei 27 %, ein Makulaödem bei 22 % und eine Optikusatrophie bei 10 % der Patienten. *Shields et al.* [43] beschreibt das Auftreten einer Retinopathie mit 39 % nach fünf Jahren, Glaskörperblutungen mit 18 %, Makulopathie mit 18 % und Papillopathie mit 38 %.⁵¹ Die Papillopathie trat dabei vor allem bei Melanomen nahe der Papille (< 3 mm) auf. Auch in der vorliegenden Studie waren die meisten Komplikationen bei papillen- bzw. makulanahen Tumoren häufiger. Überraschend war jedoch ein deutlich häufigeres Auftreten von Makulaödemem bei eher peripheren Tumoren (> 1 PD von Papille und/oder Makula entfernt). Dies lässt sich durch den hohen Anteil großer peripherer Melanome erklären, die zum Erreichen einer suffizienten Bestrahlungsdosis auf den Tumorapex vielmals erhöhte Strahlung auf die umgebende Sklera erhielten. Auffallend ist ebenfalls eine niedrige Rate an RAPD und Strahlenretinopathien bei zentral gelegenen Tumoren (45,7 % bzw. 36,4 %). Bei papillennaher Protonentherapie wurde in einer Studie von *Riechhardt, A. et al., 2014* [74] bei 90,3 % der Patienten eine Retinopathie und bei 89,6 % eine optische Neuropathie diagnostiziert. Damit scheint die Brachytherapie (mit und ohne Kombination mit einer TTT) der Protonentherapie hinsichtlich der Komplikationen nicht unterlegen.

Bei großen Melanomen (> 7 mm) traten in der vorliegenden Arbeit die bereits oben genannten Komplikationen (RAPD, intraokulare Blutung (v. a. Glaskörperblutung),

⁵¹ Schätzungen nach Kaplan-Meier, fünf Jahre nach Therapie

Strahlenretinopathie und Makulaödem) häufiger auf als bei kleineren Melanomen (vgl. Tabelle 15, S. 51). Auffallend ist, dass in der vorliegenden Studie bei größeren Melanomen weniger häufig eine Optikusatrophie diagnostiziert wurde, was sich jedoch mit einer eher peripheren Lage der größeren Tumore erklären lässt. Die Komplikationsraten lagen insgesamt leicht über den 5-Jahresschätzern nach Brachytherapie großer Melanome (> 8 mm Prominenz, n = 354) in einer Studie von *Shields, C. et al, 2002* [4]. Dort wurde das Auftreten einer Retinopathie mit 25 %, einer Makulopathie mit 24 %, einer Glaskörperblutung mit 23 % und einer Papillopathie mit 22 % vorhergesagt. *Naseripour, M. et al, 2016*, [41] beschreibt nach BT von 7 - 11 mm prominenten Melanomen (n = 51) in 50 % der Fälle eine Retinopathie, bei 20 % eine Makulopathie, in 32 % der Fälle eine Papillopathie und Glaskörperblutungen bei 16 % der Fälle. Mit einer medianen Tumorprominenz von 9 mm bei *Shields* bzw. 8,1 mm bei *Naseripour* und 8,2 mm in der vorliegenden Studie sind die Tumorgößen der vorher genannten Studien vergleichbar. Eine Einschränkung in der Vergleichbarkeit der Studien liegt in den unterschiedlichen Fallzahlen und nicht eindeutiger Definition der Komplikationen.

4.1.7 Lokale Tumorkontrolle

Die Wertigkeit der Brachytherapie wird unter anderem durch die lokale Tumorkontrolle definiert. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine gute lokale Tumorkontrolle nach durchgeführter Primärtherapie. Sie lag bei 79 % fünf und 70 % zehn Jahre nach Brachytherapie, bei kleineren Melanomen < 7 mm sogar bei 88 respektive 81 %. Bis zwei Jahre nach Therapiebeginn wurde bei 13 % der Patienten eine erneute invasive Therapie aufgrund ungenügender Tumorkontrolle durchgeführt, die Enukleationsrate nach zwei Jahren lag bei 6 %, nach fünf Jahren bei 11 % (s. Tabelle 17, S. 58). Grund für die Enukleation waren vor allem eine fehlende Tumorregression bzw. Tumorrezidive (in 14 von 15 Fällen, zwei davon nach einer weiteren BT), in 7 % waren alleinig Komplikationen (Amaurose, Schmerzen) ausschlaggebend. Tabelle 32 vergleicht verschiedene Studien hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle.

Tabelle 32 Lokale Tumorkontrolle nach Brachytherapie bei verschiedenen Studien im Vergleich

	Lokale Tumor-kontrolle (%)		E nukleationen nach Brachytherapie (%)		Grund für E nukleation
	3 Jahre	5 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	
COMS [75] §	92,1	89,7	7,7	12,5	Nach drei Jahren v. a. fehlende Tumorkontrolle, nach fünf Jahren v. a. Komplikationen
<i>Bergman, L., et al., 2005 [69]*</i>	-	-	13,8	16,8	¾ der Fälle inadäquate Tumorkontrolle, ¼ Komplikationen
<i>Vorliegende Studie</i> §	85,0	79,0	7,0	11,0	93 % inadäquate Tumorkontrolle, 7 % Komplikationen

§ Kaplan-Meier-Schätzer; * kumulative Werte

In einem vergleichbaren Patientenkollektiv mit 579 Patienten bei *Bergman, L., et al., 2005 [69]* lag die kumulative Rate einer erneuten Brachytherapie (nach primärer Ru¹⁰⁶-BT) bei 7,6 % innerhalb von 6,5 Jahren nach Primärtherapie und ist damit etwas höher als die Re-Brachytherapierate in der vorliegenden Studie. Auch die kumulative E nukleationsrate von 16,6 % fünf Jahre nach Brachytherapie liegt etwas höher als in der vorliegenden Studie. Grund dafür könnte eine verbesserte Technik der Brachytherapie im Laufe letzten Jahrzehnte sein (Studienbeginn bei *Bergman 1979*). In drei Viertel der Fälle war bei *Bergman [69]* ein fehlendes Ansprechen des Tumors auf die Brachytherapie der E nukleationsgrund, 20 % der E nukleationen waren aufgrund von Komplikationen (z. B. Visusverlust, neovaskuläres Glaukom) indiziert. Der größte Risikofaktor für eine E nukleation war ihrer Studie nach eine höhere Tumorprominenz. Dies begründen *Bergman et al.* mit einer reduzierten Strahlungstiefe des Rutheniums, folglich ungenügender Strahlendosis am Tumorapex und damit ineffektiver Wirkung. Bei der *COMS [75]* lag die Rate der E nukleationen innerhalb der ersten fünf Jahre bei 12,5 % nach Brachytherapie, davon waren 41 % der E nukleationen aufgrund von Komplikationen durchgeführt worden (vor allem aufgrund von Schmerzen und gleichzeitigem Visusverlust). Insgesamt zeigte sich in allen drei Studien, dass die Brachytherapie eine gute Tumorkontrolle erzielen kann – dies insbesondere bei kleineren Melanomen (vgl. auch Tabelle 17, S. 58). Limitierend sind, neben einem fehlenden Ansprechen des Melanoms auf die Bestrahlung, Komplikationen, die zum Teil eine E nukleation erfordern können. Die Komplikationsrate nimmt, wie im vorhergehenden Kapitel bereits diskutiert, bei höherer

Tumorprominenz zu. Damit stellt sich die Frage, bis zu welcher Tumorgöße eine Brachytherapie geeignet ist – *Bergman et al.* schlussfolgern aus ihrer Studie, dass nur Tumore unter 7 mm Prominenz für eine Ruthenium-Brachytherapie ausgewählt werden sollten. Diese Thematik wird anhand der Daten dieser Studie im Kapitel „Große Melanome“ ausführlich diskutiert (s. Kapitel 4.1.8, S. 101).

Neuere Bestrahlungsmethoden wie eine Protonentherapie versprechen durch zielgenauere Bestrahlung des Tumors eine gute Tumorkontrolle bei geringer Komplikationsrate durch eine mögliche Aussparung kritischer Strukturen (Papille, Makula). Initial wurde die Protonentherapie deswegen vor allem für unregelmäßig geformte, breite und zentrale Tumore angewandt. In einer Studie von *Riechardt, A, et al., 2014* [74] wurden am Helmholtz-Zentrum Berlin 147 papillenumgebende Melanome mit Protonenbestrahlung behandelt. Die – im Vergleich zu dieser Studie deutlich kleineren – Tumore (mittlere Prominenz 3,7 mm, größter basaler Durchmesser 11,0 mm) wiesen durch die Therapie eine lokale Tumorkontrolle von 93,1 % nach durchschnittlich 23 Monaten auf. Insgesamt 9,5 % der Patienten mussten nachfolgend enukleiert werden, davon etwa die Hälfte aufgrund von Tumorrezidiv, die andere Hälfte aufgrund von Komplikationen (v. a. Schmerzen, neovaskuläres Glaukom). Es zeigte sich insgesamt eine hohe Rate an Komplikationen mit geschätzten 90,3 % Retinopathie und 89,6 % Optikusneuropathie nach fünf Jahren – dies vor allem aufgrund der papillenumgebenden zentralen Lage der Tumore. Ebenfalls mit primärer Protonenbestrahlung therapiert wurden 982 Patienten mit Aderhautmelanom in einer Studie von *Seibel, I., et al., 2015* [72]. Die mittlere Tumorprominenz lag bei 4,4 mm (1,3 - 15,3 mm). Hier zeigte sich eine lokale Tumorkontrolle von kumulativ 96,4 % (medianes Follow-Up von 60,7 Monaten), der Kaplan-Meier-Schätzer lag für zwei Jahre bei 97 %. Einziger signifikanter Risikofaktor für ein Lokalrezidiv war die Tumorgöße. Die kumulative Eukleationsrate über den gesamten Beobachtungszeitraum von zehn Jahren lag bei 5 %. Die häufigste Komplikation war eine Strahlenretinopathie mit nachfolgendem neovaskulärem Glaukom (12,4 %), was in einem Viertel der Fälle zu einer Eukleation führte. In der vorliegenden Studie wiesen die kleineren Melanome ≤ 7 mm ($n = 107$, mittlere Prominenz 4,1 mm) nach zwei Jahren eine lokale Tumorkontrolle von 97 % bei einer geschätzten Eukleationsrate von 10 % nach zehn Jahren auf (vgl. Tabelle 17, S. 58). Die Ruthenium-Brachytherapie ist damit der Protonenbestrahlung bezüglich lokaler Tumorkontrolle bei kleinen Melanomen vergleichbar. Die Komplikationsrate dieser Studie ist bei kleineren Melanomen mit einer Strahlenretinopathie in 26 % der Fälle höher als nach der Protonentherapie bei Seibel, jedoch

aufgrund fehlender Auskunft über die Ausprägung (neovaskuläres Glaukom) nur einschränkend vergleichbar.

4.1.8 Große Melanome

Während die Wirksamkeit einer Brachytherapie bei dünnen Melanomen gut untersucht ist, ist die Datenlage zur brachytherapeutischen Behandlung von prominenten Melanomen nicht zufriedenstellend. Auch *Shields, C. et al., 2002* [4] beschreiben in ihrer Studie mit 354 Melanomen über 8 mm Prominenz, die brachytherapeutisch behandelt wurden, die Notwendigkeit weiterer Vergleichsstudien zwischen Enukleation und Brachytherapie bei großen Melanomen. Bis dato ist weiterhin die Enukleation eine der am häufigsten durchgeführten Therapie bei Melanomen mit einer Prominenz über 8 mm, wird aber immer mehr von bulbuserhaltenden Maßnahmen verdrängt [47]. Die Gesamtlebensqualität zwischen Patienten nach Enukleation und (stereotaktischer) Bestrahlung unterschied sich nicht signifikant [76, 77]. Der Verlust eines Auges kann jedoch mit erheblichen Schwierigkeiten in der Durchführung alltäglicher Aufgaben einhergehen und die Patienten psychisch belasten. Deswegen stellt sich die Frage, bis zu welcher Tumorprominenz eine bulbuserhaltende Brachytherapie der Enukleation ebenbürtig ist. Tabelle 33 vergleicht die Enukleationsrate großer Melanome nach primärer Brachytherapie in verschiedenen Studien.

Tabelle 33 Vergleich der Eukleationsrate nach Brachytherapie großer Melanome in verschiedenen Studien.

	n	mittlere Tumorgröße (in mm)	Bestrahlung		Eukleationsrate (in %)*		
			Isotop	Apex-dosis (Median, in Gy)	2 J.	5 J.	10 J.
<i>Shields, C., et al., 2002 [4]</i>	354	9,0	v. a. Iod ¹²⁵ und Ru ¹⁰⁶	80	10	24	34
<i>Naseripour, M., et al., 2016 [41]</i>	51	8,1	Ru ¹⁰⁶	71	11,8	13,7	17,6
<i>Puusaari, I., et al., 2003 [78]</i>	97	10,7	Iod ¹²⁵	87	≈8	16	-
<i>Vorliegende Studie</i>	20	8,1	Ru ¹⁰⁶	71	20	37	46

* Kaplan-Meier-Schätzer

Auffallend ist eine deutlich schlechtere lokale Tumorkontrolle nach Brachytherapie ab einer Melanomprominenz von > 7 mm in der vorliegenden Arbeit. Während bei Melanomen ≤ 7 mm Prominenz die lokale Tumorkontrolle innerhalb von fünf Jahren nach Primärtherapie bei 88 % lag und der Bulbus in 94 % der Fälle erhalten werden konnte, lag bei allen Melanomen > 7 mm die lokale Tumorkontrolle nach fünf Jahren bei 41 %, und der Bulbus konnte in 64 % der Fälle erhalten werden (durchschnittlicher Nachkontrollzeitraum fünf Jahre; vgl. Tabelle 17, S. 58). *Shields, C. et al., 2002 [4]* beschreiben in ihrer Studie nach Brachytherapie großer Melanome > 8 mm (bis max. 16 mm Prominenz) eine lokale Tumorkontrolle von 87 % nach fünf Jahren mit insgesamt 76 % erhaltener Bulbi und einer Sehschärfe von > 20/100 bei 43 % der Patienten. Die höhere Rate an Eukleationen trotz lokaler Tumorkontrolle war dabei durch vermehrte Komplikationen (Retino-, Papillo- und Makulopathie, Katarakt, neovaskuläres Glaukom, Glaskörperblutung) zu erklären, während der Tumor an sich gut auf die Brachytherapie anzusprechen schien. *Puusaari, I., et al., 2003, [78]* erreichten in ihrer Studie zur Iod-BT bei großen Melanomen ebenfalls eine gute lokale Tumorkontrolle mit einer geschätzten lokalen Tumorkontrolle von 94 % nach fünf Jahren. Zwei Drittel aller nachfolgenden Eukleationen mussten aufgrund von Komplikationen (v. a. neovaskuläres Glaukom) durchgeführt werden. Nach zwei Jahren waren die Hälfte der Patienten erblindet, 11 % konnten von einem erhaltenen Visus profitieren. Risikofaktor für ein Therapieversagen war laut *Puusaari et al.* vor allem eine steigende Tumorprominenz. *Naseripour, M. et al.,*

2016 [41] schildern in ihrer Studie nach Brachytherapie von 7 - 11 mm prominenten Melanomen einen lokalen Therapieerfolg von 88,2 % und eine Eukleationsrate von 13,7 % nach fünf Jahren (geschätzt nach Kaplan-Meier). Damit spielten Komplikationen nur eine sehr untergeordnete Rolle als Eukleationsindikation. Dies gilt auch für die vorliegende Studie.

Während die Eukleationsraten von *Shields* mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar sind (vor allem wenn man die geringere Patientenzahl dieser Studie beachtet), weisen die Studien von *Naseripour* und *Puusaari* weniger Eukleationen auf. Die Raten sind dabei sogar niedriger als die kumulative Eukleationsrate bei *Bergman, L., et al., 2005* [69], die nach fünf Jahren bei einer medianen Tumorprominenz von 4,3 mm bei 16,8 % lag (vgl. Tabelle 32) und die für die Autoren die Schlussfolgerung zuließ, dass eine Bestrahlung mit Ruthenium nur bei Melanomen < 7 mm gut wirksam sei. Bei *Puusaari* wurden 24 weitere Patienten mit großen Melanomen bereits initial (aufgrund von z. B. zu großer Tumorausdehnung über den Therapieplaque hinaus oder prä- bzw. intraoperativ festgestellter reduzierter Prognosen für einen Bulbuserhalt) von der Brachytherapie ausgeschlossen, womit sich unter anderem die geringen Eukleationsrate erklären lässt. In der retrospektiven Studie von *Naseripour* wurden alle Patienten mit Nachkontrollen unter einem Jahr ausgeschlossen, was zu großen Veränderungen in den Kaplan-Meier-Schätzern führen könnte. Erstaunlicherweise sind die Patienten bei der Studie mit einem Durchschnittsalter von 50,5 Jahren deutlich jünger als in den beiden Vergleichsstudien von *Shields* bzw. der vorliegenden Arbeit (62 und 64 Jahre). *Naseripour* begründet die niedrige Eukleationsrate seiner Studie unter anderem mit einer hohen Strahlendosis auf die Tumorbasis und damit guter Tumorkontrolle ohne vermehrte Komplikationen. Sie nehmen dafür eine reduzierte Tumorspitzendosis von 71 Gy (empfohlen sind 100 Gy) in Kauf. Diese lässt sich aufgrund von zu hohen Liegedauern, die für eine Dosis von 100 Gy nötig wären, bei hoher Tumorprominenz nicht immer realisieren. So hat auch die vorliegende Studie eine durchschnittliche Tumorspitzendosis von 71 Gy, bei *Shields* erreichte die Tumorspitze im Schnitt eine Strahlung von 80 Gy. Die im Grunde genommen unterdosierte Tumorthherapie könnte das erhöhte Risiko eines Therapieversagens bei manchen prominenten Melanomen erklären. Trotzdem bedeutet eine niedrige Tumorspitzendosis eine insgesamt hohe Bestrahlungsdosis der Tumore im Vergleich zu kleinen Tumoren, die Folge sind Komplikationen durch die Bestrahlung umliegender Gewebe und Strukturen. Insgesamt zeigte sich eine Therapie mit Ruthenium komplikationsärmer, während Iod eine bessere Tiefenwirkung zeigte.

In Bezug auf Metastasierung und Überleben schienen die beiden Therapieoptionen Brachytherapie und Enukleation in dieser Melanomgruppe (Prominenz 7 - 10 mm) vergleichbar zu sein. Die statistische Wertigkeit der Subgruppenanalyse bei großen Melanomen (Prominenz > 7 - 10 mm, vgl. Kapitel 3.10, S. 73) ist bei kleiner Gruppengröße (insgesamt 31 Patienten) jedoch eingeschränkt, die Ergebnisse dienen dem Aufzeigen einer Tendenz und es sind diesbezüglich weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv nötig.

Shields et al. [4] schlussfolgern aus ihrer Studie, dass die Brachytherapie bei selektierten Patienten auch bei großen Melanomen eine diskutierbare Therapieoption sei. Die in dieser Studie erhobenen Daten zeigen, dass aufgrund der hohen Komplikations- und Revisionsrate bei einer Tumorprominenz über 7 mm die Brachytherapie mit Ruthenium auf ausgewählte Fälle beschränkt bleiben sollte. Bei einer Entscheidung für die Brachytherapie ist eine hohe Compliance des Patienten mit enger Anbindung an die Zentrumsklinik mit häufigen ophthalmologischen Nachkontrollen notwendig, um ein fehlendes Tumorsprechen nicht zu verpassen.

Die Enukleation als alternative Therapieoption, die mit einer nahezu hundertprozentigen lokalen Tumorkontrolle einhergeht, hat vor allem die oft alltagsrelevante Einschränkung der Einäugigkeit zur Folge. Im Falle eines eindeutig gewünschten Bulbuserhaltes (z. B. bei Blindheit oder anderer Erkrankung des nicht-betroffenen Auges) könnte zusätzlich über alternative bulbuserhaltende Therapieoptionen wie die Teletherapie nachgedacht werden. Möglich wäre zum Beispiel eine Protonentherapie. Diese erlaubt, den Tumor mit einer homogenen Energiedosis zu bestrahlen, während sensitive Strukturen (Papille, Makula) je nach Tumorage leichter ausgespart werden können als vergleichsweise bei einer Brachytherapie [74]. In einer systematischen Übersichtsarbeit von *Verma, V. et al.*, 2016, wird eine über neunzigprozentige lokale Tumorkontrolle nach Protonentherapie bei mittel- bis großen Melanomen nach fünf, zehn und 15 Jahren berichtet, *Seibel et al.* berichten in einer Studie aus dem Jahr 2015 mit 982 Patienten von lokalen Tumorkontrollraten von 96 und 94 % nach fünf und zehn Jahren [72, 79]. Das 5-Jahresgesamtüberleben lag je nach Studie bei 70 - 85 %, das metastasenfremie Überleben und die tumorspezifische Überlebensrate bei 75 - 90 % [79]. Eine Protonentherapie ist jedoch nur an einigen Zentren verfügbar und bleibt ausgewählten Melanomen vorbehalten [74]. Am Helmholtz-Zentrum in Berlin sind zwei der Indikationen für eine primäre Protonentherapie eine zentrale Lage des Melanoms mit Nähe zu sensitiven Strukturen sowie ein peripherer Tumor über 6 mm Prominenz [79].

Die oben angeführten Vergleiche zwischen Brachytherapie und Enukleation müssen aus verschiedenen Gründen mit Bedacht gewertet werden. Die Entscheidung, ob eine Brachytherapie oder Enukleation durchgeführt wurde, wurde klinisch getroffen. Es fand keine Randomisierung oder studienbezogene Bevorzugung einer Therapieoption statt. Die beiden Gruppengrößen Brachytherapie und Enukleation unterschieden sich stark. Ein direkter Vergleich zwischen den beiden Gruppen ist also schwierig und kann nur eine Tendenz aufzeigen. Die Subgruppenanalyse großer Melanome versucht, diese beiden Therapiegruppen durch Angleichen der Ausgangsbefunde vergleichbarer zu machen, ist durch eine geringe Fallzahl allerdings nur von eingeschränkter Aussagekraft. Sie dient ebenfalls zum Aufzeigen einer Tendenz. Dennoch zeigt die vorliegende Arbeit, welche Tumorkontrolle mit den heute gängigen Therapiemethoden in einer nicht selektierten Auswahl an Patienten erreicht werden kann.

4.1.9 Zentral gelegene Melanome

Zentral posterior gelegene Melanome stellen – aufgrund ihrer Nähe zur Papille und zur Makula – eine besondere Herausforderung dar. In der vorliegenden Studie lagen ein Großteil der Melanome (70 %) zentral im Fundus mit einem Abstand ≤ 1 PD zu Makula und/oder Papille (vgl. Kapitel 3.3.1, S. 20). Eine Aussparung in der Bestrahlung dieser kritischen Strukturen ist für das zusätzliche Ziel eines Visuserhaltes unerlässlich, doch darf dabei eine adäquate Tumorkontrolle nicht vernachlässigt werden. Wie Tabelle 31 (S. 96) zeigt, gibt es viele Studien, in denen eine zentrale, posteriore Lage der Melanome mit einem reduzierten Visus nach Brachytherapie einherging; auch in der vorliegenden Arbeit war eine Nähe zu Papille und Makula mit einem schlechteren Visusergebnis assoziiert (vgl. Tabelle 13, S. 47). Gleichzeitig war die Rate an Komplikationen nach Brachytherapie bei zentral gelegenen Melanomen erhöht (vgl. Tabelle 16, S. 51). Ebenso wie in der vorliegenden Studie bei kleinen Melanomen < 7 mm Prominenz (vgl. Abbildung 36, S. 62) zeigte sich bei *Jampol, L. et al., (COMS-Studie)* ein deutlicher Zusammenhang zwischen einem Therapieversagen und einer makulanahen Tumorlage [75]. Trotzdem scheint eine zentrale Lage des Melanoms nicht prädiktiv für eine Metastasierung zu sein [7, 75]. Auch in der vorliegenden Studie waren ein geringerer Abstand zu Papille und Makula nicht mit einer erhöhten Metastasierung oder Sterblichkeit assoziiert (vgl. Tabelle 22, S. 67).

Das Management zentraler, makula- und papillennaher Tumore erfordert also, ähnlich wie bei großen Melanomen, eine besonders ausführliche Patienteninformation und individuellen Therapieentscheid, bei dem reine Standardprotokolle nicht ausreichen würden.

4.1.10 Metastasierung

Das Auftreten von Metastasen ist der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben beim Uveamelanom [1, 6]. Eine Übersicht über die prognostischen Faktoren für Metastasierung sowie die Metastasierungsraten in der vorliegenden Studie und der Literatur geben Tabelle 34, Tabelle 35 und Tabelle 36 (vgl. auch Kapitel 3.8.1, S. 63). Vergleicht man die Metastasierungsraten in der Literatur, ist eine höhere geschätzte Metastasierung bei *Diener-West, M., et al. (COMS-Studie)* [6] als bei *Shields, C.L., et al.* [7] auffallend. Die vorliegende Studie bewegt sich mit den geschätzten Metastasierungsraten zwischen den beiden oben genannten Studien. Außerdem besteht bei *Shields, C.L., et al.* [7] bei Ziliarkörpermelanomen ein höheres Risiko zur Filiarisierung als bei Aderhautmelanomen (34 vs. 25 % nach zehn Jahren), in der vorliegenden Studie ist das Risiko zur Metastasierung bei Aderhautmelanomen höher (35 vs. 27 % nach zehn Jahren, vgl. Tabelle 21, S. 65). Die Abweichungen in den Metastasierungsraten lassen sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass die Tumorgrößen (als prädiktiver Faktor für Metastasierung) in den Studien leicht voneinander abweichen. Während bei *Shields* die PUM im Durchschnitt eine Tumorprominenz von 5,6 mm aufwies, lag der Wert in der vorliegenden Arbeit bei 6,5 mm und bei *Diener-West* wurden mittelgroße und große Melanome untersucht. Laut der oben genannten Studie von *Shields et al.* steigt das Metastasierungsrisiko mit jedem Millimeter Tumorprominenz. Die Studien von *Diener-West et al.* und *Shields et al.* weisen jeweils ein großes Patientenkollektiv (2320 bzw. 7354 Patienten) auf. Die Nachkontrollen fanden aufgrund des geplanten Einschlusses in die Studie nach einem festen Schema, in angebundenen Zentren und über einen langen Zeitraum statt. In der vorliegenden retrospektiven Studie ist das Patientenkollektiv mit 182 Patienten deutlich kleiner. Nach drei Jahren waren 72 % der Patienten, nach fünf Jahren 40 % der Patienten und nach zehn Jahren 7 % der Patienten nachkontrolliert. Die Nachsorgen wurden teilweise heimatnah durchgeführt, so dass für einige Patienten keine validen Daten vorlagen. Patienten mit kleinen Melanomen und unauffälligen ophthalmologischen bzw. dermatologischen Kontrolluntersuchungen über einen Zeitraum von fünf Jahren wurden nicht mehr regulär für weitere Kontrollen aufgeboten. Dies lässt vermuten, dass an der Universitätsklinik bzw. lange nachkontrollierte Patienten große Melanome, Rezidive oder andere Unregelmäßigkeiten in den Nachkontrollen aufwiesen und so die geschätzten Metastasierungsraten zu hoch liegen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Parameter anatomisches Tumorstadium, Tumorprominenz und –basis, T-Klassifikation und Art der Primärtherapie (BT vs. Enukleation)

als statistisch signifikante prognostische Faktoren für ein erhöhtes Metastasierungsrisiko des Melanoms gefunden (s. Tabelle 22, S. 67). In der Literatur werden Tumorgröße und damit die T-Kategorie sowie das anatomische Tumorstadium ebenfalls als prognostische Faktoren für die Metastasierung genannt, eine Übersicht über die prognostischen Faktoren gibt Tabelle 34 [5, 7, 32]. In Tabelle 36 wird das Metastasierungsrisiko aufgeteilt nach T-Kategorie und Tumorstadium bei *Shields et al.* sowie in der vorliegenden Arbeit dargestellt. Während früher noch der Verdacht auf eine erhöhte Metastasierungsrate nach Eukleation bestand (sog. Zimmerman-Hypothese nach *Zimmerman et al.*, 1978, [52]), spielt die Art der Therapie laut Literatur und vielen großen Studien, wie z. B. von der COMS, keine Rolle in Bezug auf die Metastasierung [5-7, 32, 53, 55]. Zwar entwickelten in der vorliegenden Arbeit Patienten nach einer Eukleation deutlich häufiger Metastasen als nach Brachytherapie, jedoch sind die enukleierten Melanome auch signifikant größer (mittlere Prominenz 10,6 vs. 4,8 mm, vgl. Kapitel 3.4.5, S. 36). Dass wahrscheinlich die Tumorgröße der prognostische Faktor ist und nicht die Art der Therapie, zeigt die Subgruppenanalyse großer Melanome zwischen 7 und 10 mm Prominenz (Kapitel 3.10, S. 73): bei ähnlichen Tumorgrößen war kein erhöhtes Metastasierungsrisiko nach Eukleation nachweisbar.

Weitere bei *Shields, C.L. et al.* [5, 32] gefundenen prognostischen Faktoren für ein erhöhtes Metastasierungsrisiko, wie z. B. die Wachstumsform oder die Pigmentation des Melanoms, hatten in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Metastasierungsrate.

Tabelle 34 prognostische Faktoren für eine erhöhte Metastasierungsrate in der Literatur

Studie	Prognostische Faktoren für Metastasierung
<i>Diener-West, M., et al., 2005 [6]</i>	Tumordiameter
<i>Shields, C.L., et al., 2009 [7]</i>	Alter, Beteiligung des ZK, Tumorgröße, pigmentierter Tumor
<i>Shields, C.L., et al., 2013 [5]</i>	Alter, Beteiligung des ZK, Tumorgröße, KK-Konfiguration
<i>Shields, C.L., et al., 2015 [32]</i>	Tumorgröße, Alter, pigmentierter Tumor
Vorliegende Studie	Anatomisches Tumorstadium, Tumorprominenz, Art der Primärtherapie (BT vs. Enukleation), Tumorbasis, T-Klassifikation

Tabelle 35 Vergleich der geschätzten Metastasierungsrate in der Literatur mit der vorliegenden Studie, unterteilt nach Tumorart (Kaplan-Meier-Schätzer).

	Analysierte Untergruppe	n <i>n</i>	Metastasen (%)		
			<i>Vorliegende Studie (%)</i>		
			3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
<i>Diener-West, M., et al., 2005 [6]</i>	PUM	2320	10 *	25	35
		<i>182</i>	<i>8 *</i>	<i>20</i>	<i>34</i>
<i>Shields, C.L., et al., 2009 [7]</i>	PUM (5,6 mm Tumorprom.)	7354	8,5	15,2	25,4
		<i>182</i>	<i>14</i>	<i>20</i>	<i>34</i>
	ZKMM (6,6 mm Tumorprom.)	492	12,1	19,0	33,6
		<i>18</i>	<i>12</i>	<i>27</i>	<i>27</i>
	AHMM (5,5 mm Tumorprom.)	7256	8,4	15,2	25,1
		<i>164</i>	<i>14</i>	<i>19</i>	<i>35</i>

(* Rate nach zwei Jahren).

Tabelle 36 Vergleich der geschätzten Metastasierungsraten in der Literatur mit der vorliegenden Studie, unterteilt nach T-Klassifikation und anatomischem Stadium (Kaplan-Meier-Schätzer).

	Analysierte Untergruppe	n	Metastasen (%)			
			n	Vorliegende Studie (%)		
				3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Shields, C.L., et al., 2013 [5]	T1	3557	4	8	15	
		43	2	9	16	
	T2	2082	7	14	25	
		69	9	11	29	
T3	1599	19	31	49		
	54	26	35	54		
T4	493	32	51	63		
	16	32	41	n.a.		
Shields, C.L., et al., 2015 [32]	I	2767	2,0	5,1	11,9	
		33	0	8	17	
	II	3735	9,5	16,7	28,7	
		120	12	15	34	
III	1220	25,6	43,5	61,1		
	28	36	50	60		
IV	9	per definitionem schon bei Diagnosestellung metastasiert				
		1				

Bei der COMS-Studie von Diener-West, M., et al., 2005 [6] hatten 46 % der Patienten mit Metastasen diese nur in der Leber, 43 % in der Leber und anderen Organen und 11 % Metastasen ohne Leberbeteiligung. In der vorliegenden Studie war bei 45 % der Patienten nur die Leber von Filiae besiedelt, bei den restlichen Patienten zusätzlich noch weitere Organe. Bei keinem Patienten wurde eine Metastase gefunden ohne dass die Leber nicht auch betroffen gewesen wäre (vgl. Tabelle 20, S. 64). Dies kann – neben der geringen Fallzahl – an einem auf die Untersuchung der Leber konzentrierten Nachsorgeschema liegen. Eine Einschränkung der vorliegenden Studie liegt in der fehlenden Information zu der Behandlung der Metastasen.

4.1.11 Überleben

Die in dieser Studie berechneten melanomspezifischen Überlebensraten (s. Tabelle 23, S. 71) stimmen mit den Überlebensraten einer großen multizentrischen europäischen Studie mit über 7000 Patienten von *Kujala, E. et al., 2013* [33] überein und liegen im Rahmen der *COMS-Studien* und verschiedener älterer und neuerer Studiendaten, eine Übersicht gibt Tabelle 37 [6, 32, 53, 59, 60, 69, 71, 73, 80]. Die höheren Überlebensraten bei *Shields et al.* könnten möglicherweise durch einen sehr langen Nachkontrollzeitraum (Datensammlung von 1970 bis 2008) erklärt werden: die Kaplan-Meier-Schätzer liegen so näher an der Wahrheit, als wenn sie nur mit den Überlebensdaten aus den ersten fünf Jahren kalkuliert werden können. Denn gerade nach dem Auftreten von Metastasen liegt die mittlere Überlebenszeit nur noch bei sechs Monaten und das Langzeitüberleben ist sehr gering [6].

Tabelle 37 Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom anatomischen Stadium, geschätzt nach Kaplan-Meier. Vergleich zwischen verschiedenen Studiendaten.

	Stadium	5-JÜR	10-JÜR
<i>Kujala, E., et al., 2013</i> [33]	I	96 %	88 %
	II (A,B)	89 %, 81 %	80 %, 67 %
	III (A-C)	66 %, 45 %, 26 %	45 %, 27 %, 10 %
<i>Shields, C.L., et al., 2015</i> [32]	I	97 %	94 %
	II	81 %	85 %
	III	73 %	61 %
<i>Vorliegende Studie</i>	I	96 %	88 %
	II	86 %	65 %
	III	74 %	49 %

* JÜR = Jahresüberlebensrate

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung „Uveamelanom“ lag je nach Studie zwischen 60 - 75 Jahre. Damit ist häufig die Lebenserwartung der Patienten aufgrund des mittleren bis höheren Alters und vieler möglicher Begleiterkrankungen reduziert. Viele Patienten mit Uveamelanom versterben nicht aufgrund der malignen Tumorerkrankung, sondern an anderer Ursache: ein Viertel der Todesfälle in der vorliegenden Arbeit sind nicht sicher auf das Melanom zurückzuführen. *Lommatzsch, P. et al., 2000* [73] beschreibt in seiner Langzeitstudie (mittleres Follow-Up von 17,3 Jahren) eine etwa hälftige Verteilung

melanombedingter Todesfälle und Todesfälle anderer Ursachen. Von daher ist bei einer Auswertung der Todesfälle eine Unterscheidung der Todesursachen notwendig. Hierin liegt eine Einschränkung in der vorliegenden Studie. Durch das retrospektive Studiendesign waren nicht alle Patienten explizit an die Universitätsklinik Würzburg angebunden, etwaige Todesfälle wurden nicht immer erfasst und auch die Todesursache konnte nicht immer eruiert werden. Deswegen wurde bei allen Patienten mit gesicherter Metastase im Falle des Ablebens ein tumorbedingter Tod angenommen (der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Metastase und tumorbedingtem Tod wird in der Literatur mehrfach beschrieben [1, 44, 59]). Gerade Patienten ohne Metastasierung innerhalb der ersten fünf Jahre wurden nicht zwingend längerfristig an die Universitätskliniken Würzburg angebunden und Routinekontrollen fanden vermehrt heimatnah statt. Nach dem Auftreten von Metastasen ist die durchschnittliche Überlebenszeit gering. In einer Studie von Lane, A. M., et al., 2018 [81] (Untersuchungszeitraum 1982-2011) liegt das mediane Überleben nach Erstdiagnose einer Metastase insgesamt bei 3,9 Monaten, im Falle einer (frühen) Therapie der Metastasierung bei 6,3 Monaten. Das mit 11,4 Monaten vergleichsweise lange Überleben in der vorliegenden Studie (vgl. Kapitel 3.9, S. 70) könnte unter anderem durch bessere diagnostische Möglichkeiten in den letzten Jahren erklärt werden, sodass nicht die effektive Überlebenszeit, sondern eine frühere Diagnosestellung der Metastasen den Überlebenszeitraum verlängert hätte.

In einer randomisierten Studie der COMS aus dem Jahr 2006 [53] wurde das Überleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie untersucht. Die deutlich höheren Überlebensraten nach Enukleation sind am ehesten Folge der Einschlusskriterien mit einer maximalen Tumorprominenz von 10 mm, so dass sich die durchschnittlichen Tumorgößen zwischen der COMS-Studie und der vorliegenden Studie deutlich unterscheiden und ausschlaggebend für die bessere Überlebenswahrscheinlichkeit sind, eine Übersicht gibt Tabelle 38 (vgl. auch Tabelle 23, S. 71). Schaut man sich nur das melanomspezifische Überleben nach Enukleation an, findet man in einer vergleichbaren Studie von Krohn, J., et al., 2008 [71] (durchschnittliche Melanomprominenz 9,3 mm; Tumorbasis 16,1 mm) ein schlechteres melanomspezifisches Überleben nach fünf Jahren⁵² (50,5 % vs. 67 %). Nach zehn Jahren liegt die Überlebensrate bei Krohn et al. über der in der vorliegenden Arbeit (50,5 % vs. 37 %). In der Studie von Krohn wird keine Dauer der Nachkontrollen

⁵² Schätzer nach Kaplan-Meier

angegeben, der Zeitraum der Datensammlung (1993-2005) lässt aber auf eine größtenteils lange Nachsorge schließen.

Tabelle 38 Gesamt- und tumorspezifisches Überleben nach Brachytherapie bzw. Eukleation, Vergleich verschiedener Studiendaten. OAS = Gesamtüberleben, TRS = melanomspezifisches Überleben

	Therapie	10-JÜR
<i>Collaborative Ocular Melanoma Study, 2006 [53]</i>	BT – OAS	57 %
	BT – TRS	82 %
	ENU – OAS	59 %
	ENU – TRS	83 %
<i>Vorliegende Studie</i>	BT – OAS	69 %
	BT – TRS	75 %
	ENU – OAS	37 %
	ENU – TRS	42 %

* JÜR = Jahresüberlebensrate

4.2 Irismelanome

Im Zeitraum Januar 2003 bis November 2014 wurden an der Augenklinik Würzburg vier Patientinnen mit einem Irismelanom mittels Resektion behandelt (vgl. Kapitel 3.11, S. 82). Kein Irismelanom wurde bestrahlt oder enukleiert. Bei insgesamt 186 behandelten Fällen von Uveamelanomen ergibt dies ein prozentuales Auftreten von etwa 2 % - wobei etwaige Irismelanome, die noch nicht therapiebedürftig („Watchful Waiting“) waren, nicht erfasst wurden. In der Literatur liegt die Häufigkeit von Irismelanomen bei etwa 2 - 4 % [16, 47]. Mit einem Alter von im Schnitt 42 Jahren liegt das mittlere Alter leicht unter dem der beiden großen Studien von *Shields et al.* (n = 285 bzw. 317; Durchschnittsalter 50 Jahre) [7, 65]. Die Metastasierungsrate ist beim Irismelanom mit 2 % nach drei Jahren und 5,2 % nach fünf Jahren deutlich geringer als beim posterioren Uveamelanom [65]. Auch in der vorliegenden Arbeit ist im Nachkontrollzeitraum bei keiner der Patientinnen eine Metastase festgestellt worden und alle vier Patientinnen waren zum Ende der Datenerhebung am Leben. Die Metastasierungsrate von 0 % ist bei einem so kleinen Patientenkollektiv nicht aussagekräftig, zeugt jedoch von einer adäquaten und rechtzeitigen Behandlung der Irismelanome.

5 Zusammenfassung

Das maligne Uveamelanom ist ein seltener intraokularer Tumor, der vorwiegend im hohen Alter auftritt. Es stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, darunter auch die hier verglichenen Therapien Brachytherapie und Enukleation. Die Therapieentscheidung wurde anhand vieler Faktoren getroffen. Einer der wichtigsten Faktoren war dabei sicherlich die Tumorprominenz, daneben spielten auch noch der aktuelle Visus sowie der Visus des Partnerauges, die Lage des Melanoms, die Symptome und Begleiterkrankungen sowie der Patientenwunsch eine wichtige Rolle.

Vorteile der Brachytherapie sind ein Bulbuserhalt mit der Möglichkeit einer erhaltenen Sehschärfe. Nach einer Brachytherapie konnte vor allem bei wenig prominenten Melanomen eine gute Tumorkontrolle erzielt werden. Bei steigender Tumorprominenz, vor allem ab einer Tumorgroße > 7 mm, zeigte sich eine mehrheitlich nicht zufriedenstellende Tumorkontrolle mit der Notwendigkeit von (mehrfachen) Revisionen. Außerdem war die Rate an Komplikationen erhöht und die Sehkraft konnte häufig nicht adäquat erhalten bleiben. Eine Brachytherapie bei Melanomen > 7 mm Tumorprominenz sollte mit dem Patienten deshalb ausführlich diskutiert werden. Sehr große Melanome > 11 mm Prominenz wurden an der Augenklinik der Julius-Maximilian-Universität Würzburg ausschließlich enukleiert.

Mit steigender Tumorprominenz war ein erhöhtes Risiko der Tumormetastasierung sichtbar, ein weiterer Risikofaktor war eine große Tumorbasis. Mit der insgesamt höheren Metastasierungsrate großer Tumore lässt sich auch die erhöhte Metastasierungsrate nach einer Enukleation erklären. Vergleicht man die Metastasierung großer Melanome nach Brachytherapie und Enukleation, findet man jedoch trotz teilweise reduzierter primärer Tumorkontrolle kein signifikant erhöhtes Metastasierungsrisiko nach einer Brachytherapie.

Mit den oben genannten Therapieregimen wird an der Augenklinik Würzburg eine adäquate Behandlung der Uveamelanome durchgeführt, wie ein Vergleich der Reinterventions-, Metastasierungs- und Überlebensraten mit der Literatur zeigt.

6 Literaturverzeichnis

1. Grehn, F., *Augenheilkunde*. Vol. 31. 2012, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
2. Virgili, G., et al., *Incidence of uveal melanoma in Europe*. *Ophthalmology*, 2007. **114**(12): p. 2309-15.
3. (BMG), B.f.G. *Seltene Erkrankungen*. 2018 [cited 2018 16.04.2018]; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen/>
4. Shields, C.L., et al., *Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients*. *Ophthalmology*, 2002. **109**(10): p. 1838-49.
5. Shields, C.L., et al., *American Joint Committee on Cancer Classification of Posterior Uveal Melanoma (Tumor Size Category) Predicts Prognosis in 7731 Patients*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(10): p. 2066-2071.
6. Diener-West, M., 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*. *Arch Ophthalmol*, 2005. **123**(12): p. 1639-43.
7. Shields, C.L., et al., *Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes*. *Arch Ophthalmol*, 2009. **127**(8): p. 989-98.
8. Singh, A.D., M.E. Turell, and A.K. Topham, *Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival*. *Ophthalmology*, 2011. **118**(9): p. 1881-5.
9. Chang, A.E., L.H. Karnell, and H.R. Menck, *The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society*. *Cancer*, 1998. **83**(8): p. 1664-78.
10. Aziz, H.A., et al., *Vision Loss Following Episcleral Brachytherapy for Uveal Melanoma: Development of a Vision Prognostication Tool*. *JAMA Ophthalmol*, 2016. **134**(6): p. 615-20.
11. Shields, C.L., et al., *Prognosis of uveal melanoma based on race in 8100 patients: The 2015 Doyne Lecture*. *Eye (Lond)*, 2015. **29**(8): p. 1027-35.
12. Damato, E.M. and B.E. Damato, *Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(8): p. 1582-9.
13. Salvi, S.M., et al., *Uveal Melanoma Regression after Brachytherapy: Relationship with Chromosome 3 Monosomy Status*. *Ocul Oncol Pathol*, 2017. **3**(2): p. 87-94.
14. Weis, E., et al., *The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis*. *Arch Ophthalmol*, 2006. **124**(1): p. 54-60.
15. Lüllmann-Rauch, R., *Taschenlehrbuch Histologie*. Vol. 3. 2009, Stuttgart: Thieme.
16. Kaliki, S. and C.L. Shields, *Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer*. *Eye (Lond)*, 2017. **31**(2): p. 241-257.
17. Drenckhahn, *Taschenbuch Anatomie*. 3. Auflage, 2020: © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München
18. McLean, I.W., et al., *Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology*. *Am J Ophthalmol*, 1983. **96**(4): p. 502-9.
19. Singh, A.D., et al., *The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later*. *Br J Ophthalmol*, 2004. **88**(7): p. 962-7.

20. Nakajima, T., et al., *Immunohistochemical demonstration of S100 protein in malignant melanoma and pigmented nevus, and its diagnostic application*. *Cancer*, 1982. **50**(5): p. 912-8.
21. Pluot, M., A. Joundi, and E. Grosshans, [*Contribution of monoclonal antibody HMB45 in the histopathologic diagnosis of melanoma*]. *Ann Dermatol Venereol*, 1990. **117**(10): p. 691-9.
22. Hofbauer, G.F., et al., *Melan A/MART-1 immunoreactivity in formalin-fixed paraffin-embedded primary and metastatic melanoma: frequency and distribution*. *Melanoma Res*, 1998. **8**(4): p. 337-43.
23. Field, M.G. and J.W. Harbour, *Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014. **25**(3): p. 234-9.
24. Onken, M.D., et al., *Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death*. *Cancer Res*, 2004. **64**(20): p. 7205-9.
25. Metz, C.H., et al., [*Uveal melanoma: current insights into clinical relevance of genetic testing*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2013. **230**(7): p. 686-91.
26. Demirci, H., et al., *Ring melanoma of the ciliary body: report on twenty-three patients*. *Retina*, 2002. **22**(6): p. 698-706; quiz 852-3.
27. Zografos, L., et al., [*Contribution of ultrasound biomicroscopy to conservative treatment of anterior uveal melanoma*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1996. **208**(5): p. 414-7.
28. Kat'kova, E.A., [*Ultrasound monitoring of the course of uveal melanoma*]. *Vestn Oftalmol*, 2006. **122**(4): p. 3-6.
29. Delgado, S., et al., *Ultrasound, histopathological, and genetic features of uveal melanoma in a Mexican-Mestizo population*. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2018. **93**(1): p. 15-21.
30. Singh, A.D., et al., *Fine-needle aspiration biopsy of uveal melanoma: outcomes and complications*. *Br J Ophthalmol*, 2016. **100**(4): p. 456-62.
31. Sellam, A., et al., *Fine Needle Aspiration Biopsy in Uveal Melanoma: Technique, Complications, and Outcomes*. *Am J Ophthalmol*, 2016. **162**: p. 28-34 e1.
32. Shields, C.L., et al., *American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture*. *Ophthalmology*, 2015. **122**(6): p. 1180-1186.
33. Kujala, E., et al., *Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2013. **31**(22): p. 2825-31.
34. Shields, J.A., et al., *Pseudomelanomas of the posterior uveal tract: the 2006 Taylor R. Smith Lecture*. *Retina*, 2005. **25**(6): p. 767-71.
35. Qiu, M. and C.L. Shields, *Choroidal Nevus in the United States Adult Population: Racial Disparities and Associated Factors in the National Health and Nutrition Examination Survey*. *Ophthalmology*, 2015. **122**(10): p. 2071-83.
36. Shields, C.L., et al., *Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases*. *Arch Ophthalmol*, 2009. **127**(8): p. 981-7.
37. Shields, C.L., et al., *Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors*. *Arch Ophthalmol*, 2000. **118**(3): p. 360-4.
38. *Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6*. *Am J Ophthalmol*, 1998. **125**(6): p. 745-66.
39. Weis, E., et al., *Management of uveal melanoma: a consensus-based provincial clinical practice guideline*. *Curr Oncol*, 2016. **23**(1): p. e57-64.

40. Eskelin, S., et al., *Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment*. *Ophthalmology*, 2000. **107**(8): p. 1443-9.
41. Naseripour, M., et al., *Ruthenium-106 brachytherapy for thick uveal melanoma: reappraisal of apex and base dose radiation and dose rate*. *J Contemp Brachytherapy*, 2016. **8**(1): p. 66-73.
42. Aziz, H.A., et al., *Episcleral brachytherapy of uveal melanoma: role of intraoperative echographic confirmation*. *Br J Ophthalmol*, 2017. **101**(6): p. 747-751.
43. Shields, C.L., et al., *Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients*. *Arch Ophthalmol*, 2002. **120**(7): p. 933-40.
44. Gragoudas, E., et al., *Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma*. *Arch Ophthalmol*, 2002. **120**(12): p. 1665-71.
45. Gragoudas, E.S., et al., *Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2002. **100**: p. 43-8; discussion 48-9.
46. Dunavoelgyi, R., et al., *Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **81**(1): p. 199-205.
47. Tarlan, B. and H. Kiratli, *Uveal Melanoma: Current Trends in Diagnosis and Management*. *Turk J Ophthalmol*, 2016. **46**(3): p. 123-137.
48. Susskind, D., et al., *Endoresection with adjuvant ruthenium brachytherapy for selected uveal melanoma patients - the Tuebingen experience*. *Acta Ophthalmol*, 2016.
49. Boker, A., et al., *Neoadjuvant proton beam irradiation vs. adjuvant ruthenium brachytherapy in transscleral resection of uveal melanoma*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018. **256**(9): p. 1767-1775.
50. Shields, J.A. and C.L. Shields, *Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture*. *Ophthalmology*, 2015. **122**(2): p. 414-28.
51. Bell, D.J. and M.W. Wilson, *Choroidal melanoma: natural history and management options*. *Cancer Control*, 2004. **11**(5): p. 296-303.
52. Zimmerman, L.E., I.W. McLean, and W.D. Foster, *Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells*. *Br J Ophthalmol*, 1978. **62**(6): p. 420-5.
53. Collaborative Ocular Melanoma Study, G., *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28*. *Arch Ophthalmol*, 2006. **124**(12): p. 1684-93.
54. Singh, A.D. and A. Topham, *Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973-1997*. *Ophthalmology*, 2003. **110**(5): p. 962-5.
55. Diener-West, M., et al., *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18*. *Arch Ophthalmol*, 2001. **119**(7): p. 969-82.
56. Schuler-Thurner, B., et al., *[Immunotherapy of uveal melanoma: vaccination against cancer. Multicenter adjuvant phase 3 vaccination study using dendritic cells laden with tumor RNA for large newly diagnosed uveal melanoma]*. *Ophthalmologie*, 2015. **112**(12): p. 1017-21.

57. Oliva, M., A.J. Rullan, and J.M. Piulats, *Uveal melanoma as a target for immune-therapy*. *Ann Transl Med*, 2016. **4**(9): p. 172.
58. Bagger, M., et al., *The prognostic effect of American Joint Committee on Cancer staging and genetic status in patients with choroidal and ciliary body melanoma*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2015. **56**(1): p. 438-44.
59. Kujala, E., T. Makitie, and T. Kivela, *Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003. **44**(11): p. 4651-9.
60. Hawkins, B.S. and G. Collaborative Ocular Melanoma Study, *The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24*. *Am J Ophthalmol*, 2004. **138**(6): p. 936-51.
61. Shields, C.L., et al., *Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases*. *Retina*, 2012. **32**(7): p. 1363-72.
62. Li, W., E.S. Gragoudas, and K.M. Egan, *Metastatic melanoma death rates by anatomic site after proton beam irradiation for uveal melanoma*. *Arch Ophthalmol*, 2000. **118**(8): p. 1066-70.
63. Prescher, G., et al., *Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma*. *Lancet*, 1996. **347**(9010): p. 1222-5.
64. Shields, C.L., et al., *Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens*. *Ophthalmology*, 2011. **118**(2): p. 396-401.
65. Shields, C.L., et al., *Iris melanoma: features and prognosis in 317 children and adults*. *J AAPOS*, 2012. **16**(1): p. 10-6.
66. Shields, C.L., et al., *Iris nevus growth into melanoma: analysis of 1611 consecutive eyes: the ABCDEF guide*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(4): p. 766-72.
67. Shields, C.L., et al., *Iris melanoma management with iodine-125 plaque radiotherapy in 144 patients: impact of melanoma-related glaucoma on outcomes*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(1): p. 55-61.
68. Diener-West, M., et al., *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**(7): p. 951-65.
69. Bergman, L., et al., *Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003: survival and functional outcomes in the Swedish population*. *Ophthalmology*, 2005. **112**(5): p. 834-40.
70. Melia, B.M., et al., *Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16*. *Ophthalmology*, 2001. **108**(2): p. 348-66.
71. Krohn, J., et al., *Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation*. *Eye (Lond)*, 2008. **22**(11): p. 1398-403.
72. Seibel, I., et al., *Local Recurrence After Primary Proton Beam Therapy in Uveal Melanoma: Risk Factors, Retreatment Approaches, and Outcome*. *Am J Ophthalmol*, 2015. **160**(4): p. 628-36.
73. Lommatzsch, P.K., C. Werschnik, and E. Schuster, *Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2000. **238**(2): p. 129-37.
74. Riechardt, A.I., et al., *Proton beam therapy of parapapillary choroidal melanoma*. *Am J Ophthalmol*, 2014. **157**(6): p. 1258-65.
75. Jampol, L.M., et al., *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19*. *Ophthalmology*, 2002. **109**(12): p. 2197-206.

76. van Beek, J.G.M., et al., *Quality of life: fractionated stereotactic radiotherapy versus enucleation treatment in uveal melanoma patients*. Acta Ophthalmol, 2018. **96**(8): p. 841-848.
77. Klingenstein, A., et al., *Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after enucleation in comparison to CyberKnife treatment*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016. **254**(5): p. 1005-12.
78. Puusaari, I., et al., *Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas*. Ophthalmology, 2003. **110**(11): p. 2223-34.
79. Verma, V. and M.P. Mehta, *Clinical Outcomes of Proton Radiotherapy for Uveal Melanoma*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016. **28**(8): p. e17-27.
80. Lane, A.M., I.K. Kim, and E.S. Gragoudas, *Long-term Risk of Melanoma-Related Mortality for Patients With Uveal Melanoma Treated With Proton Beam Therapy*. JAMA Ophthalmol, 2015. **133**(7): p. 792-6.
81. Lane, A.M., I.K. Kim, and E.S. Gragoudas, *Survival Rates in Patients After Treatment for Metastasis From Uveal Melanoma*. JAMA Ophthalmol, 2018.

I Abkürzungsverzeichnis

I.a Abkürzungen

AH(MM)	Aderhaut(melanom)
AJCC	American Joint Cancer Committee
BT	Brachytherapie
bzw.	beziehungsweise
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
E	Entlassung aus der Augenklinik postinterventionell
Enu	Enukleation
FE	Fellow Eye = vom Tumor nicht-betroffenes Auge
FZ	Fingerzählen
ggf.	gegebenenfalls
HBW	Handbewegung
I ¹²⁵	Iod ¹²⁵
JÜR	Jahresüberlebensrate
log.	logarithmiert
logMAR	Logarithm of the Minimal Angle of Resolution
MW	Mittelwert
N.	Nervus
OAS	„overall survival“ = Gesamtüberleben
P	Signifikanzniveau
PD	Papillendurchmesser
Perz.	Perzentile
Prom.	Prominenz
RAPD	Relativer afferenter Pupillendefekt
Ru ¹⁰⁶	Ruthenium ¹⁰⁶
S.	Seite
SD	„standard deviation“ = Standardabweichung
TRS	„tumor-related survival“ = melanomabhängiges Überleben
TTT	Transpupillare Thermotheapie
v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZK(MM)	Ziliarkörpermelanom

I.b Einheiten

J	Jahre
mm	Millimeter
Mo	Monate
t	Tage
Gy	Gray
mW	Milliwatt

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	schematische Darstellung des Bulbus.....	3
Abbildung 2	Alter (klassiert) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	20
Abbildung 3	Vergleich von a) Tumorprominenz und b) Tumorbreite.....	22
Abbildung 4	Anzahl der Melanome in der jeweiligen Größenkategorie.....	24
Abbildung 5	Klassifikation der Melanome.....	24
Abbildung 6	Vaskularisierung der posterioren Uveamelanome.....	26
Abbildung 7	Sehschärfe des betroffenen Auges vor Therapiebeginn.....	27
Abbildung 8	Sehschärfe (logMAR) beider Augen vor Therapiebeginn.....	28
Abbildung 9	Verteilung der Dezimalvisus vor Therapiebeginn.....	29
Abbildung 10	Sehstärke des betroffenen Auges.....	30
Abbildung 11	Sehschärfe (in logMAR) des betroffenen Auges.....	30
Abbildung 12	Zustand der Linse des betroffenen Auges vor Therapiebeginn.....	31
Abbildung 13	Zeitpunkt der invasiven Therapie nach Diagnosestellung.....	33
Abbildung 14	Liegedauer des Ruthenium ¹⁰⁶ -Applikators.....	34
Abbildung 15	Anzahl der TTT-Behandlungen.....	35
Abbildung 16	Tumorprominenz und Tumorbasis vor Primärtherapie;.....	36
Abbildung 17	Verteilung der Primärtherapie.....	37
Abbildung 18	Sehschärfe (in logMAR) des betroffenen Auges.....	38
Abbildung 19	Sehschärfe, klassiert (in Dezimalvisus).....	39
Abbildung 20	Verteilung der Dezimalvisus.....	39
Abbildung 21	Tumorprominenzen (P) im zeitlichen Verlauf.....	42
Abbildung 22	Regression (R) der Tumorprominenz im zeitlichen Verlauf.....	43
Abbildung 23	Regression der Tumorprominenz im zeitlichen Verlauf.....	43
Abbildung 24	Sehschärfe des betroffenen Auges.....	45
Abbildung 25	Verteilung der Dezimalvisus des betroffenenAuges.....	46
Abbildung 26	Entwicklung der Sehschärfe (S) nach Brachytherapie.....	47
Abbildung 27	Sehschärfe nach Brachytherapie (in logMAR).....	48
Abbildung 28	zeitliches Auftreten von Komplikationen nach Brachytherapie.....	50
Abbildung 29	Zustand der Linse des betroffenen Auges.....	52
Abbildung 30	Prozentsatz der Patienten mit seröser Begleitamotio.....	53
Abbildung 31	Komplikationen nach E nukleation.....	54
Abbildung 32	Verteilung der unterschiedlichen Revisionen.....	56
Abbildung 33	Revisionen nach primärer Brachytherapie.....	57
Abbildung 34	Revisionen nach Brachytherapie.....	59
Abbildung 35	Vergleich der a) Tumorprominenz und b) Tumorbasis.....	61
Abbildung 36	revisionsfreies Überleben bei kleinen Melanomen.....	62
Abbildung 37	metastasenfreies Überleben.....	65
Abbildung 38	Metastasenfreies Überleben (nach Therapiebeginn).....	69
Abbildung 39	Gesamt- und tumorabhängiges Überleben.....	70
Abbildung 40	Gesamtüberleben nach Therapiebeginn.....	72
Abbildung 41	tumorabhängiges Überleben.....	72
Abbildung 42	Melanomgröße vor Primärtherapie.....	74
Abbildung 43	Tumorprominenzen.....	74
Abbildung 44	Sehschärfe (in logMAR) des betroffenen Auges.....	75
Abbildung 45	Sehschärfe bei großen Melanomen, klassiert (in Dezimalvisus).....	75
Abbildung 46	Tumorprominenzen (P) im zeitlichen Verlauf.....	76
Abbildung 47	Regression der Tumorprominenz.....	77
Abbildung 48	Sehschärfe bei großen Melanomen.....	78
Abbildung 49	Revisionen nach Brachytherapie.....	79
Abbildung 50	metastasenfreies Überleben nach Primärtherapie.....	80
Abbildung 51	Überleben nach Primärtherapie bei großen Melanomen.....	81

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	T-Klassifikation des Irismelanom	6
Tabelle 2	Klassifikation des posterioren Uvealmelanoms	6
Tabelle 3	Klassifikation des PUM in Untergruppen der Tumorkategorie	7
Tabelle 4	Anatomisches Stadium des posterioren Uveamelanoms	7
Tabelle 5	TumorgroÙe (Prominenz und Basis) vor Ersttherapie;	23
Tabelle 6	Anzahl der Melanome in der jeweiligen Größekategorie	23
Tabelle 7	Tumorcharakteristika vor Primärtherapie	25
Tabelle 8	Sehschärfe vor Therapiebeginn	28
Tabelle 9	Sehschärfe des betroffenen Auges vor Therapiebeginn	38
Tabelle 10	Verteilung der histologischen Zelltypen	40
Tabelle 11	Tumorprominenz im zeitlichen Verlauf	42
Tabelle 12	Sehschärfe des betroffenen Auges	46
Tabelle 13	Visusergebnis zwei Jahre nach Brachytherapie	47
Tabelle 14	Auftreten von Komplikationen nach Brachytherapie	49
Tabelle 15	Auftreten von Komplikationen nach Brachytherapie	51
Tabelle 16	Auftreten von Komplikationen	51
Tabelle 17	Revisionen nach Brachytherapie	58
Tabelle 18	Revisionsfreies Überleben nach Brachytherapie	60
Tabelle 19	Bulbuserhalt nach Brachytherapie	60
Tabelle 20	Lokalisation der Metastasen	64
Tabelle 21	Geschätzte Metastasierungsrate nach Kaplan-Meier	65
Tabelle 22	Prädiktive Faktoren für metastasenfreies Überleben	67
Tabelle 23	Überlebensraten nach Kaplan-Meier	71
Tabelle 24	Revisionen nach Brachytherapie	79
Tabelle 25	geschätzte Metastasierungsrate	80
Tabelle 26	Gesamtüberleben (in Prozent) bei großen Melanomen	81
Tabelle 27	Basismerkmale der PUM vor Therapiebeginn	84
Tabelle 28	Vergleich der Tumorprominenz und -basis	90
Tabelle 29	T-Klassifikation und anatomisches Stadium	92
Tabelle 30	Vergleich der Sehschärfe	95
Tabelle 31	Prognostische Faktoren für einen reduzierten Visus	96
Tabelle 32	Lokale Tumorkontrolle nach Brachytherapie	99
Tabelle 33	Vergleich der E nukleationsrate	102
Tabelle 34	prognostische Faktoren für eine erhöhte Metastasierungsrate	108
Tabelle 35	Vergleich der geschätzten Metastasierungsrate	108
Tabelle 36	Vergleich der geschätzten Metastasierungsraten	109
Tabelle 37	Tumorspezifisches Überleben	110
Tabelle 38	Gesamt- und tumorspezifisches Überleben	112

IV Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Meyer-ter-Vehn, der mich auf meinem Weg der Dissertation stetig begleitet hat. Seine konstante Betreuung, ständige Erreichbarkeit sowie alle Hinweise und Korrekturen haben diese Dissertation ermöglicht.

Für ihre Geduld und Mühe beim Heraussuchen zahlreicher Akten, ihrer Unterstützung bei Nachforschungen und Beantwortung meiner Nachfragen möchte ich den Teams des Archivs sowie des Histologielaors der Augenklinik Würzburg danken. Ebenso danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Hautklinik der Universität Würzburg für ihre enge und freundliche Zusammenarbeit.

Zuletzt gilt mein Dank noch meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden für die ununterbrochene Unterstützung, Förderung sowie das außerordentliche Verständnis.

V Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtstag: 25.12.1991
Geburtsort: Düsseldorf

Weiterbildung

Ab 08/2021 Assistenzärztin Anästhesie
Ospedale Regionale Civico di Lugano, Lugano, Schweiz
11/2020 Schweizer Facharztprüfung Allgemeine Innere Medizin
10/2020 - 06/2021 Assistenzärztin Gynäkologie und Geburtshilfe
Kantonsspital Uri, Altdorf, Schweiz
07/2018 - 09/2020 Assistenzärztin Allgemeine Innere Medizin
Kantonsspital Uri, Altdorf, Schweiz

Ausbildung

11/2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02/2015 - 07/2015 ERASMUS-Auslandssemester in Ferrara, Italien
07/2013 - 11/2017 Stipendiatin der *Konrad-Adenauer-Stiftung e.V.*
03/2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2011 - 11/2017 Humanmedizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

2002 - 2010 St.-Ursula-Gymnasium Düsseldorf, Abschluss Abitur
1998 - 2002 katholische Grundschule Niederkassel, Düsseldorf

Sprachen

Deutsch Muttersprache
Englisch fließend in Wort und Schrift
Italienisch fließend in Wort und Schrift (Sprachniveau C1)
Französisch sehr gute Kenntnisse (DELF B2, inkl. „français medical“)
Latein Latinum