

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. (UMF<sup>lassy</sup>) F. Grehn

***Ruthenium-106/ Jod-125 Brachytherapie, transpupilläre  
Thermotherapie und Enucleatio bulbi bei Ziliarkörper- und  
Aderhautmelanomen an der Universität Würzburg***

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Jochen Miller  
aus Hammelburg

Würzburg, Februar 2010

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. (UMF lassy) F. Grehn

Ko-Referent: Prof. Dr. M. Flentje

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.8.2010

Der Promovend ist Zahnarzt.

Meinen lieben Eltern.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE	1
1.2	HISTOPATHOLOGIE	2
1.3	SYMPTOMATIK	3
1.4	DIAGNOSTIK	3
1.5	DIFFERENTIALDIAGNOSEN	4
1.6	THERAPIE	5
1.7	ZIEL DER ARBEIT	6
<b>2</b>	<b>PATIENTENGUT UND METHODIK</b>	<b>8</b>
2.1	PATIENTENGUT	8
2.2	METHODIK	8
2.2.1	<i>Datenerhebung</i>	8
2.2.2	<i>Erfasste Daten</i>	9
2.2.3	<i>Datenverarbeitung und statistische Verfahren</i>	12
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>13</b>
3.1	DEMOGRAPHISCHE FAKTOREN	13
3.1.1	<i>Geschlechtsverteilung</i>	13
3.1.2	<i>Altersverteilung</i>	14
3.1.3	<i>Lateralität</i>	15
3.1.4	<i>De novo/Nävus</i>	15
3.2	KLINISCHE UNTERSUCHUNG	15
3.2.1	<i>Symptome</i>	15
3.2.2	<i>Fundusskizze</i>	16
3.2.2.1	Tumorlokalisation	16
3.2.2.2	Seröse Begleitablatio	20
3.2.2.3	Tumorpigmentierung	21
3.2.2.4	Orange pigment	21
3.2.2.5	Drusen	22
3.2.3	<i>Ultraschalluntersuchung</i>	22
3.2.3.1	longitudinaler Durchmesser	22
3.2.3.2	transversaler Durchmesser	23
3.2.3.3	Prominenz	23
3.2.3.4	Tumorbinnenreflektivität	24
3.2.3.5	seröse Begleitablatio	25
3.2.3.6	Kragenknopf-Konfiguration/ Aderhautexkavation	25
3.2.4	<i>Fluorescein-Angiographie</i>	26
3.3	THERAPIE	26
3.3.1	<i>Therapiebeginn</i>	26
3.3.2	<i>Enucleatio bulbi</i>	27
3.3.2.1	Komplikationen nach Enukleation mit/ohne Orbitaimplantat	28
3.3.3	<i>Transpupilläre Thermotherapie (TTT)</i>	29
3.3.4	<i>Brachytherapie (Ru106/Jod125)</i>	30
3.3.4.1	durchschnittliche Bestrahlungsdauer	30
3.3.4.2	Tumorspitzendosis	31
3.3.4.3	Komplikationen	31
3.3.4.4	Strahlenretinopathie	31
3.3.4.5	Optikopathie	32
3.3.4.6	Makulopathie	34
3.3.4.7	Diplopie	35
3.4	VISUSVERLAUF	36
3.5	HISTOLOGIE	45

3.6	SEKUNDÄRENUKLEATION/ LOKALREZIDIV .....	45
3.7	METASTASEN .....	46
3.7.1	<i>Inzidenz der Metastasen</i> .....	46
3.7.2	<i>Erstdiagnose der Metastasen</i> .....	47
3.7.3	<i>Überleben nach Metastasen</i> .....	49
3.7.4	<i>Lokalisation der Metastasen</i> .....	49
3.8	MORTALITÄT .....	51
3.9	NACHBEOBACHTUNGSZEIT .....	52
3.10	ÜBERLEBENS RATEN .....	52
3.11	TUMORNACHSORGE UND THERAPIE DES METASTASIIERTEN ÄDERHAUTMELANOMS .....	55
3.12	LABORDATEN/METASTASENSCREENING .....	56
3.13	ZWEITTUMORLISTE .....	56
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>57</b>
4.1	GESCHLECHTSVERTEILUNG .....	57
4.2	ALTERSVERTEILUNG .....	57
4.3	NÄVUS/DE NOVO .....	58
4.4	SYMPTOME .....	58
4.5	ORANGE PIGMENT .....	58
4.6	DRUSEN .....	58
4.7	LOKALISATION .....	59
4.8	KRAGENKNOPFKONFIGURATION .....	60
4.9	HISTOLOGIE .....	61
4.10	VISUSVERLAUF .....	62
4.11	STRAHLENKOMPLIKATIONEN .....	63
4.12	REZIDIVRATE .....	64
4.13	SEKUNDÄRENUKLEATIONEN .....	65
4.14	INZIDENZ DER METASTASEN .....	65
4.15	ÜBERLEBEN NACH METASTASEN .....	67
4.16	LOKALISATION DER METASTASEN .....	68
4.17	METASTASENSCREENING .....	68
4.18	ZWEITTUMORE .....	69
4.19	MORTALITÄT .....	70
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>74</b>

## DANKSAGUNG

## LEBENS LAUF

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das maligne Melanom der Uvea ist der häufigste primäre intraokulare Tumor. Nach der Haut ist die Uvea der zweithäufigste Manifestationsort des malignen Melanoms. Die Uvea (Gefäßhaut) besteht anatomisch aus drei Abschnitten:

- Regenbogenhaut (Iris)
- Ziliarkörper (Corpus ciliare)
- Aderhaut (Chorioidea)

Das Aderhautmelanom macht ungefähr 85% der Uveamelanome aus, gefolgt vom Ziliarkörpermelanom mit ca. 10% und dem seltenen Irismelanom mit etwa 5%.

Die Inzidenz der Aderhaut- und Ziliarkörpermelanome beträgt bei Kaukasiern 6-7 neue Fälle pro einer Millionen Einwohner pro Jahr [32, 52].

Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen der fünften und siebten Lebensdekade. Sehr selten treten Aderhautmelanome bei Kindern auf. Patienten mit heller Haut und blauer Iris sind häufiger betroffen, bei Farbigen stellt das Aderhautmelanom eine Rarität dar.

Es gibt keine Seitenpräferenz, ein beidseitiges Auftreten des Aderhautmelanoms ist eine Rarität [38].

Eine Geschlechtsprädisposition liegt nicht vor.

Die genaue Ätiologie ist noch unbekannt. Vermutlich entwickelt sich das maligne Aderhautmelanom aus pigmentierten Zellen in der Aderhaut [52].

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Melanoms gelten:

- Aderhautnävi: Ein unverdächtiger Aderhautnaevus entartet selten mit einem Risiko von etwa 1:5000 pro Jahr [20, 50, 57]. Das Risiko ist bei suspektem Naevi (Orange pigment, einer Begleitablato, subjektiven Symptome und/oder einer Prominenz von > 2mm und Nähe zur Papille) deutlich erhöht. Verdächtige Nävi sollten ophthalmologisch aufgrund der Entartungsmöglichkeit auf Wachstum fotodokumentiert und kontrolliert werden.
- Neurofibromatose Typ 1 (Morbus von Recklinghausen): Aufgrund der multiplen melanozytären Nävi als Krankheitsmanifestation ist das Risiko einer malignen Transformation erhöht.

- okuläre Melanozytose / okulodermale Melanozytose (Nävus von Ota): Durch die Hyperpigmentation im betroffenen Gebiet ist die Prädisposition zum malignen Melanom der Uvea erhöht.
- dysplastisches Nävuszellnävus-Syndrom: Aufgrund der genetisch erworbenen erhöhten Inzidenz zu multiplen Nävuszellnävus konnte ein erhöhtes Risiko für maligne Melanome nachgewiesen werden.
- genetische Faktoren: Obwohl in der Literatur eine familiäre Prädisposition vereinzelt beschrieben wurde, ist eine hereditäre Genese nicht bekannt. Jedoch vermutet man aufgrund DNA-Analysen bei Vorliegen bestimmter chromosomalen Anomalien ein signifikant erhöhtes Risiko Metastasen zu bilden. Analysiertes Tumormaterial zeigte gehäuft eine Monosomie des Chromosom 3, eine Trisomie 8 oder eine Vermehrung von DNA-Anteilen des Chromosom 8 [52].

## **1.2 Histopathologie**

Früher wurden nach der Callender Klassifikation von 1931 sechs verschiedene histologisch differenzierbare Zelltypen unterschieden [7]:

spindel-A-zellige, spindel-B-zellige, epitheloidzellige, faszikuläre, gemischtzellige und nekrotische Melanome.

Nach der mehrfach durch McLean modifizierten Callender Klassifikation wird heute zwischen Spindelzell-, Epitheloidzell- und gemischtzelligen Melanomen unterschieden [40]. Eine Differenzierung von spindel-A- und spindel-B-zelligen Melanomen wurde fallengelassen, da reine spindel-A-zellige Melanome als 100% benigne eingestuft wurden, und seitdem als Naevi klassifiziert werden. Zusätzlich bestanden reine Spindelzellmelanome fast durchweg aus einer Mischung der beiden A und B Spindelzellen.

Das Wachstum der Melanome ist meist nodulär (90%), selten flächig diffus.

Aderhautmelanome metastasieren ausschließlich hämatogen, da die Aderhaut keine Lymphgefäße besitzt. Am häufigsten manifestieren sich Fernmetastasen in der Leber (ca. 90%), gefolgt von der Lunge. Knochen- und Hautmetastasen sind selten [33].



### **1.3 Symptomatik**

Die klinische Symptomatik des Aderhautmelanoms hängt stark von der Lokalisation und Größe des Tumors ab. Am hinteren Augenpol gelegene, im Bereich der Makula und des N. opticus lokalisierte Tumoren machen sich meist frühzeitig durch Visusminderung oder relative Gesichtsfelddefekte bemerkbar. Die häufigsten Symptome sind Photopsien (Lichtblitze), Mouches volantes ("herumfliegende Mücken" - Wahrnehmung dunkler Punkte oder Fäden, die sich bei Blickbewegungen mitbewegen), Metamorphopsien (Verzerrtsehen), Schatten- oder Verschwommensehen. Peripher gelegene Tumoren können hingegen lange Zeit asymptomatisch bleiben, Zufallsdiagnosen bei Routineuntersuchungen sind keine Seltenheit. Solche Tumoren machen sich erst durch sekundäre Veränderungen infolge des Tumorwachstums wie exsudative Ablatio retinae, Subluxation der Linse, Vorderkammereinbruch des Tumors, intraokulären Blutungen oder eines Sekundärglaukoms bemerkbar.

Aderhautmelanome sind meist schmerzlos. Allerdings kann ein Sekundärglaukom oder die Reizung der langen hinteren Ziliarnerven bei fortgeschrittenem Tumorwachstum zu Schmerzsymptomatik führen.

### **1.4 Diagnostik**

Die Diagnose kann durch den erfahrenen Ophthalmologen in den meisten Fällen durch eine ausführliche Anamnese und durch die (binokulare) indirekte Funduskopie ausreichend abgesichert werden. Das maligne Melanom der Aderhaut zeigt bei der klinischen Augenuntersuchung einige charakteristische Befunde. Ein Merkmal der Aderhautmelanome ist das Vorhandensein von „Orange pigment“ auf der Tumoroberfläche, das nicht pathognomonisch, jedoch stark melanomverdächtig ist. Hierbei handelt es sich um Ansammlungen lipofuzinspeichernder Makrophagen. Aderhautmelanome imponieren aufgrund des hohen Melaningehaltes vorwiegend bräunlich-gräulich, können jedoch auch amelanotisch sein. Amelanotische Melanome treten selten auf und produzieren kein Melanin, weshalb sie weißlich imponieren. Bei geringer Pigmentierung oder bei den amelanotischen Formen ist oftmals ein

tumoreigenes Gefäßnetz erkennbar. Für Aderhautmelanome charakteristisch ist eine (meist in der 6 Uhr Position gelegene) exsudative Ablatio retinae. Pathognomonisch ist die „Kragenknopf-“ oder „Pilzform“, die durch das Wachstum mit Penetration der Bruch-Membran hervorgerufen wird [2, 13, 52].

Einen hohen Stellenwert bei der Diagnostik von malignen Aderhautmelanomen nimmt die Ultraschalluntersuchung mittels A- und B-Scan ein, insbesondere bei Medientrübungen [44]. Melanomverdächtige sonographische Befunde im A-Bild sind nach Ossoinig die niedrige- bis mittlere interne Reflektivität und „schwirrende Zackenkomplexe“ als Vaskularisationszeichen. Im B-Bild zeigen sich typischerweise eine Aderhautexkavation und oftmals die pathognomonische „Pilz-“ oder „Kragenknopfform“. Auch kann im B-Bild ein extraokuläres Wachstum mit Optikusinfiltration gezeigt werden.

Bei Ziliarkörpermelanomen mit anteriorer Lokalisation können Diaphanoskopie, Duplex-Sono und die Ultraschallbiomikroskopie (UBM) die Diagnostik ergänzen.

Die Fluorescein-Angiographie kann zusätzlich zur diagnostischen Absicherung von Aderhautmelanomen dienen, hat aber keinen sehr hohen Stellenwert, da es keine charakteristischen fluoreszenzangiographischen Zeichen für ein Aderhautmelanom gibt.

Die Indocyangrün-Angiographie (ICG) ist ein weiteres angiographisches Verfahren. Die ICG erlaubt in einigen Fällen eine bessere Darstellung des tumoreigenen Gefäßnetzes.

Die Fundusfotographie dient zur Dokumentation und ist zur Verlaufskontrolle nach Therapie und bei verdächtigen Naevi sehr wertvoll.

Die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) werden nur selten als diagnostische Hilfsmittel angewendet.

In Ausnahmefällen wird eine Tumorbiopsie mittels Feinnadelaspirationsbiopsie durchgeführt.

## **1.5 Differentialdiagnosen**

Die wichtigsten Differentialdiagnosen des malignen Melanoms der Aderhaut sind der Aderhautnaevus und die Aderhautmetastase. Des Weiteren kann die Abgrenzung des

Aderhautmelanoms zu einem Melanozytom, einem Aderhauthämangiom, einer altersbedingten Makulopathie, einer Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (RPE) oder zu einem seltenen Adenokarzinom des RPE schwierig sein [28].

## 1.6 Therapie

Als keine Alternativen existierten, war die Enukleation des betroffenen Auges lange Zeit die einzige Therapieform. 1930 erzielte Moore durch eine Bestrahlung mit Radium-Nadeln eine Tumorregression und konnte somit eine Strahlensensibilität des Aderhautmelanoms nachweisen [42]. Stallard führte später die Kontakttherapie unter Verwendung von Kobalt-60 Applikatoren ein [59]. Die Behandlungsergebnisse waren jedoch bis dahin aufgrund der starken auftretenden Strahlenschäden nicht zufriedenstellend [23]. Die Brachytherapie wurde erst eine ernsthafte Behandlungsalternative zur Enukleation mit der Einführung des Betastrahlers Ruthenium-106 durch Lommatzsch Mitte der 60er Jahre [36]. Es wurde auch mit anderen Isotopen wie z.B. Iridium 192, Gold-198 und Jod-125 experimentiert. Am häufigsten werden heutzutage Ruthenium-106-Strahlenträger (Ru106-Plaques) verwendet, vorwiegend im europäischen Raum und Jod-125-Applikatoren (Jod125-Seeds), die sich in den USA durchgesetzt haben. Die Ruthenium-Strahlenträger sind auf der konkaven Seite gleichmäßig mit Ruthenium beschichtet, hingegen sind die Jod Applikatoren mit kleinen Stäbchen (Seeds) besetzt [49]. Aufgrund des steilen Dosisleistungsabfalles der Ruthenium Applikatoren werden sie meist nur bei einer maximalen Tumorprominenz von 6,5 mm angewendet. Für den Tumorapex wird eine Dosis von 80-100Gy angestrebt, welche der angenommenen Tumorvernichtungsdosis entspricht [35].

Die höhere Eindringtiefe des Gamma-Strahlers Jod-125 ermöglicht die Bestrahlung bis zu einer maximalen Tumorprominenz von 9 mm. Jedoch ist infolgedessen die Komplikationsrate bei Jod-125 Applikatoren signifikant höher als bei Ruthenium 106 Strahlern.

1995 wurde die transpupilläre Thermotherapie (TTT) als neue Behandlungsmethode eingeführt [43]. Bei der TTT wird mittels eines Infrarot-Dioden-Lasers (810nm) der Tumor, im Gegensatz zur Photokoagulation mittels Argon- oder Xenonlaser, bei einer

langen Expositionszeit (bis zu 1 min) mit niedriger Energie und großer Laserspotgröße (2 bis 3mm) nur auf 45 bis 60° C erwärmt. Hierdurch können kleinere, insbesondere posteriore Tumoren mit einer maximalen Tumorprominenz von 3 bis 4mm behandelt werden.

Die TTT in Kombination mit der Brachytherapie mit Ru-106 oder Jod-125 wird auch als „Sandwich-Therapie“ bezeichnet [3, 30]. Durch die Kombination werden die Vorteile beider Verfahren ausgenutzt, mit höherer Gewebepenetration, die mit einer der beiden Methoden allein nicht zu erreichen wäre. Bei der Brachytherapie ist die Strahlendosis an der Sklera am größten und nimmt zum Tumorapex hin ab. Bei der TTT hingegen wird der maximale Effekt direkt an der Tumoroberfläche erzielt.

Größere Tumoren oder Tumoren mit einer ungünstigen Lokalisation in der Nähe des Sehnervs können auch mittels Teletherapie exakt bestrahlt werden. Es gibt die Möglichkeit der Teletherapie mit geladenen Protonen oder Heliumkernen mit Hilfe eines Zyklotrons, sowie die stereotaktische Präzisionsbestrahlung mit dem Leksell-Gamma-Knife. Diese Therapieformen sind jedoch mit einem großen technischen und auch finanziellen Aufwand verbunden und stehen europaweit nur an wenigen spezialisierten Therapiezentren für ausgewählte Fälle zur Verfügung.

Der Vollständigkeit halber sei noch die chirurgische Therapie mittels Endoresektion im Rahmen einer Pars-plana-Vitrektomie oder transskleraler lokaler Tumorsektion erwähnt. Die Endoresektion muss jedoch mit Tele- oder Brachytherapie kombiniert werden. Die transsklerale Tumorsektion zeigt zwar einen guten Behandlungserfolg, kommt aber aufgrund der seltenen Indikation (hochprominenter, schmalbasiger Tumor) nicht häufig in Frage.

## **1.7 Ziel der Arbeit**

In dieser Arbeit soll die Prognose bezüglich Überleben und Mortalität, Rezidivwahrscheinlichkeit und Metastasierung, Visuserhalt und den Komplikationen abhängig von der Lokalisation und Größe des Aderhaut- oder Ziliarkörpermelanoms

nach primär bulbuserhaltender Therapie und nach Bulbus-Enukleation analysiert werden und die Ergebnisse mit denen der Literatur verglichen werden.

Des Weiteren soll ein Überblick über die Tumornachsorge durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit insbesondere mit der Klinik für Haut und Geschlechtskrankheiten der Universität Würzburg gegeben werden.

## **2 Patientengut und Methodik**

### **2.1 Patientengut**

Die Studie basiert auf einer retrospektiven Auswertung der Krankenakten aller Patienten, die im Zeitraum vom 1.1.1995 bis zum Stichtag 1.8.2006 aufgrund der Diagnose Ziliarkörper- oder Aderhautmelanom in der Universitäts-Augenklinik Würzburg behandelt wurden.

Aus den insgesamt 152 Patienten wurden entsprechend der Primärtherapie 2 Gruppen gebildet:

92 Patienten wurden primär einer bulbuserhaltenden Therapie durch Brachytherapie und/oder Transpupillärer Thermotherapie (TTT) unterzogen (Gruppe Brachy/TTT).

Bei 60 Patienten wurde das Tumorausages primär enukleiert (Gruppe Enu).

### **2.2 Methodik**

#### **2.2.1 Datenerhebung**

Es existiert keine zentrale Tumordatei der behandelten Aderhautmelanome. Um ein möglichst vollständiges Patientenkollektiv zu erhalten, wurden die Patienten folgendermaßen selektiert:

Die Gruppe der primär Enukleierten wurde durch Verwendung der Datenbank LARS (Leistungstarkes Archivierungs- und Recherchesystem) des histologischen Labors der Augenklinik, in das alle bei Aderhautmelanom enukleierten Bulbi eingesandt wurden, ermittelt. Die Patienten wurden durch die Befundstichworte „AH-MM (malignes Melanom)“, „ZK (Ziliarkörper)-MM“, „Uvea-MM“, „Aderhaut-MM“ oder „Ziliarkörper-MM“ und das Eingangsdatum erfaßt.

Die bestrahlten Patienten wurden in der Datenbank der Bestrahlungsprotokolle der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg unter dem Stichwort Diagnose „Aderhautmelanom“ identifiziert.

Patienten, die nur mit TTT behandelt wurden, wurden aus der Laserkartei herausgesucht.

### 2.2.2 Erfasste Daten

Folgende Daten wurden aus den Patientenakten ausgewertet:

- 1) Stammdaten der Patienten
- 2) Geschlecht
- 3) Geburtsdatum
- 4) Datum der Erstvorstellung
- 5) Datum der Erstdiagnose
- 6) Datum des Therapiebeginns
- 7) Datum der letzten augenärztlichen Kontrolluntersuchung
- 8) Lateralität
- 9) De novo/ aus Nävus hervorgegangen
- 10) Anamnese der Symptome
- 11) Bestkorrigierter Visus der Erstuntersuchung (präoperativ)
- 12) Bestkorrigierter Visus der letzten augenärztlichen Kontrolluntersuchung (postoperativ), LogMAR-Mittelung
- 13) Fundusskizze
  - a) Tumorpigmentierung
  - b) Drusen
  - c) Orange pigment
  - d) Abstand des Tumorrandes bis an die Papille ( $< 1$  Papillendurchmesser, PD)
  - e) Tumorrand berührt die Makula ( $< 1$  PD)
  - f) Tumorrand reicht bis an den Äquator ( $< 1$  PD)
  - g) Ziliarkörperbeteiligung
  - h) Begleitbefunde (Ablatio, extrasklerales Wachstum)

14) Ultraschallbefund mit A- und B-Scan (bei Erstdiagnose)

- a) longitudinaler Durchmesser (mm)
- b) transversaler Durchmesser (mm)
- c) Tumorprominenz (mm)
- d) Reflektivität
- e) Ablatio
- f) Kragenknopf-Konfiguration

In Tabelle 1 sind die Tumorprominenzen entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC ( Union internationale contre le cancer) gegliedert, da neben der COMS-Tumorklassifikation (Collaborative Ocular Melanoma Study Group) oftmals in der Literatur auf das TNM-Schema eingegangen wird [64]. Auffallend ist das Überwiegen von T3-Tumoren in der Gruppe Enu (90%), hingegen liegen in der Gruppe Brachy/TTT mehrheitlich T2 Tumoren vor.

Tumorprominenz	Gruppe Brachy/TTT		Gruppe Enu		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
TNM 1 $\leq 3$ mm	12	13%	0	0%	12	7,9%
TNM 2 $>3 \leq 5$ mm	46	50%	4	6,7%	50	32,9%
TNM 3 $>5$ mm	34	37%	54	90%	88	57,9%
Tumorprominenz Unbekannt	0	0%	2	3,3%	2	1,3%
Gesamt	92	100%	60	100%	152	100,0

Tabelle 1

15) Fluoreszenzangiographie mit Darstellung eines tumoreigenen Gefäßnetzes

16) Histologischer Befund mit Tumorart und Zelltyp bei Enukleation, Vorhandensein von Nekrosen



17) Art der Therapie

a) TTT/Anzahl Sitzungen

b) Brachytherapie

i. Art des Strahlenapplikators, Ru-106 oder Jod-125

ii. Bestrahlungsdauer (in h)

iii. Tumorspitzendosis (Gy)

c) E nukleatio bulbi

i. Prothesensitz

ii. Komplikation

iii. Sonstige Therapieform, z.B. Protonenbestrahlung oder Exenteratio orbitae

18) Strahlenretinopathie: Punktblutungen (PB), Fleckblutungen (FB), harte Exsudate (HE) und Cotton-wool-Herde (Datum der Erstdiagnose) und Therapie (Argonlaser)

19) Optikopathie: ödematöse oder atrophierte Papille (Datum der Erstdiagnose)

20) Makulopathie: zystoides Makulaödem (Datum der Erstdiagnose)

21) Motilitätsstörungen (Doppelbilder) nach Bestrahlung (wenn länger als ein Jahr nach Bestrahlung vorhanden)

22) Traktion/Gliose (Netzhautfältelung) nach TTT

23) Rezidiv, Tumorprogression

24) Tumornachsorge (Röntgen-Thorax, Sono Abdomen, Laborwerte (LDH, S-100, GGT,GOT;GPT,AP))

25) Chemotherapieprotokolle

26) Metastasen (Zeitpunkt Erstdiagnose und Lokalisation)

a) Zeitspanne Therapiebeginn bis Erstdiagnose der Metastasen

b) Lokalisation

27) Überleben nach Metastasen

28) Mortalität (Datum und Todesursache)

### 2.2.3 Datenverarbeitung und statistische Verfahren

Da die Tumornachsorge oft extern erfolgte, wurden die Sterbedaten und Todesursache über den niedergelassenen Augenarzt, den Hausarzt oder die Angehörigen schriftlich oder telefonisch ermittelt.

Die Daten wurden in Microsoft Excel gesammelt, und mittels SPSS 14.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) statistisch ausgewertet.

Es wurden fast ausschließlich deskriptive Verfahren angewendet, größtenteils die Bestimmung des Medians, des Mittelwertes und der Standardabweichung.

Als statistische Methode wurde die Survival-Analyse mittels Kaplan-Meier Schätzer angewendet [29].

Die Überlebenskurven wurden für das Ereignis „Tod tumorbedingt“ erstellt. Patienten, die zum Stichtag der Datenerfassung lebten, eines natürlichen Todes verstorben waren oder einen retrospektiv nicht eruierbaren Krankheitsverlauf („lost to follow-up“) hatten, wurden zensiert.

Des Weiteren wurde das Risiko für Sekundärenukleationen und das Mortalitätsrisiko durch das Mann-Whitney-U-Testverfahren und den Chi-Quadrat-Test bestimmt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wird als statistisch signifikant bezeichnet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Faktoren

##### 3.1.1 Geschlechtsverteilung

Tabelle 2 zeigt die Geschlechtsverteilung der Gruppe Brachy/TTT und der Gruppe der E nukleierten, in der der Frauenanteil leicht überwiegt (56,7% (n=34) versus 52,2% (n=48) in der Gruppe Brachy/TTT).

**Geschlechtsverteilung**

			Gruppe		Gesamt n=152
			Brachy/TTT n=92	E nukleation n=60	
<b>Geschlechtsverteilung</b>	Weiblich	Anzahl	48	34	82
		%	52,2%	56,7%	53,9%
	Männlich	Anzahl	44	26	70
		%	47,8%	43,3%	46,1%
<b>Gesamt</b>		Anzahl	92	60	152
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 2

**Lateralität**

			Gruppe		Gesamt n=152
			Brachy/TTT n=92	E nukleation n=60	
<b>Betroffenes Auge</b>	Links	Anzahl	38	35	82
		%	41,3%	58,3%	53,9%
	Rechts	Anzahl	54	25	70
		%	58,7%	41,7%	46,1%
<b>Gesamt</b>		Anzahl	92	60	152
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3

### 3.1.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 dargestellt. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs (n=152) bei Erstdiagnose lag bei 64,7 Jahren mit einer Standardabweichung (STABW) von  $\pm 12,9$  Jahren (Median 65,8, Spanne 27,6 - 89,1 Jahre).

In der Gruppe Brachy/TTT (n=92) war das Durchschnittsalter bei 63,2 Jahren (STABW  $\pm 13,3$ , Median 64,6, Spanne 28,5 Jahre - 88,1 Jahre).

In der Gruppe Enu (n=60) betrug das Durchschnittsalter 67,1 Jahre (STABW  $\pm 12,1$ , Median 69,0, Spanne 27,6 - 89,1 Jahre).

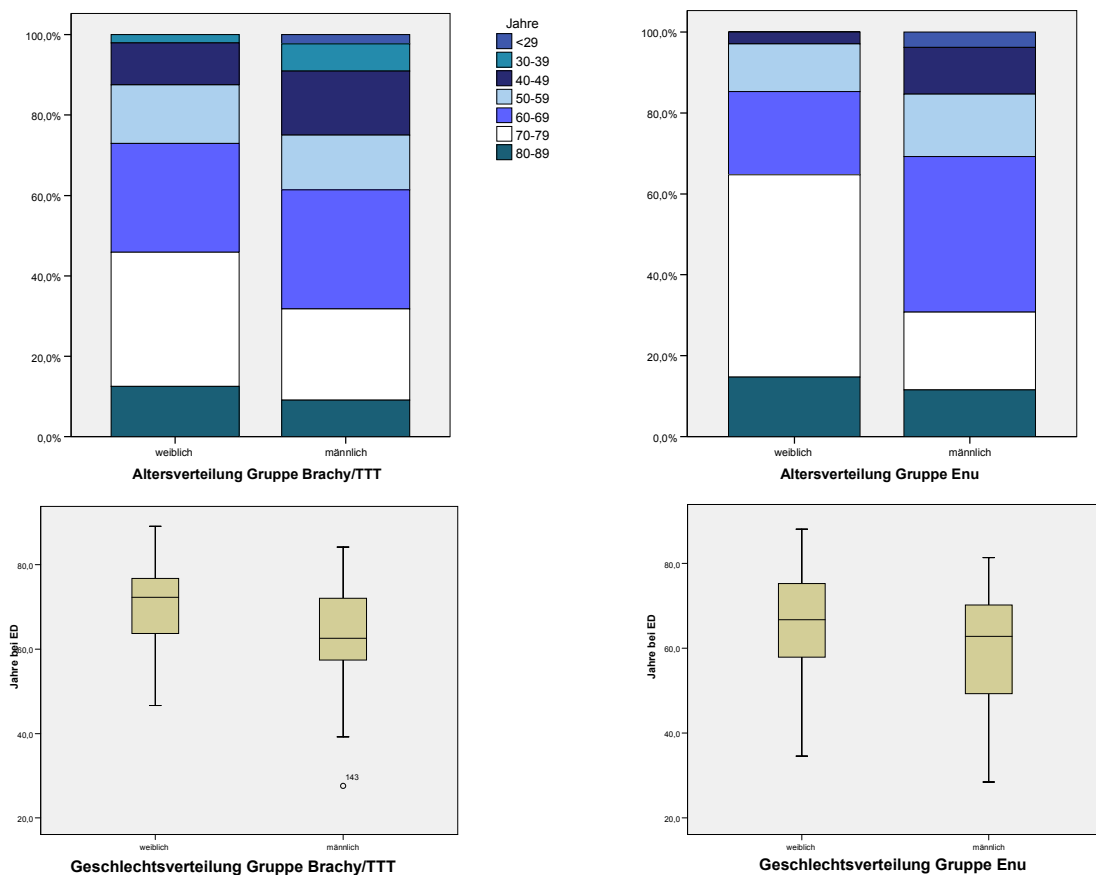


Abbildung 1

### 3.1.3 Lateralität

Von den insgesamt 152 behandelten Patienten war in 73 Fällen (48%) das linke Auge und in 79 Fällen (52%) das rechte Auge betroffen (Tabelle 3).

### 3.1.4 De novo/Nävus

Von 152 Patienten ging bei 13 Patienten (8,6%) das maligne Melanom aus einem bekannten Aderhautnävus hervor (Tabelle 4). Bei den restlichen 139 Patienten (91,4%) entstand der Tumor de novo. In der Gruppe Brachy/TTT (n=92) lag dem Aderhautmelanom bei 11 Patienten (12,0%) ein Nävus zu Grunde, bei den enukleierten Patienten (n=60) in nur 2 Fällen (3,3%).

**De novo/Nävus**

			De novo/Nävus		Gesamt
			Nävus	de novo	
<b>Gruppe</b>	Brachy/TTT	Anzahl n	11	81	92
		%	12,0%	88,0%	100,0%
	Enukleation	Anzahl n	2	58	60
		%	3,3%	96,7%	100,0%
<b>Gesamt</b>		Anzahl n	13	139	152
		%	8,6%	91,4%	100,0%

Tabelle 4

## 3.2 Klinische Untersuchung

### 3.2.1 Symptome

Folgende Symptome waren in den Anamnesebögen der Krankenakten beschrieben:

- Blitze
- Mouches volantes
- Schatten/Gesichtsfeldausfälle
- Visusverschlechterung
- Zufallsbefund

- sonstige Befunde ( Schmerzen, Brennen, Augentränen, Schleiersehen, Flimmern). Die Visusverschlechterung war in allen Gruppen das häufigste Symptom (Tabelle 5).

<b>Gruppe</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Gesamtkollektiv</b>
<b>Symptome</b>	<b>Brachy/TTT</b>	<b>Enu</b>	
Lichtblitze	9%	5%	7%
Mouches volantes	5%	3%	4%
Schattensehen	20%	28%	23%
Visusverschlechterung	38%	50%	43%
Zufallsbefund	20%	7%	14%
Sonstige	17%	25%	20%

Tabelle 5. Mehrfachnennungen der oben genannten Symptome sind möglich

### 3.2.2 Fundusskizze

#### 3.2.2.1 Tumorlokalisation

Die Tumorlokalisation wurde anhand der Fundusskizzen bewertet (Abb.2, Tabelle 6). Die Tumorlokalisation wurde in anterior (vom Ziliarkörper ausgehend), äquatorial (mittelperipher gelegen) und posterior (am hinteren Pol gelegen) eingeteilt. Innerhalb der posterioren Lage wurde die Nähe (1PD) zur Makula und/oder Papille unterschieden (Abb.3+4). Erstreckt sich der Tumor über mehrere Areale, waren die zentralsten Tumoranteile für die Einordnung ausschlaggebend.

	Gruppe Brachy/TTT		Gruppe Enu*		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
<b>Anteriore Lage</b>	15	16,3	22	40,7	37	25,3
<b>äquatoriale Lage</b>	15	16,3	14	25,9	29	19,9
<b>Posteriore Lage</b>	62	67,4	18	33,3	80	54,8

Tabelle 6.\*Fundusskizze bei 6 Patienten aufgrund fehlenden Einblickes nicht möglich

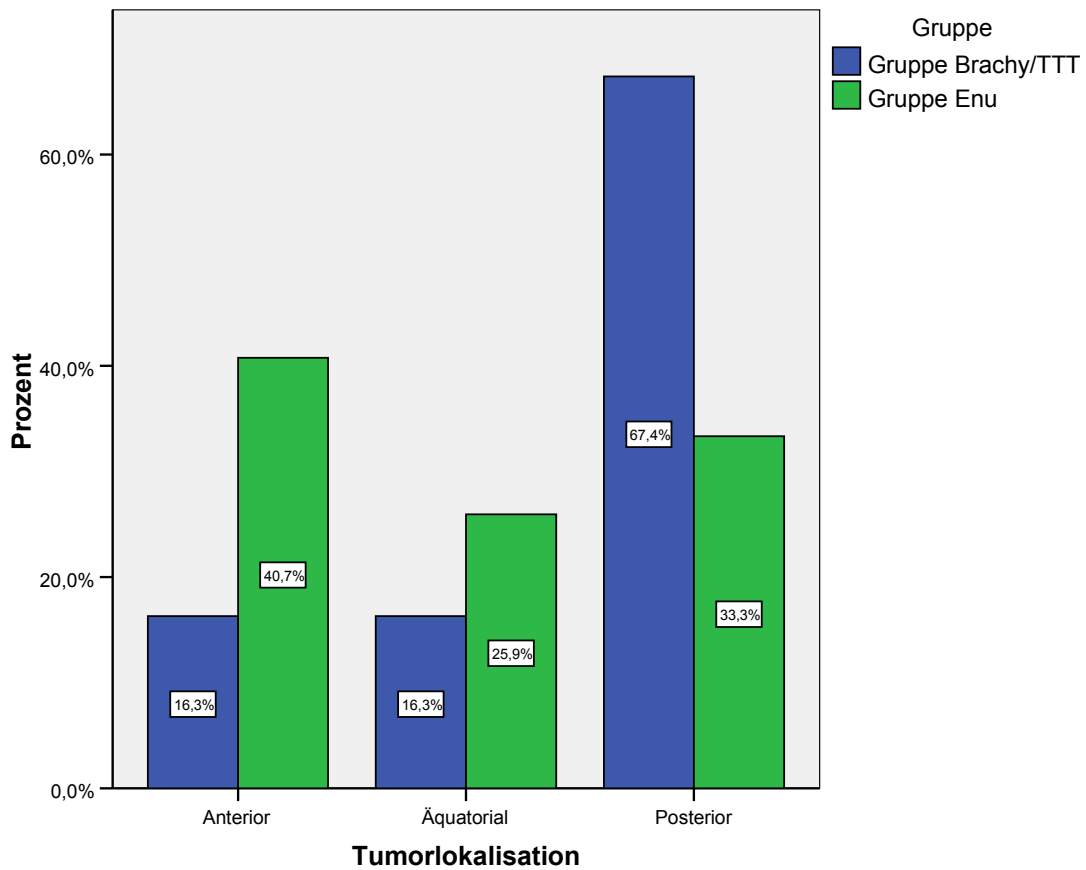


Abbildung 2

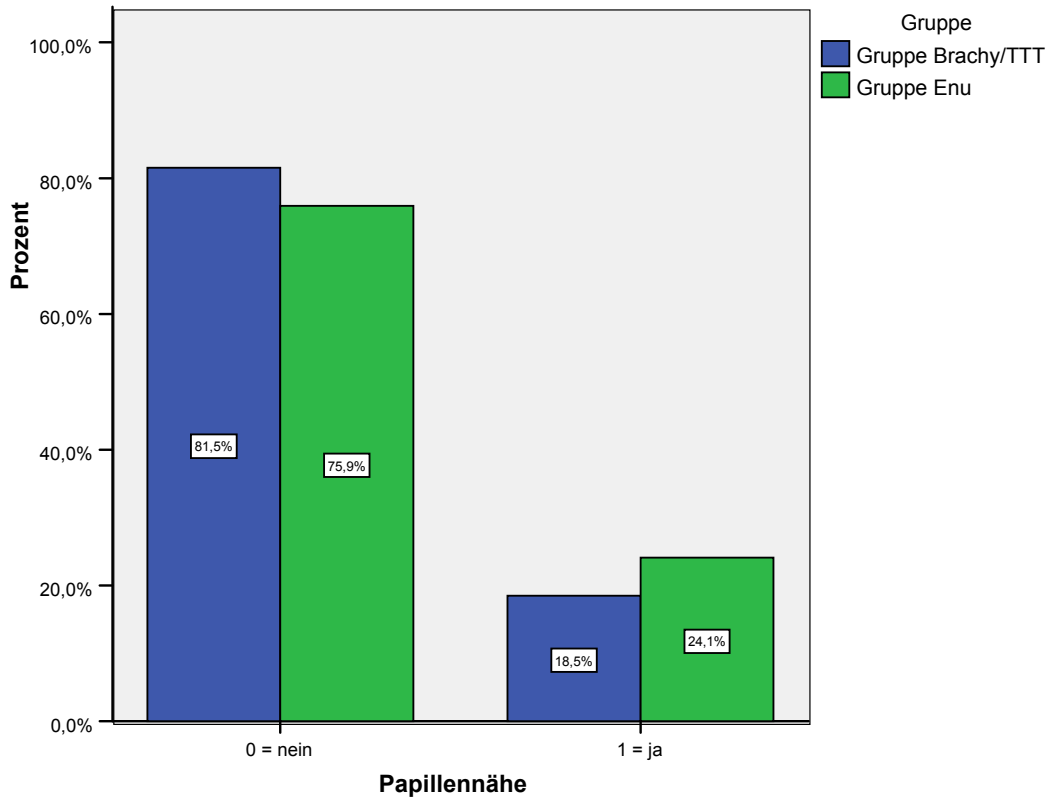


Abbildung 3

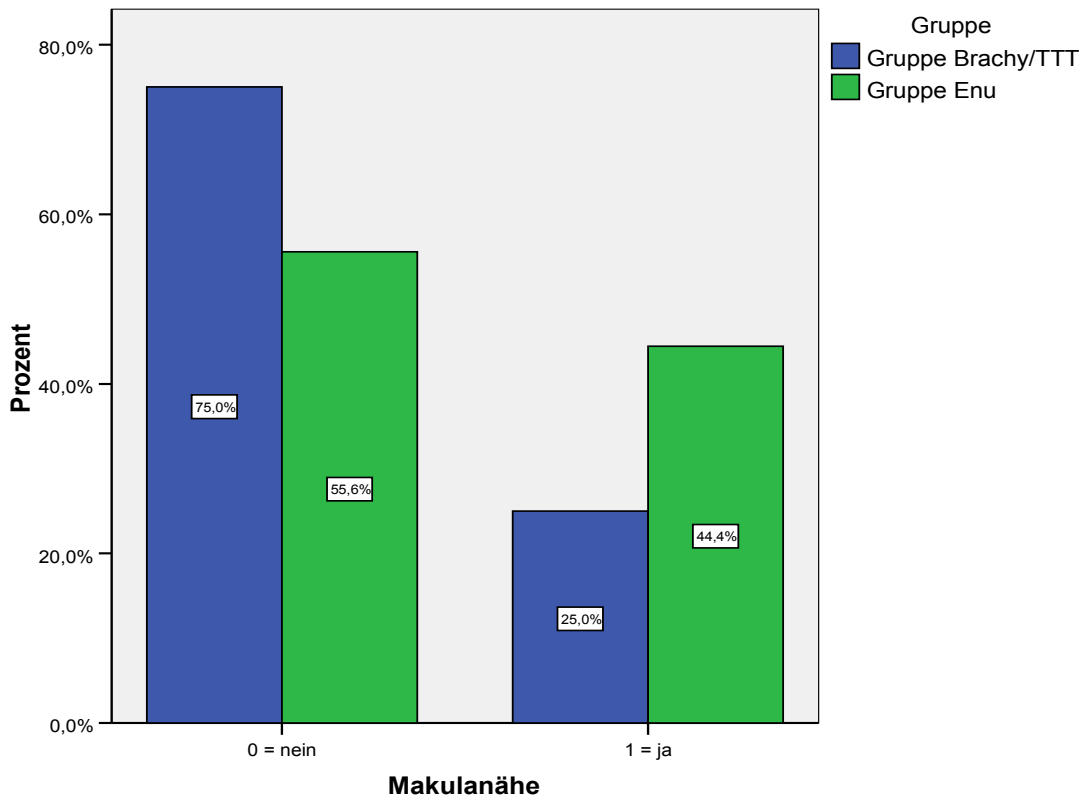


Abbildung 4



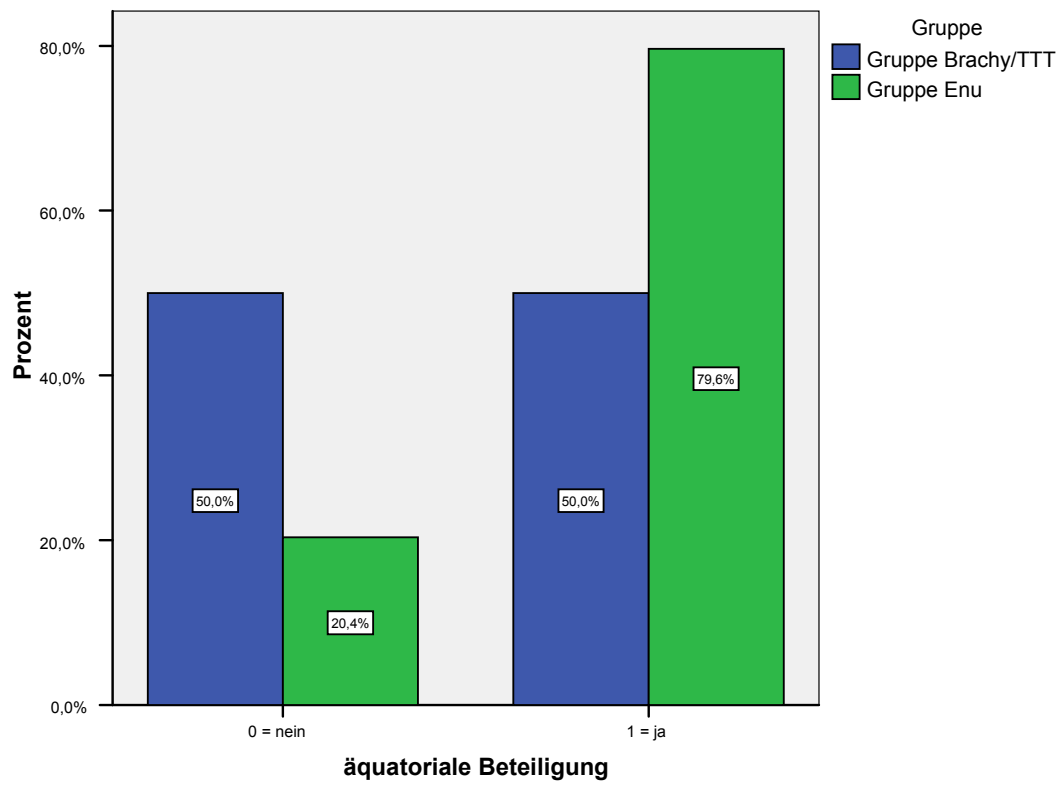


Abbildung 5

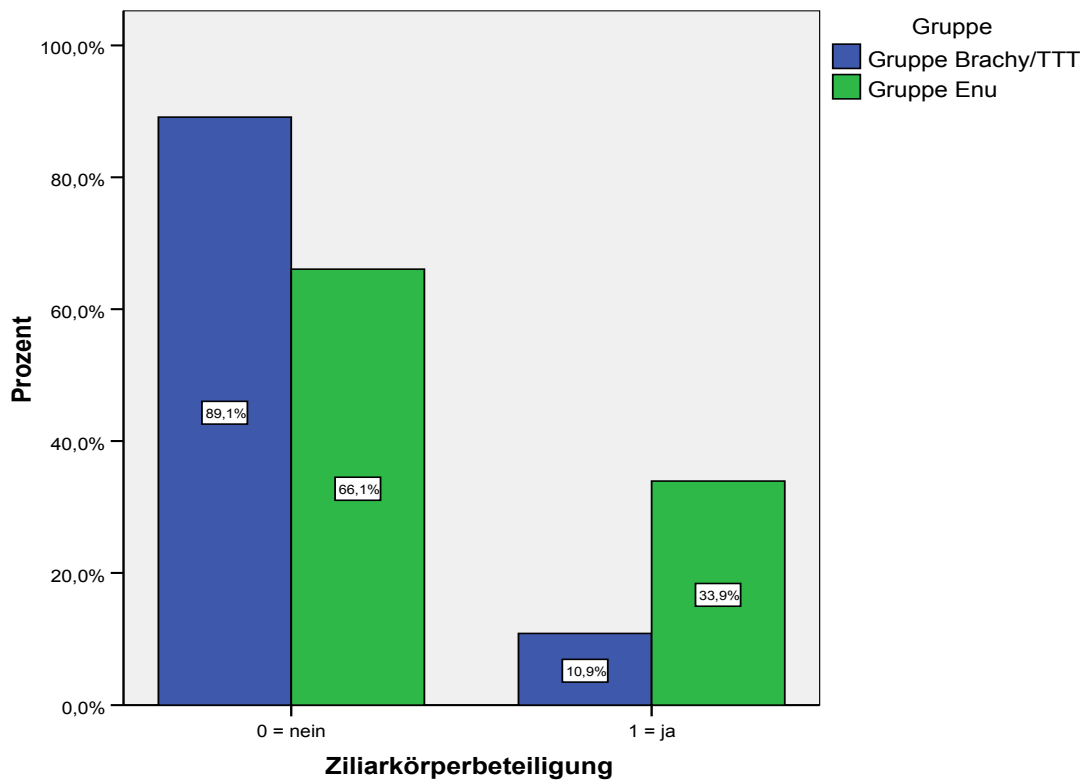


Abbildung 6

	Gruppe Brachy/TTT		Gruppe Enu		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
Papillennähe (< 1PD)	17	18,5	13	24,1	30	20,5
Makulanähe (< 1 PD)	23	25,0	24	44,4	47	32,2
Äquatorbeteiligung	46	50,0	43	79,6	89	60,9
Ziliarkörperbeteiligung	10	10,9	19	33,9	29	19,9

Tabelle 7

### 3.2.2.2 Seröse Begleitablatio

Von insgesamt 152 Patienten lag in 87 Fällen (57,2%) eine seröse Begleitablatio vor. Die Fundusskizzenauswertung ergab eine tumorbegleitende Ablatio in 42 (45,7%) von 92 Fällen in der Gruppe Brachy/TTT.

In der Gruppe der 60 enukleierten Patienten wurde in 45 Fällen (75,0%) eine Ablatio retinae dokumentiert (siehe Tabelle 8).

	Gruppe Brachy/TTT		Gruppe Enu		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
1=Begleitablatio	42	45,7	45	75,0	87	57,2
0= keine Ablatio	50	54,3	10	16,7	60	39,5
Nicht beurteilbar*	0	0,0	5	8,3	5	3,3
Gesamt	92	100,0	60	100,0	152	100,0

Tabelle 8. \*aufgrund fehlenden Einblickes

### 3.2.2.3 Tumorpigmentierung

Vom Gesamtkollektiv der 152 Patienten war in 116 Fällen (76%) der Tumor pigmentiert, in 17 Fällen (11%) teilweise pigmentiert und in 16 Fällen (10%) amelanotisch.

Von insgesamt 92 bestrahlten Patienten zeigten 71 (77%) einen pigmentierten Tumor, 8 Patienten (9%) einen partiell pigmentierten Tumor und 13 Patienten (14%) einen amelanotischen Tumor.

In der Gruppe Enu war der Tumor in 45 (75%) von 60 Patienten pigmentiert, in 9 Fällen (15%) teilweise pigmentiert und in 3 Fällen (5%) amelanotisch. Nicht dokumentiert war der Pigmentierungsgrad in 3 Fällen (5%).

### 3.2.2.4 Orange pigment

In 33 (22%) von 152 Patienten zeigte sich Orange Pigment auf der Tumoroberfläche, davon bei 25 (27,2%) von 92 Patienten der Gruppe Brachy/TTT und in 8 (13,3%) der 60 enukleierten Patienten. In dieser Gruppe fehlte bei 6 Patienten (10%) bei reduziertem Einblick die Angabe zu Orange pigment.

### 3.2.2.5 Drusen

In 20 Fällen (13%) von insgesamt 152 Patienten wurden Drusen auf der Tumoroberfläche erkannt, davon bei 16 Patienten (17,4%) der Gruppe Brachy/TTT und bei nur 4 Patienten (6,6%) der Gruppe der Enukeierten. In 6 Fällen waren bei fehlendem Funduseinblick dazu keine Angaben gemacht worden.

### 3.2.3 Ultraschalluntersuchung

#### 3.2.3.1 longitudinaler Durchmesser

Der mittlere longitudinale Tumordurchmesser lag initial bei 10,3 mm (STABW  $\pm$ 2,6, Median 10,1 mm) in der Gruppe Brachy/TTT (Reichweite 5,1 mm bis 18,6 mm) und bei 13,7 mm (STABW  $\pm$ 3,0, Median 13,6mm) in der Gruppe der Enukeierten (Reichweite 8,1 mm bis 23,0 mm). Bei 8 Patienten (13,3%) der Gruppe Enu (n=60) war der Tumordurchmesser aufgrund zu großer Prominenz sonographisch nicht ausmessbar. Anhand des Tumordurchmessers wurden, entsprechend der von der COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study Group) vorgeschlagenen Tumorklassifikation, verschiedene Tumorgrößen unterschieden [60] (Tabelle 9):

Tumordurchmesser Longitudinal	Gruppe Brachy/TTT		Gruppe Enu		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
kleiner Tumor Basis <10mm (COMS)	44	47,8	3	5,0	47	30,9
mittlerer Tumor Basis $\geq$ 10mm <16mm (COMS)	46	50,0	37	61,7	83	54,6
großer Tumor Basis $\geq$ 16mm (COMS)	2	2,2	12	20,0	14	9,2
nicht messbar	0	0,0	8	13,3	8	5,3
Gesamt	92	100,0	60	100,0	152	100,0

Tabelle 9

### 3.2.3.2 transversaler Durchmesser

Der mittlere transversale Tumordurchmesser lag in der Gruppe Brachy/TTT bei 10,5 mm (STABW  $\pm 2,8$ , Median 10,4 mm, minimal 3,2 mm, maximal 17,3 mm). Bei den enukleierten Patienten ergab sich im Mittel ein Durchmesser von 13,2 mm (STABW  $\pm 3,0$ , Median 13,0 mm, Minimum 6,0mm, Maximum 19,3mm). Wie oben bereits erwähnt, konnte bei 8 enukleierten Patienten der Tumordurchmesser nicht bestimmt werden (Tabelle 10).

Tumordurchmesser Transversal	Gruppe Brachy/TTT		Gruppe Enu		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
kleiner Tumor Basis <10mm (COMS)	40	43,5	6	10,0	46	30,3
mittlerer Tumor Basis $\geq 10$ mm <16mm (COMS)	48	52,2	37	61,7	85	55,9
großer Tumor Basis $\geq 16$ mm (COMS)	4	4,3	15	15,0	22	8,6
nicht messbar	0	0,0	8	13,3	8	5,3
Gesamt	92	100,0	60	100,0	152	100,0

Tabelle 10

### 3.2.3.3 Prominenz

Die sonographisch bestimmte Tumorprominenz variierte bei den 92 bestrahlten Patienten zwischen 1,8 mm und 11,8 mm, der Mittelwert lag bei 4,9 mm (STABW  $\pm 2,1$ , Median 4,4 mm). Hingegen betrug die durchschnittliche Prominenz 9,2 mm (STABW  $\pm 3,5$ , Median 8,9 mm, minimal 3,0 mm, maximal 20,0 mm) in der Gruppe der enukleierten Patienten (Tabelle 11).

Betrachtet man die Tumorprominenzen nach der von der COMS vorgeschlagenen Tumorklassifikation [60], ergibt sich folgende Verteilung im Gruppenvergleich und im Gesamtkollektiv:

Tumorprominenz	Gruppe Brachy/TTT		Gruppe Enu		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
kleiner Tumor <3,1mm (COMS)	19	20,7	0	0,0	19	12,5
mittlerer Tumor ≥3,1mm <8mm (COMS)	63	68,5	21	35,0	84	55,3
großer Tumor ≥8mm (COMS)	10	10,9	35	58,3	45	29,6
nicht messbar*	0	0,0	4	6,7	4	2,6
Gesamt	92	100,0	60	100,0	152	100,0

Tabelle 11: In 4 Fällen der Gruppe Enu konnte eine Prominenzmessung nicht durchgeführt werden

Tabelle 12 zeigt die Tumorlokalisierung bezogen auf die Tumorprominenz (COMS) der Gruppe Brachy/TTT an.

Gruppe Brachy/TTT	kleiner Tumor <3,1mm (COMS)		mittlerer Tumor ≥3,1mm <8mm		großer Tumor ≥8mm	
	n	%	n	%	n	%
Papillennähe (< 1PD)	2	10,5	15	23,8	0	0,0
Makulanähe (< 1 PD)	7	36,8	14	22,2	2	20,0
Äquatorbeteiligung	5	26,3	31	49,2	0	0,0
Zilliarkörperbeteiligung	0	0,0	8	12,7	2	20,0

Tabelle 12 Lokalisation des Tumors abhängig von der Tumorprominenz (COMS) Gruppe Brachy/TTT

#### 3.2.3.4 Tumorbinnenreflektivität

In der Gruppe Brachy/TTT zeigten 67 Patienten (73%) von 92 Patienten eine niedrige bis mittlere Binnenreflektivität im Ultraschallbefund. Bei den 60 enukleierten Patienten wurde in 50 Fällen (83%) eine niedrige bis mittlere interne Reflektivität nachgewiesen. In letzterer Gruppe lag in 7 Fällen (12%) kein Ultraschallbefund vor (Tabelle 13).

Reflektivität	Gruppe Brachy/TTT		Gruppe Enu		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
Niedrig bis mittel	67	73	50	83	117	77
unbekannt	0	0	7	12	7	5

Tabelle 13

### 3.2.3.5 seröse Begleitablato

Betrachtet man das Gesamtkollektiv der 152 Patienten, ist in 104 Fällen (68%) eine seröse Begleitablato im Ultraschallbefund erkannt worden.

Tumorbegleitend wurde in 52 Fällen (57%) von 92 Patienten der Gruppe Brachy/TTT eine seröse Ablato festgestellt. In der Gruppe der Enukleierten wurde in 52 (87%) von 60 Patienten eine seröse Begleitablato erkannt.

### 3.2.3.6 Kragenknopf-Konfiguration/ Aderhautexkavation

Vom Gesamtkollektiv der 152 Patienten bestand in 28 Fällen (18,4%) ein kragenknopfförmiger Tumor.

In der Gruppe Brachy/TTT wiesen 9 Patienten (9,8%) von insgesamt 92 eine solche pathognomonische Kragenknopf-Konfiguration auf. In der Gruppe der Enukleierten wurde in 19 (31,7%) Fällen von 60 Patienten ein Durchbruch durch die Bruch-Membran sonographisch festgestellt. In dieser Gruppe lag in 8 Fällen (13,3%) kein Ultraschallbefund vor.

Von insgesamt 152 Patienten ist in 26 (17,1%) Fällen eine Aderhautexkavation sonographisch diagnostiziert worden. In der Gruppe Brachy/TTT lag in 20 (21,7%) Fällen von insgesamt 92 Patienten eine Aderhautexkavation vor. In der Gruppe Enu (n=60) war die Aderhaut in 6 Fällen (10%) exkaviert; in 8 (13,3%) Fällen lag kein Ultraschallbefund vor (Tabelle 14).

Sono-Befund	Gruppe Brachy/TTT		Gruppe Enu		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
Kragenknopf-Konfiguration	9	9,8	19	31,7	28	18,4
Aderhautexkavation	20	21,7	6	10,0	26	17,1

Tabelle 14

### 3.2.4 Fluorescein-Angiographie

Bei 55 (36%) von insgesamt 152 Patienten wurde eine Fluorescein-Fluoreszenzangiographie durchgeführt. In 37 Fällen (24%) vom Gesamtkollektiv (n=152) konnte ein tumoreigenes Gefäßnetz nachgewiesen werden.

Von den 92 bestrahlten Patienten wurde bei 36 Patienten (39%) mit Fluoresceinangiographie in 19 Fällen (21%) ein tumoreigenes Gefäßnetz festgestellt. In der Gruppe der Enukleierten (n=60) fand sich bei 18 (30%) von 19 Fällen (32%) ein tumorverdächtiges Gefäßnetz.

## 3.3 Therapie

### 3.3.1 Therapiebeginn

Nach Diagnosestellung wurde nach präoperativem Tumorstaging zeitnah die Therapie eingeleitet.

Die Dauer zwischen der Erstdiagnose und dem Therapiebeginn betrug in der Gruppe Brachy/TTT im Mittel 48 Tage (STABW  $\pm$ 136,0, Median 25 Tage). Es wurde frühestens nach einem Tag und spätestens nach 1288 Tagen (43 Monate) mit der Bestrahlung begonnen.



In der Gruppe Enu wurde im Mittel nach 51 Tagen (STABW  $\pm$ 221,8, Median 9 Tage) das betroffene Tumoraug eenukleiert. Die Therapie erfolgte frühestens nach einem und maximal nach 1369 Tagen.

3 Ausreisser in beiden Gruppen kamen durch die anfangs zurückhaltende Haltung der Patienten zustande, bzw. es bestand zunächst die Differentialdiagnose eines verdächtigen Nävus.

Die Abbildung 7 zeigt die Anzahl der erstmalig therapierten Patienten pro Jahr der beiden Behandlungsgruppen bezogen auf den untersuchten Zeitraum (1995 bis 2006).

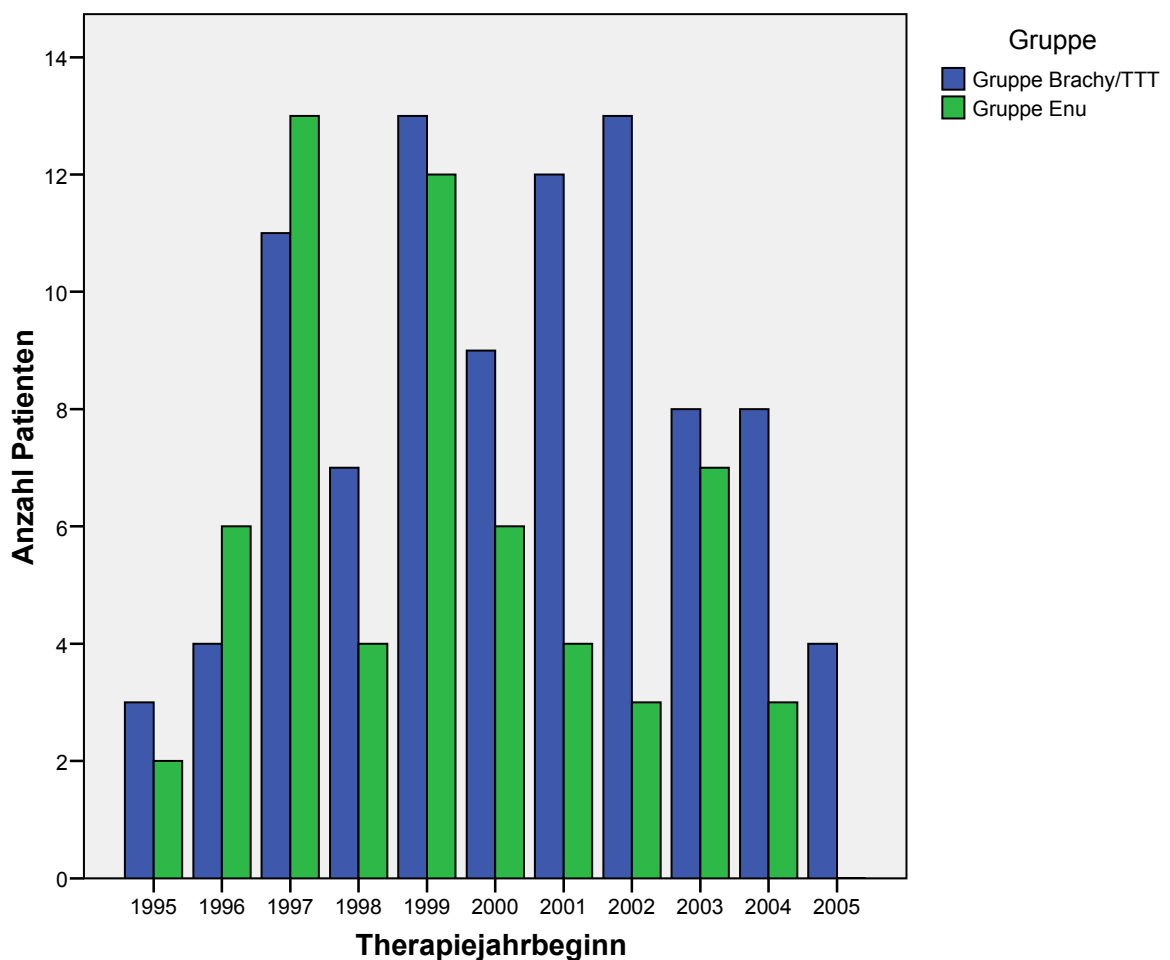


Abbildung 7

### 3.3.2 Enuclatio bulbi

Vom Gesamtkollektiv (152 Patienten) wurden 73 Augen (48%) eenukleiert, davon 60 als Primärtherapie (Gruppe Enu). 13 Augen (14%) der Gruppe Brachy/TTT (n=92/100%)

wurden sekundär enukleiert. Davon waren zuvor 5 Patienten (38%) Jod-125-Applikator-bestrahlt, 7 Patienten (54%) Ruthenium-106-Plaques-bestrahlt und ein Patient (8%) ausschließlich mittels TTT behandelt.

### 3.3.2.1 Komplikationen nach Eukleation mit/ohne Orbitaimplantat

Als Platzhalter für das enukleierte Auge wurden ausschließlich Walser-Plomben (72 Augen) eingesetzt und anschließend mit Augenprothesen versorgt. In 19 Fällen (26%) der insgesamt 73 durchgeführten Eukleationen waren postoperativ Komplikationen dokumentiert worden. Tabelle 15 zeigt Art und Management der Komplikationen.

n	%	Art der Komplikation (Therapie)
9	12,3	geringe Ptosis, nicht therapiebedürftig
3	4,1	Infektion der Wundhöhle Therapie: 3x Refobacin AS+AT, keine systemische Antibiose
2	2,8	Postenukleationssyndrom, mit einem Einsinken der Prothese
1	1,4	Bindehaut-Dehiszenz (Plombenrevision)
1	1	Plombendurchwanderung, es wurde keine Prothese eingesetzt (Dermis-Fat-Graft Transplantation)
1	1,4	Fettgewebsatrophie, nicht therapiebedürftig
1	1,4	Ektropium (laterale Zügelplastik)
1	1,4	Aufgrund Tumorperforation und der Grundkrankheiten Verzicht auf Plombenversorgung

Tabelle 15

### 3.3.3 Transpupilläre Thermotherapie (TTT)

Die TTT wurde bei 50 Patienten (54%) von insgesamt 92 Patienten der Gruppe Brachy/TTT durchgeführt, davon in 42 Fällen adjuvant. Tabelle 16 zeigt die verschiedenen Therapieformen bezüglich Tumorprominenz und dem Anteil am Kollektiv Gruppe Brachy/TTT.

Hierbei fällt auf, dass die durchschnittliche Tumorprominenz der ausschließlich mittels Ru-106 therapierten Patienten höher ist (4,6mm) als die Gruppe Ru-106/TTT (Sandwich-Therapie) mit einer durchschnittlichen Prominenz von nur 4,0 mm.

Vergleicht man diese beiden Gruppen hinsichtlich der Tumorage (siehe Tabelle 17), fällt der höhere Anteil an anterioren Tumoren in der Gruppe Ru-106 (30,4%) im Vergleich zur Gruppe Ru-106/TTT (5,9%) auf. Eine Erklärung hierfür ist, dass anteriore Tumore der TTT technisch schlecht zugänglich sind.

Bei 27 Patienten wurde initial eine Brachytherapie und anschließend eine TTT durchgeführt. In diesem Kollektiv traten in 4 (15%) von 27 Patienten Metastasen auf.

15 Patienten wurden zuerst mit TTT und anschließend mit Brachytherapie behandelt. 3 (20%) von diesen 15 Patienten entwickelten Metastasen.

Bei 8 Patienten wurde die TTT als alleinige Therapie durchgeführt. Bei 3 (38%) von 8 (100%) Patienten wurden Metastasen diagnostiziert.

Folgende Komplikationen wurden nach TTT beobachtet:

3 (38%) Patienten von 8 (100%) ausschließlich mit TTT behandelte Patienten entwickelten eine epiretinale Gliose. Eine nicht näher klassifizierte Makulopathie konnte in einem (13%) von 8 ausschließlich mit TTT behandelten Patienten ermittelt werden.

Eine traktive Netzhautablösung konnte in 13 (26%) von insgesamt 50 Fällen nach adjuvanter oder alleiniger TTT festgestellt werden. In weiteren 11 Fällen trat ein Makulaödem TTT-bedingt oder radiogen auf.

Therapieform	n	%	Durchschnittliche Prominenz mm	Mediane Prominenz mm	STABW
Ru106	23	25,0%	4,6	4,2	1,9
Ru106+TTT	34	36,9%	4,0	3,8	1,2
Jod125	19	20,6%	6,5	6,7	1,6
Jod125+TTT	8	8,7%	6,8	6,7	2,7
TTT	8	8,7%	2,7	2,7	0,7
Gesamt Gruppe Brachy/TTT	92	100%	4,8	4,4	2,1

Tabelle 16 Tumorprominenzen der verschiedenen Therapiearten der Gruppe Brachy/TTT

Lage	Ru106		Ru106+TTT	
	n	%	n	%
anterior	7	30,4	2	5,9
äquatorial	3	13,1	7	20,6
posterior	13	56,5	25	73,5
Gesamt	23	100,0	34	100,0

Tabelle 17

### 3.3.4 Brachytherapie (Ru106/Jod125)

Bei 57 Patienten wurden Ruthenium-106-Applikatoren und bei 27 Patienten Jod-125-Applikatoren jeweils einmalig verwendet.

#### 3.3.4.1 durchschnittliche Bestrahlungsdauer

Die Bestrahlungsdauer der Ruthenium-106 Strahlenträger variierte mit einem Minimum von 49 Stunden und einem Maximum von 313 Stunden bei einem Mittelwert von 129 Stunden (STABW±60, Median 120 Stunden). Bei zwei Bestrahlungsplänen war die Liegedauer nicht zu ermitteln. Die Liegedauer der Jod-125-Seeds lag zwischen 75 und 314 Stunden (Mittelwert 155 Stunden, STABW±60, Median 144 Stunden).

### 3.3.4.2 Tumorspitzendosis

Am Tumorapex wurde eine Tumorspitzendosis von 100 Gy angestrebt. Die Auswertung der Bestrahlungspläne ergab einen Mittelwert von 100 Gy bei den Ruthenium-106-Applikatoren (STABW $\pm$ 12,4, Median 100 Gy) und einen Mittelwert von 95 Gy bei den Jod-125-Applikatoren (STABW $\pm$ 13,6, Median 98 Gy). In zwei Fällen war die Tumorspitzendosis nicht dokumentiert.

### 3.3.4.3 Komplikationen

Intraoperative Komplikationen der Strahlenträgeraufnahme und –Entfernung traten nicht auf.

### 3.3.4.4 Strahlenretinopathie

Die Strahlenretinopathie gehört zu den häufigen Spätfolgen der Brachytherapie. In der Gruppe Brachy/TTT trat bei 46 (50%) von 92 Patienten eine Strahlenretinopathie auf. Allerdings war die die Strahlenretinopathie nur in 25 Patienten (27%) Argon-Lasertherapie-bedürftig. Die Strahlenretinopathie wurde zwischen 3 und 1846 Tagen (siehe Abb.9) nach Strahlenträgerapplikation diagnostiziert, im Mittel nach 485 Tagen (STABW  $\pm$ 420, Median 397 Tage). In zwei Fällen konnte der Beginn der Strahlenretinopathie nicht ermittelt werden. Tabelle 18 zeigt die Häufigkeit der Strahlenretinopathie im Verhältnis zur Tumorprominenz.

Tumorgröße	Strahlenretinopathie	
	n	%
kleiner Tumor <3,1mm (COMS)	9	9,8
mittlerer Tumor $\geq$ 3,1mm <8mm (COMS)	34	36,9
großer Tumor $\geq$ 8mm (COMS)	3	3,3
Gesamt	46	50,0

Tabelle 18

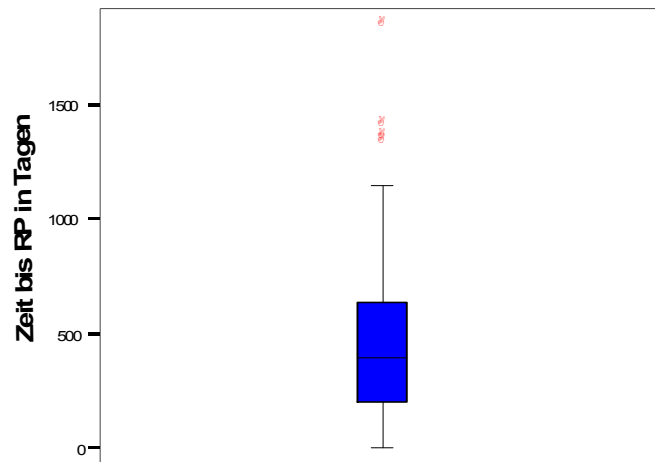


Abbildung 9

#### 3.3.4.5 Optikopathie

Eine weitere Spätkomplikation ist die Optikopathie. Von 92 (100%) Patienten der Gruppe Brachy/TTT erlitten 34 (37%) eine Optikopathie. Diese trat nach mindestens 7 und maximal 2000 Tagen (siehe Abb. 10) nach der Bestrahlung auf (im Mittel 764 Tage, STABW  $\pm 540$ , Median 665 Tage). Bei 3 Patienten war der Beginn der Optikopathie nicht zu ermitteln. Tabelle 19 zeigt die Häufigkeit der Optikopathie im Verhältnis zur Tumorprominenz.

Die Abbildung 11 zeigt die Visusminderung der 34 Patienten mit Optikopathie mittels eines Streudiagramms.

Tumorgröße	Optikopathie	
	n	%
kleiner Tumor <3,1mm (COMS)	6	6,5
mittlerer Tumor ≥3,1mm <8mm (COMS)	26	28,3
großer Tumor ≥8mm (COMS)	2	2,2
Gesamt	34	37,0

Tabelle 19

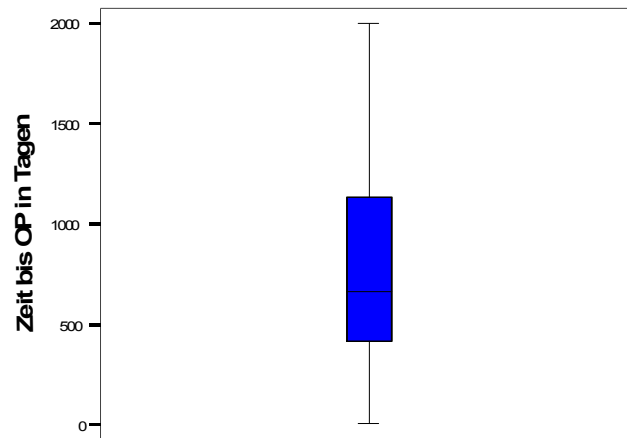


Abbildung 10

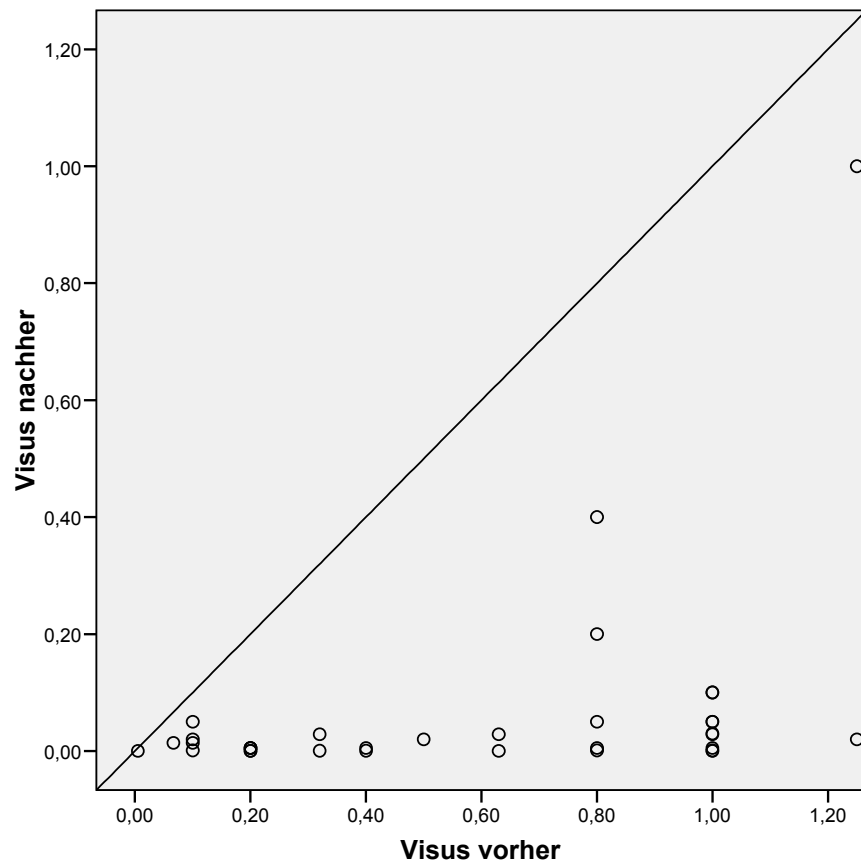


Abbildung 11: Visusminderung der 34 Patienten mit Optikopathie

#### 3.3.4.6 Makulopathie

Bei 30 Patienten (33%) von den 92 (100%) bestrahlten Patienten trat ein Makulaödem auf. Die Makulopathie wurde in 16 (53%) dieser 30 (100%) Fälle mittels einer Argon-Laser Koagulation behandelt. Das Makulaödem wurde zwischen 7 und 1930 Tagen (siehe Abb.12) nach der Bestrahlung festgestellt, im Mittel nach 510 Tagen (STABW  $\pm$ 530, Median 402 Tage). In drei Fällen konnte der Beginn der Erstdiagnose des Makulaödems nicht eruiert werden. Tabelle 20 zeigt die Häufigkeit der Makulopathie im Verhältnis zur Tumorprominenz.



Tumorgröße	Makulopathie	
	n	%
kleiner Tumor <3,1mm (COMS)	5	5,4
mittlerer Tumor ≥3,1mm <8mm (COMS)	23	25,0
großer Tumor ≥8mm (COMS)	2	2,2
Gesamt	30	32,6

Tabelle 20

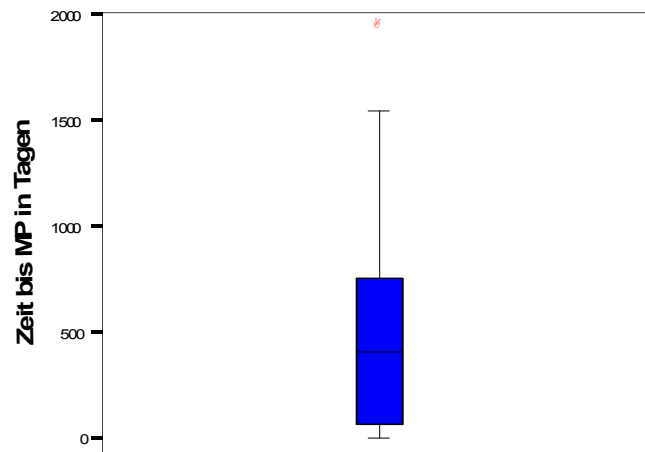


Abbildung 12

#### 3.3.4.7 Diplopie

Bei 7 Patienten (7,6%) kam es zu postoperativen Motilitätsstörungen. Meist besserten sich die Motilitätsstörungen spontan innerhalb von Wochen nach der Bestrahlung. Bei einem Patienten war eine Schiel-Operation erforderlich.

### 3.4 Visusverlauf

Es wurde der prä- und postoperative Visus des Tumorauges sowie des anderen Auges (aA) gemessen und im Folgenden in Streudiagrammen gegeneinander aufgetragen. Die Abbildungen 13-15 zeigen Streudiagramme auf die einzelnen Behandlungsgruppen aufgeteilt, bzw. auf Tumoraugen/anderes Auge, sowie ein Streudiagramm, das die Visusergebnisse der beiden Behandlungsarme im Vergleich zeigt. Tabelle 21 zeigt die prä- und postoperativen gemittelten Visuswerte, sowie die gemittelten LogMAR Werte. Die Abbildungen 16 – 21 zeigen den Visusverlauf mit Hilfe von Histogrammen bzw. Boxplots aufgegliedert auf verschiedene Visusbereiche und Visusstufen. Um einen besseren Vergleich mit der Literatur zu ermöglichen, wurden 2 Visusgruppen gebildet: zum einen mit einer Sehschärfe von  $> 0,1$  und zum anderen mit einer Sehschärfe  $\leq 0,1$ , wobei die Visuswerte HBW, FZ, lux, nulla lux und auch die sekundär enukleierten Patienten zur Visusgruppe  $\leq 0,1$  zählten (siehe Abb. 16-17).

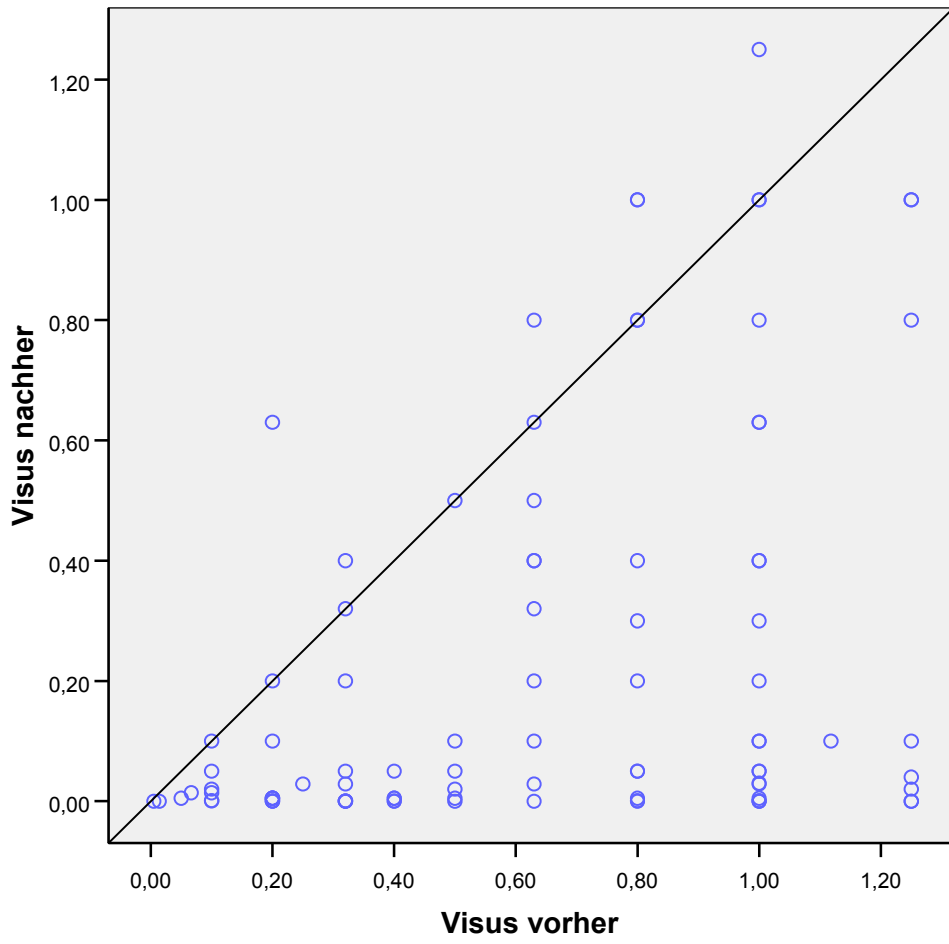


Abbildung 13: Visus Tumorange Gruppe Brachy/TTT

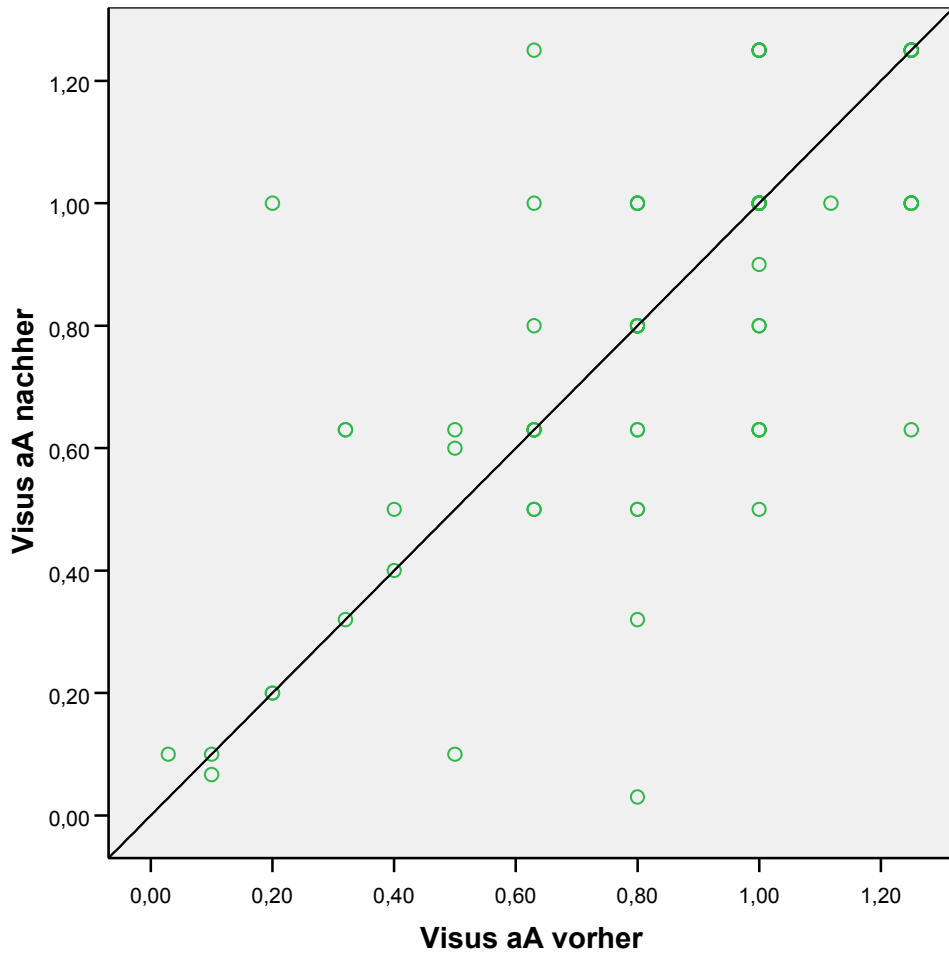


Abbildung 14: Visus anderes Auge Gruppe Brachy/TTT

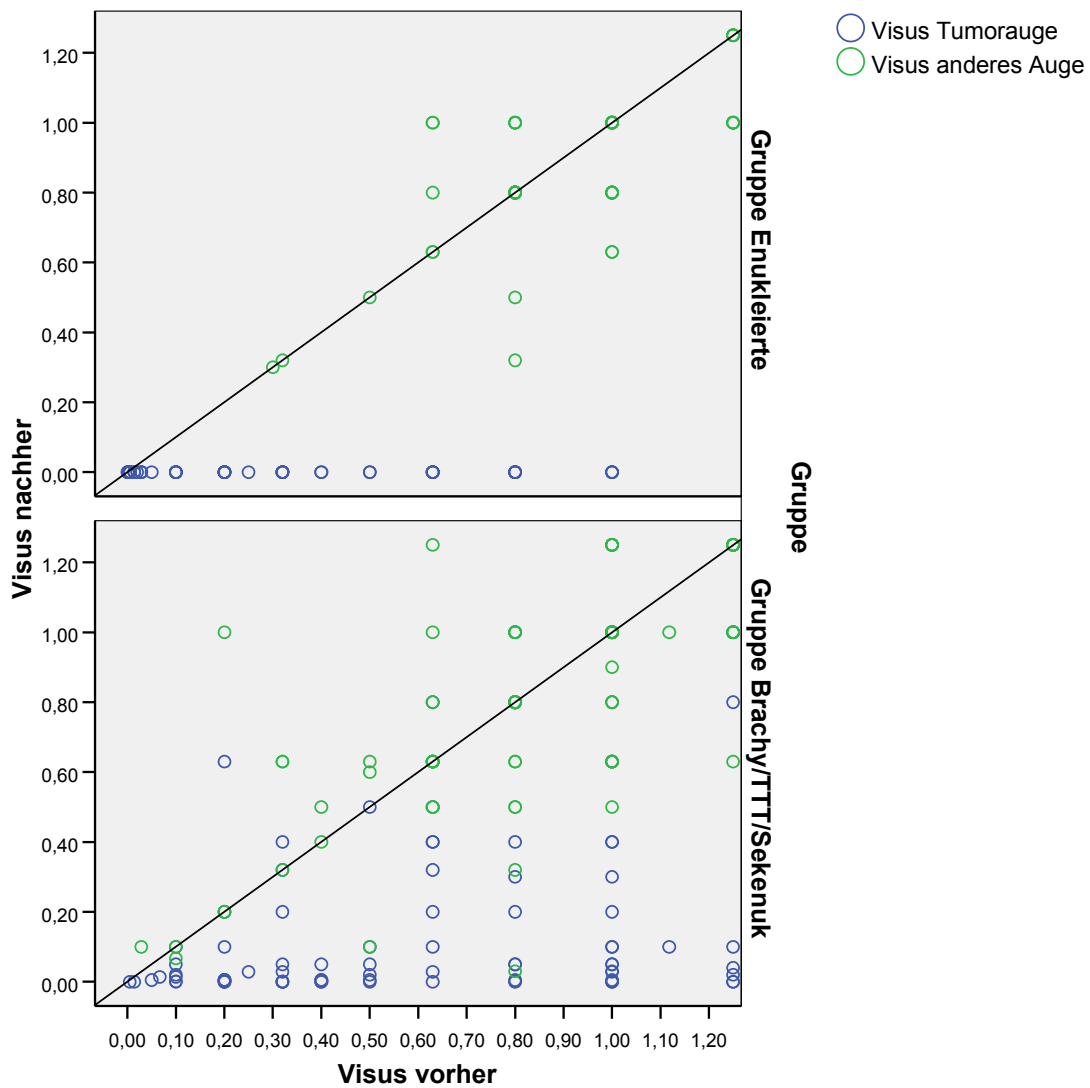


Abbildung 15

			<b>Visus Tumorausage</b>	<b>LogMAR Tumorausage</b>	<b>Visus aA</b>	<b>LogMAR aA</b>
<b>Gruppe Brachy/TTT</b>	Visus vorher	Mittelwert	0,63	0,2	0,86	0,12
		Median	0,63	0,2	1,0	0,0
	Visus nachher	Mittelwert	0,26	0,58	0,8	0,08
		Median	0,1	1,0	1,0	0,0
<b>Gruppe Enu</b>	Visus vorher	Mittelwert	0,3	0,52	0,9	0,04
		Median	0,2	0,7	1,0	0,0
	Visus nachher	Mittelwert	Z.n.Enu	Z.n.Enu	0,9	0,06
		Median	Z.n.Enu	Z.n.Enu	0,8	0,1

Tabelle 21

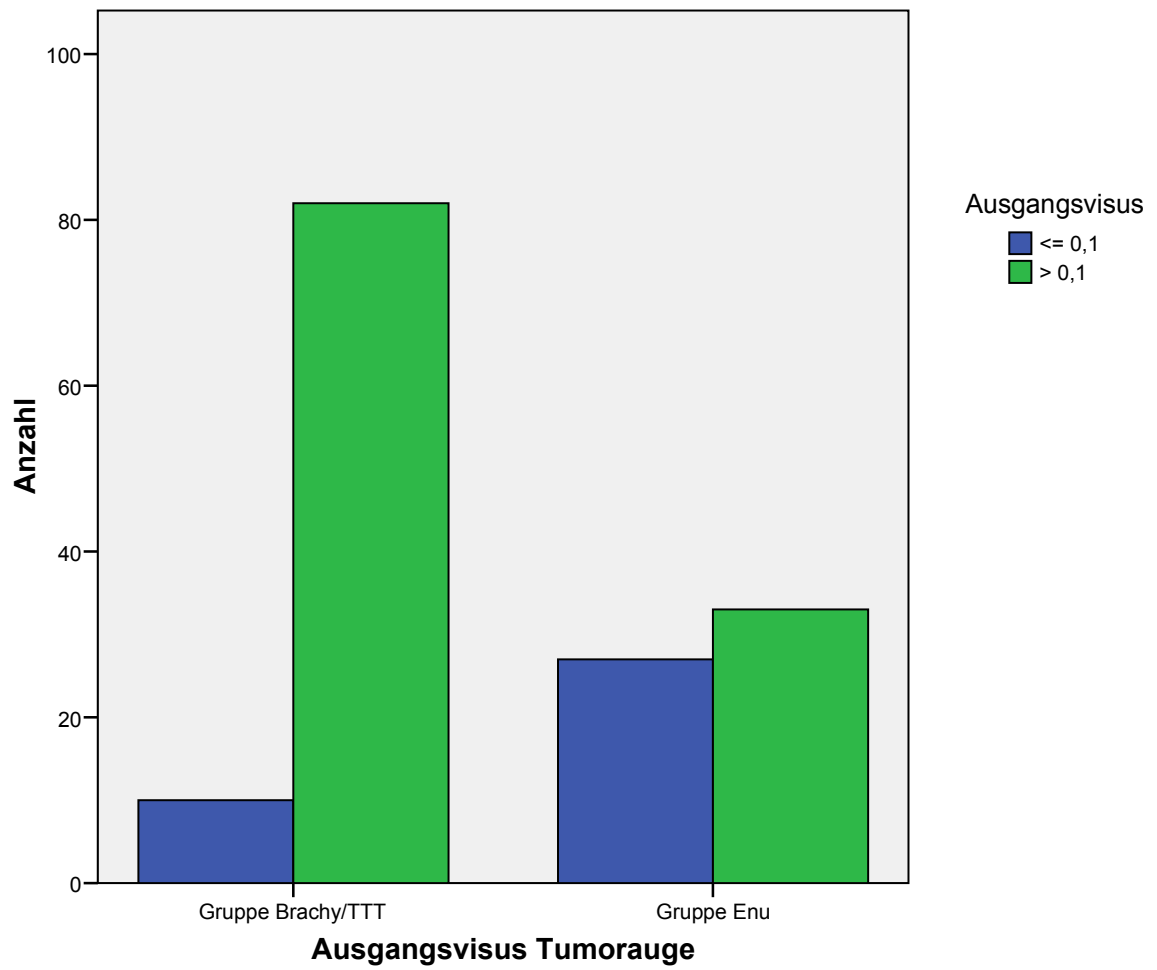


Abbildung 16

		Ausgangsvisus					
		≤ 0,1		> 0,1			
		n	%	n	%	n	%
<b>Gruppe</b>	<b>Brachy/TTT</b>	10	10,9	82	89,1	92	100,0
	<b>Enu</b>	27	45,0	33	55,0	60	100,0
<b>Gesamt</b>		37	24,3	115	75,7	152	100,0

Tabelle 22

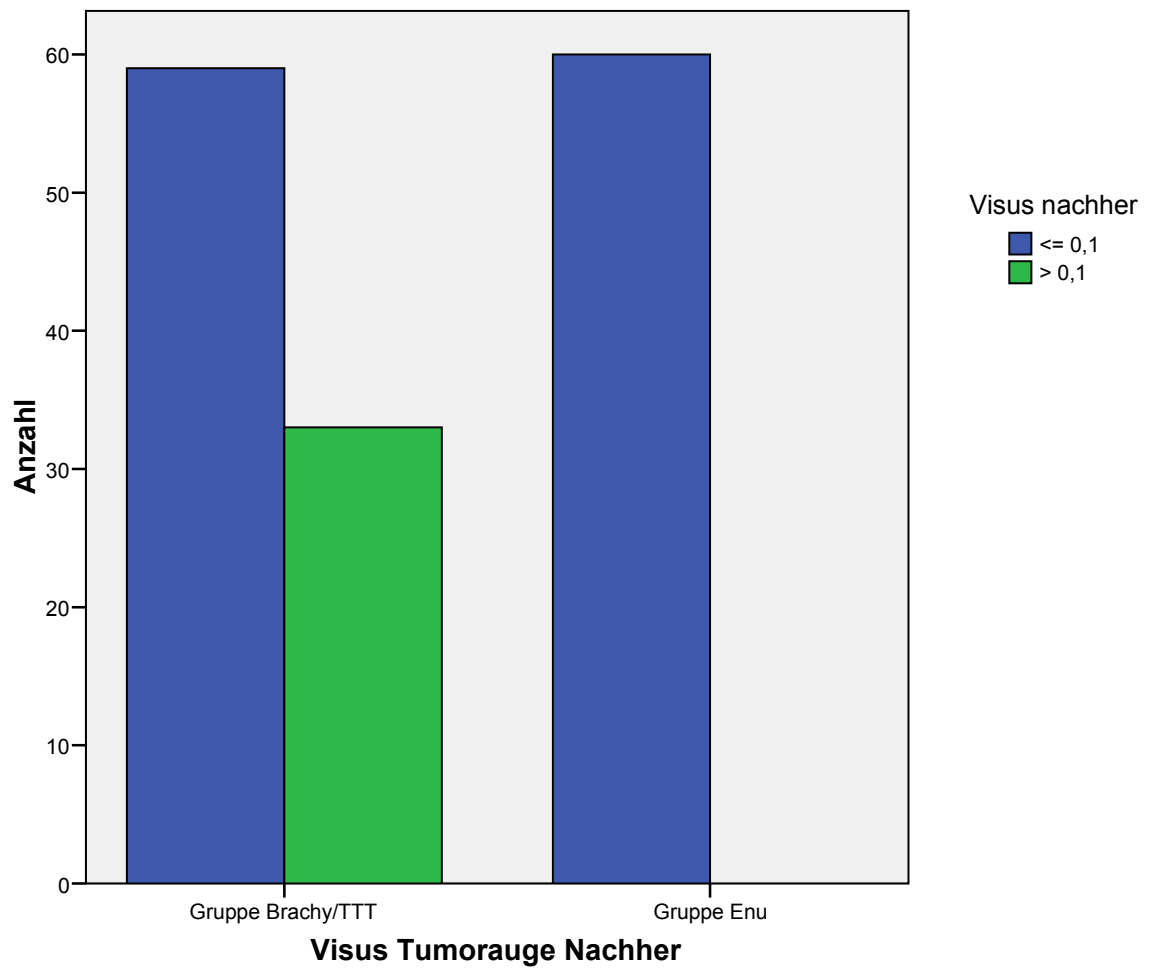


Abbildung 17

		Visus Nachher					
		$\leq 0,1$		$> 0,1$			
		n	%	n	%	n	%
<b>Gruppe</b>	<b>Brachy/TTT</b>	59	64,1	33	35,9	92	100,0
	<b>Enu</b>	60	100,0	0	0,0	60	100,0
<b>Gesamt</b>		119	78,3	33	21,7	152	100,0

Tabelle 23

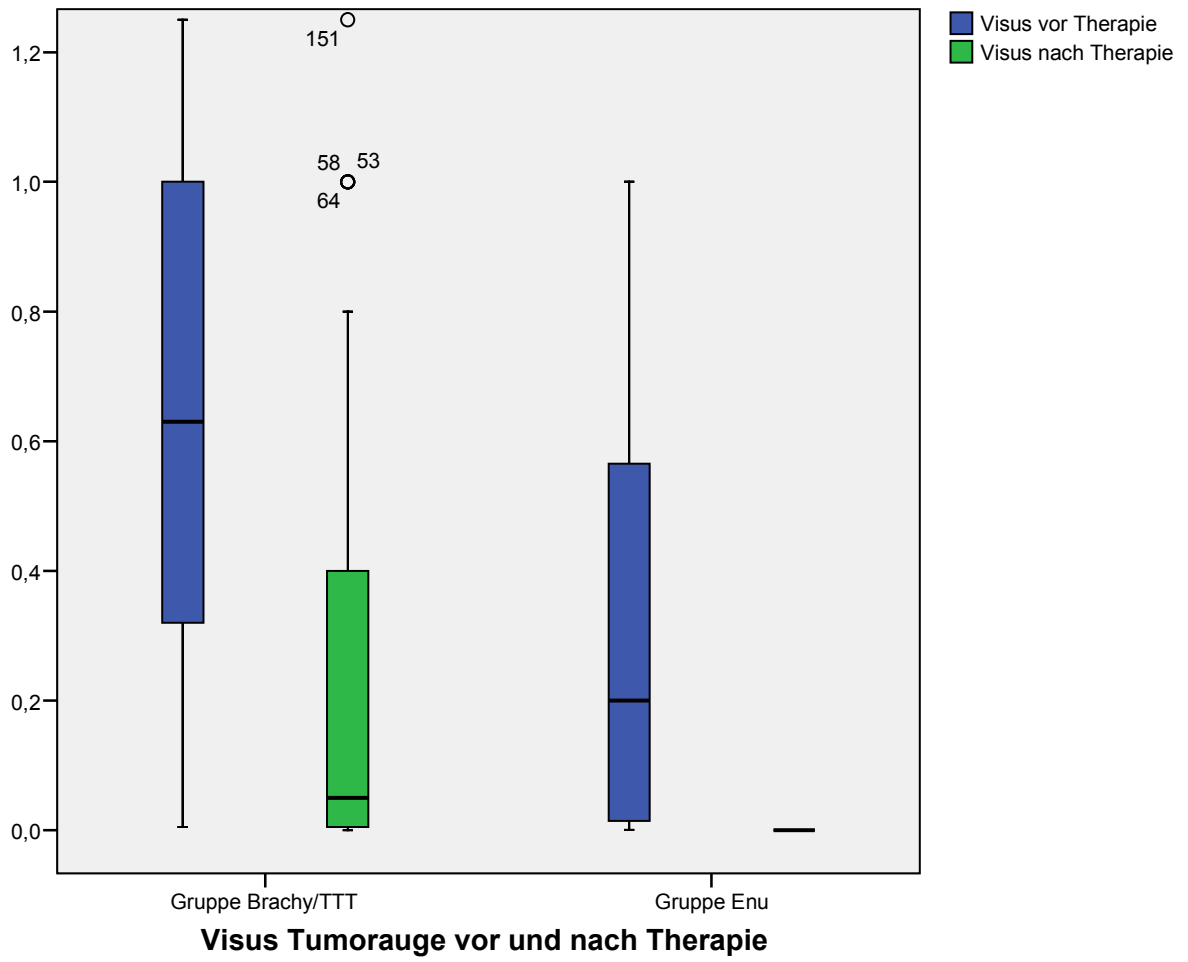


Abbildung 18



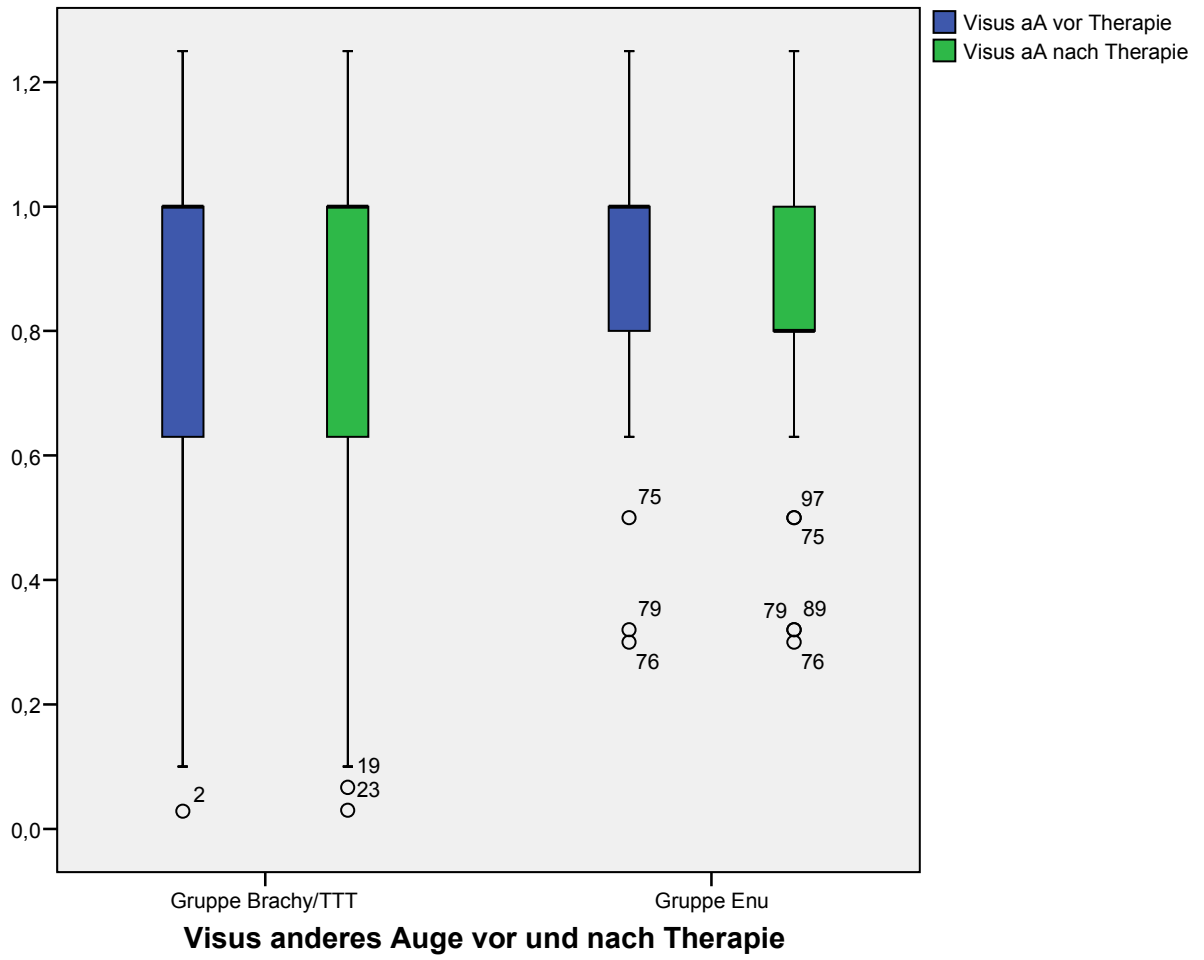


Abbildung 19

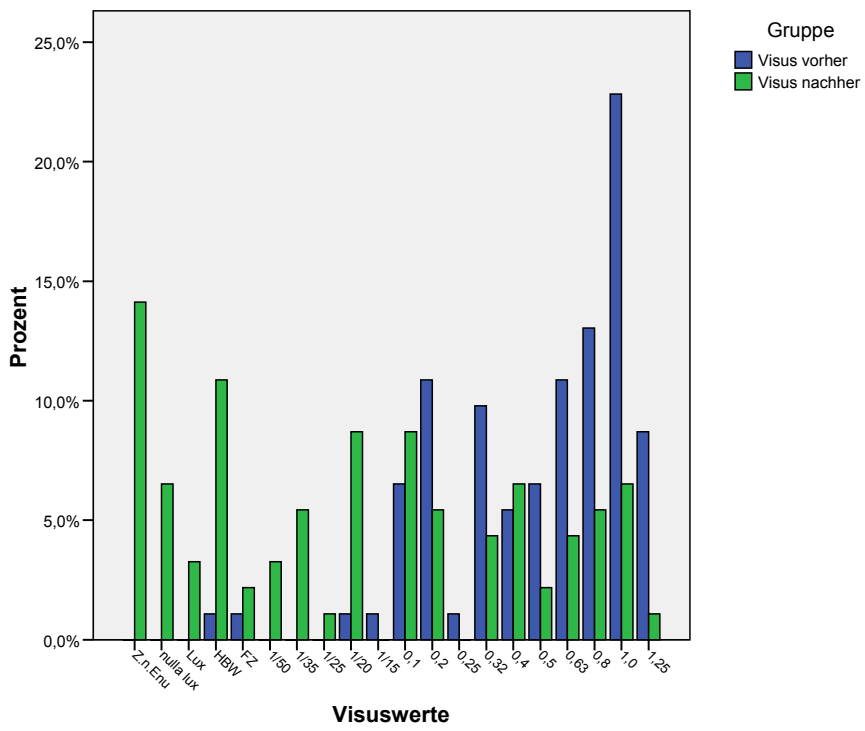


Abbildung 20 Visuswerte Gruppe Brachy/TTT

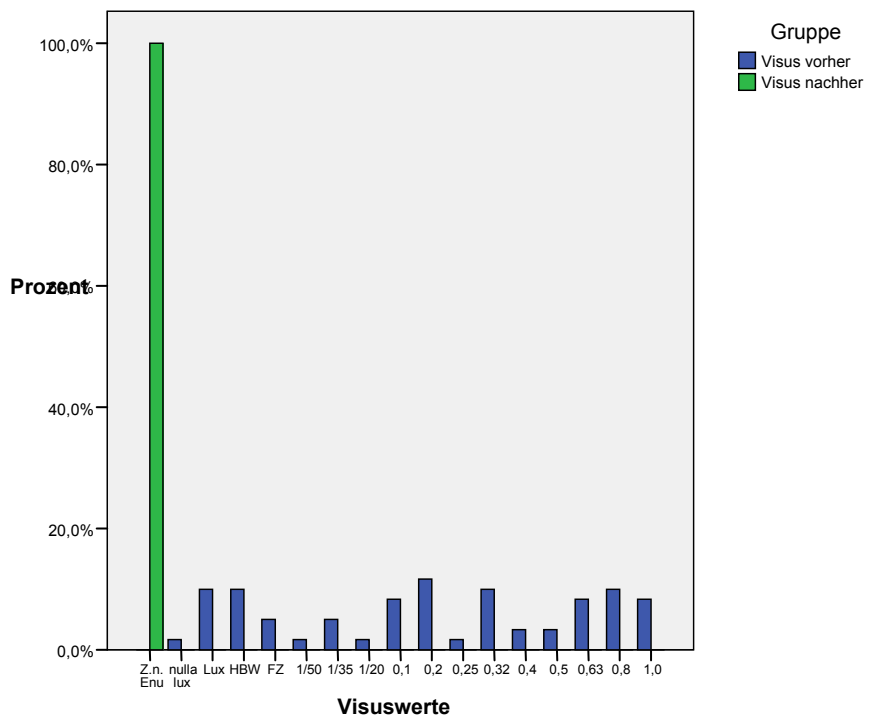


Abbildung 21 Visuswerte Gruppe Enu

### **3.5 Histologie**

Von 60 primär enukleierten Tumoraugen wurden 17 (28,3%) als Spindelzell-Melanome klassifiziert, 32 (53,3%) als gemischtzellige und 9 (15,0%) als epitheloidzellige Melanome eingestuft. 6 Präparate (10%) enthielten nekrotische Tumorareale. In zwei Fällen (3,3%) stand uns das Ergebnis der externen Befundung nicht zur Verfügung.

Aus der Gruppe Brachy/TTT wurden 13 (14%) von 92 (100%) Augen nach der Strahlenbehandlung sekundär enukleiert, wovon 8 histologisch als echte Rezidive bestätigt worden sind. Bei einem Patienten wurde das Auge bei klinischem Rezidivverdacht enukleiert, ein Melanomrezidiv ließ sich jedoch histologisch nicht nachweisen. Bei einem weiteren Patienten war das histologische Material nicht vorhanden. Die verbleibenden 11 (100%) Fälle ließen sich in 3 (27%) spindelzellige Melanome, 6 (55%) gemischtzellige Melanome und 2 (18%) epitheloidzellige Melanome klassifizieren. 5 (46%) von 11 (100%) sekundär enukleierten Tumoraugen enthielten nekrotische Tumoranteile. 3 dieser 5 nekrotischen Tumoren waren echte Rezidive und wurden aufgrund einer Tumorprogression sekundär enukleiert.

### **3.6 Sekundärenukleation/ Lokalrezidiv**

13 (14%) von 92 (100%) Augen der Gruppe Brachy/TTT wurden sekundär enukleiert.

Gründe für eine Sekundärenukleation waren (siehe auch Tab.24):

- 9 Augen (9,8%) von 92 (100%) wegen des Verdachts auf ein Lokalrezidiv bei Tumorprogression trotz Bestrahlung.
- 1 Auge (1,1%) von den oben genannten 9 Augen wurde enukleiert, nachdem im VK-Punktat maligne Zellen nachgewiesen wurden. Histologisch zeigte sich jedoch kein Hinweis auf ein Melanomrezidiv.
- 4 Augen (4,3%) mussten aufgrund eines als Komplikation auftretenden, nicht beherrschbaren Sekundärglaukoms enukleiert werden.

<b>Grund</b>	<b>Anzahl</b>	
<b>Sekundärenukleation</b>	<b>n</b>	
<b>Rezidiv/tumorbedingt</b>	9 8 1	Verdacht auf Lokalrezidiv, <b>davon</b> Histologisch bestätigt, Im Vorderkammer-Punktat maligne Zellen, Rezidiv histologisch ausgeschlossen
<b>Komplikationen</b>	4	Sekundärglaukom

Tabelle 24

Um das Risiko der Sekundärenukleation für die Variablen Tumorprominenz (in mm) und Tumurlage (anteriore-, äquatoriale- und posteriore Tumurlage) zu bestimmen, wurde der Mann-Whitney-U-Tests für zwei unabhängige Stichproben angewandt.

Weder für die Tumorprominenz (p-Wert=0,136) noch für die Tumurlage (p-Wert=0,708) konnte ein statistisch signifikantes Risiko für die Sekundärenukleation festgestellt werden.

### **3.7 Metastasen**

#### **3.7.1 Inzidenz der Metastasen**

Im Gesamtkollektiv (n=152) sind in 44 Fällen (29%) Fernmetastasen diagnostiziert worden.

In der Gruppe Brachy/TTT traten in 20 Fällen (21,7%) von insgesamt 92 behandelten Patienten nach Bestrahlung Metastasen auf. Tabelle 25 zeigt die Behandlungserfolge der Gruppe Brachy/TTT aufgliedert auf die Tumorgröße.

Bei den 60 primär enukleierten Patienten traten bei 24 Patienten (40%) Metastasen nach der Behandlung auf.

Gruppe Brachy/TTT	kleiner Tumor <3,1mm (COMS)		mittlerer Tumor ≥3,1mm <8mm		großer Tumor ≥8mm	
	n	%	n	%	n	%
Rezidiv	0	0,0%	4	6,3%	3	30,0%
Metastasen	2	10,5%	12	19,0%	6	60,0%
Tod tumorbedingt	2	10,5%	10	15,9%	6	60,0%

Tabelle 25 Behandlungserfolg der Gruppe Brachy/TTT bezogen auf die Tumorprominenz (COMS)

### 3.7.2 Erstdiagnose der Metastasen

Betrachtet man das Gesamtkollektiv (n=152), wurden im Mittel nach 804 Tagen [27 Monate] (STABW ±751, Median 744 Tage [25 Monate]) erstmalig Metastasen festgestellt.

In der Gruppe Brachy/TTT lag der Mittelwert bei 808 Tagen [27 Monate] (STABW ±703, Median 644 [21 Monate]) nach Therapiebeginn (Bestrahlung). Die Metastasen wurden zwischen 86 Tagen vor Bestrahlung und maximal 2776 Tagen (93 Monate) nach der Bestrahlung festgestellt. In drei Fällen (Patient Nr. 28, 31, 145) wurden Metastasen vor Therapiebeginn des Aderhautmelanoms diagnostiziert (35, 42 und 86 Tage vor der Bestrahlung), es lag jedoch in allen drei Fällen in der Anamnese ein Zweitumor vor (Colon-Ca, Mamma-Ca und Ovarial-Ca). In einem Fall ist der genaue Zeitpunkt nicht bekannt.

- Patient A.M. (Fallnr.28)

In der Anamnese lag ein Colonicarcinom (Z.n. Dickdarm-OP 6/99) als Zweitumor vor. Es wurde nach einer auffälligen Routineuntersuchung diskutiert, ob die Lebermetastasen und Lungenmetastasen vom amelanotischen Aderhautmelanom oder vom vorausgehenden Colon-Ca ausgegangen sind. Eine CT-gesteuerte Leberbiopsie ergab histologisch ein muzinöses Adeno-Carcinom mit Lebermetastasierung. Da die Filiae nicht vom Aderhautmelanom ausgingen, wurde das betroffene Auge nicht enukleiert, sondern mittels eines Jod-125 Strahlenträgers therapiert.

- Patient H.E. (Fallnr. 31)

Bekanntes Mammacarcinom PD 1987, Z.n. Ablatio mammae und Axilladisektion links. Z.n. Jod-125 Strahlenträger bei Aderhautmelanom rechtes Auge. Z.n Radiatio rechtes und linkes Auge bei V. a. Aderhautfiliae bei bekanntem Mamma-Ca. Im rechten Auge ist von einem Aderhautmelanom ausgegangen worden, welches histologisch jedoch nicht gesichert worden war, da eine primäre Radiatio erfolgte. Im weiteren Krankheitsverlauf wurde eine Serienmetastasierung im Bereich des Rippen thorax, linke Scapula sowie im Bereich Rumpfwirbelsäule festgestellt. Daraufhin wurde mit einer second-line-Hormontherapie mit Arimdex/Aredia begonnen. Es folgte bei zunehmender ossären Metastasierung eine Umstellung auf Femara unter Fortsetzung der Bisphosphonattherapie. Schließlich folgte eine palliative Bestrahlung bei schmerzhaften Knochenmetastasen und letztendlich tumorbedingtem exitus letalis.

- Patient W.M (Fallnr.145)

Zustand nach Hysterektomie und Ovarialektomie bei metastasierendem Ovarial-Ca 7/97 mit anschließender Radiatio. Erstdiagnose nicht sehr aktives Aderhautmelanom 7/97 mit anschließender 4-maliger TTT. Laut Arztbrief des niedergelassenen Hausarztes Laparatomie und OP eines Ovarial-Carcinoms. Todesursache Multiorganversagen in Folge des fortgeschrittenen Tumorleidens mit diffuser intraperitonealer Metastasierung, Lungen- und Lebermetastasierung.

In der Gruppe der enukleierten Patienten traten im Mittel nach 798 Tagen [27 Monate] (STABW  $\pm$ 829, Median 776 [26 Monate]) Metastasen auf. Das zeitliche Erscheinen lag zwischen 1261 Tage (42 Monate) vor und maximal 2282 Tagen (76 Monate) nach der E nukleation. Bei einem Fall wurden 1261 Tage vor der E nukleation Metastasen diagnostiziert, jedoch lag auch hier ein Zweittumor in der Krankengeschichte vor (Mamma-Ca beidseits). Von weiteren 8 Patienten ist der genaue Zeitpunkt der Metastasendiagnose nicht bekannt.

- Patient F.H. (Fallnr.98)

Zustand nach Ablatio mammae links 1989 und Ablatio mammae rechts 1992 bei Mamma-Carcinom. Verdacht auf Aderhautmetastase 6/99 und 20 Schübe Radiatio 40 Gy (Offenbach). Die Patientin stellte sich 11/2002 erstmals in unserer Klinik vor mit dem Verdacht auf eine Aderhautmetastase bei bekanntem Mamma-Ca vor. Bei jedoch klinischem Verdacht auf ein Aderhautmelanom folgte eine erweiterte Eucleatio bulbi 12/2002, und in der pathologischen anatomischen Begutachtung wurde das maligne Melanom der Aderhaut bestätigt. Da es sich um ein Aderhautmelanom mit Orbitaeinbruch handelte wurde daraufhin eine Exenteratio bulbi mit Spalthautdeckung und Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchgeführt. Laut Arztbrief des niedergelassenen Hausarztes ist die Todesursache Leberkoma bei Metastasenleber, der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Lebermetastasen war nicht eruierbar.

### 3.7.3 Überleben nach Metastasen

Aus der Gruppe Brachy/TTT lebt noch ein Patient (aktuell Chemotherapie nach V.a. Leberfiliae 10/03) von 20 Patienten mit Filiarisierung am Stichtag (1.08.2006) unserer letzten Datenerhebung. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 462 Tage (STABW  $\pm$ 410, Median 337) nach der Erstdiagnose der Metastasen, mit einem Minimum von 45 Tagen und einem Maximum von 1820 Tagen.

In der Gruppe Enu leben noch 2 von 24 Patienten mit Filiarisierung nach Metastasendiagnose, davon ein Patient mit „stable-disease“-Befund nach Chemotherapie von 12/03-10/04 und ein Patient mit Verdacht auf Leberfiliae (ED 25.01.2005). Die Patienten überlebten im Mittel 593 Tage (STABW  $\pm$ 620, Median 277) nach Erstdiagnose der Metastasen, die Spannweite lag bei minimal 19 Tagen und maximal 1805 Tagen.

### 3.7.4 Lokalisation der Metastasen

Von insgesamt 20 (100%) Patienten der Gruppe Brachy/TTT mit Melanommetastasen fanden sich in 10 Fällen (50%) Fernmetastasen ausschließlich in der Leber, in 5 Fällen (25%) in Leber und Lunge.

In 2 Fällen (10%) waren Metastasen in der Leber und zusätzlich in einer weiteren Körperregion aufgetreten (Fall 1: Leber- und Skelettfiliae; Fall 2: Leber- und Lymphknotenfiliae bei zusätzlichem Zweittumor (Bronchial-Ca)).

-Fall 2 Patient A.H. (Fallnr.129)

Metastasierendes Aderhautmelanom ED 6/99, Z.n. Ruthenium Applikation 6/99. Z.n. Leberfiliae (histologisch gesichert).

Z.n. partieller Remission der Lebermetastase nach 12 Zyklen Chemotherapie Fotemustine i.a./Il-2/INF- $\alpha$  s.c. 06/00 bis 04/02.

Z.n. Enukleation des linken Auges bei Rezidiv. Bronchial- Carcinom des linken Unterlappens mit hilärer Lymphknotenmetastasierung 07/02. Z.n. histologischer Sicherung eines überwiegend in situ gelegenes, gering invasives Plattenepithel-Carcinom. Nebendiagnose COPD bei langjährigem Nikotinabusus. Laut Arztbrief des niedergelassenen Hausarztes ist die Todesursache das Bronchial-Carcinom.

In einem Fall (5%) wurden Leber- und Lungenfiliae bei zusätzlicher intraperitonealer Metastasierung infolge eines metastasierenden Ovarial-Carzinoms (siehe oben, Patient Nr.145) festgestellt.

In einem weiteren Fall (5%) wurden Skelettfiliae ohne Lebermetastasierung bei bekanntem Mamma-Ca und keine Lebermetastasierung festgestellt (siehe oben, Patient Nr. 31).

Bei einem Patienten ist die Lokalisation der Metastasen nicht bekannt.

In der Gruppe der Enukleierten erfolgte von 24 (100%) Patienten mit bekannten Metastasenstatus die Absiedlung bei 13 Fällen (54%) ausschließlich in die Leber und bei 3 Fällen (12,5%) zusätzlich in die Lunge. Bei 2 Patienten (8,3%) traten neben der Lebermetastasen zusätzlich in anderer Region auf (Fall 1: Skelett; Fall 2: Lymphknoten).

Bei 3 Patienten (12,5%) waren neben Metastasen der Leber, Lunge und andere Organe betroffen (Fall 1: mediastinale Lymphknoten, ossäre Filiae und Weichteilgewebe des M. psoas major; Fall 2: Haut; Fall 3: Skelett).

In weiteren 3 Fällen (12,5%) ist die Lokalisation der Metastasen nicht bekannt.



### 3.8 Mortalität

Nach unseren Informationen sind bei Abschluss der Datenerhebung (Stichtag 1.8.2006) 54 Patienten (35,5%) des Gesamtkollektivs (n=152) verstorben. 37 (24,3%) der 152 Patienten sind tumorbedingt verstorben, 11 Patienten (7,2%) starben eines natürlichen Todes. Bei 6 verstorbenen Patienten (3,9%) war die Todesursache nicht eruierbar. 13 Patienten (8,5%) wurden als „lost to follow-up“ gewertet, das heißt, wir konnten keinerlei Informationen bezüglich der weiteren Krankengeschichte der Patienten über den Hausarzt, bzw. über die Angehörigen in Erfahrung bringen.

Aufgegliedert auf die zwei Behandlungsarme ergeben sich folgende Werte (Tabelle 26): In der Gruppe Brachy/TTT (n=92/100%) sind insgesamt 29 Patienten (31,5%) verstorben. 18 Patienten (19,5%) verstarben tumorbedingt. 8 Fälle (8,6%) waren „lost to follow-up“ in dieser Gruppe.

In der Gruppe Enu sind insgesamt 25 Patienten (41,7%) verstorben, davon 19 (31,7%) der 60 enukleierten Patienten tumorbedingt, 5 Patienten (8,3%) wurden als „lost to follow-up“ gewertet.

	Gruppe Brachy/TTT		Gruppe Enu		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
Tod Tumorbedingt	18	19,6	19	31,7	37	24,3
Tod tumorunabhängig	8	8,7	3	5,0	11	7,2
Todesursache unbekannt	3	3,3	3	5,0	6	3,9
„Lost to follow-up“	8	8,6	5	8,3	13	8,5

Tabelle 26

Um Risikofaktoren für das Mortalitätsrisiko des Gesamtkollektivs zu finden, wurden die Variablen Tumorprominenz (in mm), Tumorphistologie (spindelzellig, gemischtzellig oder epitheloidzellig) und Tumurlage (anteriore-, äquatoriale- und posteriore Tumurlage) mittels des Mann-Whitney-U-Tests geprüft.

Die Tumorprominenz hängt signifikant ( $p$ -Wert=0,003) mit dem Mortalitätsrisiko zusammen, ebenso die Tumorage ( $p$ -Wert<0,001), d.h. je größer und weiter anterior ein Tumor gelegen, desto größer das Mortalitätsrisiko.

Bei der Tumorhistologie wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt ( $p$ -Wert=0,109).

### **3.9 Nachbeobachtungszeit**

In der Gruppe Brachy/TTT lag die mittlere Nachbeobachtungszeit (Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms und der letzten augenärztlichen Nachkontrolle an unserer Klinik) bei 1281 Tagen [43 Monate] (STABW  $\pm$ 886, Median 1123 Tage [37 Monate]), mit einem Minimum von 7 Tagen und einem Maximum von 3760 Tagen (125 Monate). Wegen der notwendigen Nachkontrollen ist bei den bestrahlten Patienten die Nachbeobachtungszeit länger.

Bei den enukleierten Patienten betrug die Nachbeobachtungszeit an unserer Klinik im Mittel 590 Tage (STABW  $\pm$ 856, Median 141 Tage, Minimum 7 Tage, Maximum 3153 Tage (105 Monate). Nach komplikationsloser Eukleation wurden die Patienten meist heimatnah vom niedergelassenen Augenarzt weiter betreut.

### **3.10 Überlebensraten**

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Überlebenskurven wurden für das Ereignis „Tod tumorbedingt“ erstellt. Patienten, die zum Stichtag der Datenerfassung lebten, eines natürlichen Todes verstorben waren oder einen retrospektiv nicht eruierbaren Krankheitsverlauf („lost to follow-up“) hatten, wurden zensiert. Der Zensierungsgrad lag im Gesamtkollektiv bei 75,7% (Gruppe Brachy/TTT: 80,4%, Gruppe Enu: 68,3%). Es wurden die 5-Jahres- und die 10-Jahres-Überlebensrate getrennt nach den beiden Behandlungsarmen mithilfe der Kaplan-Meier-Methode errechnet (siehe Abb.22).

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in der Gruppe Brachy/TTT bei 79%, in der Gruppe Enu bei nur 72%.

Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt in der Gruppe Brachy/TTT 68%, in der Gruppe der enukleierten Patienten 60%.

Abb. 23-24 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Gruppen getrennt nach dem Geschlecht.

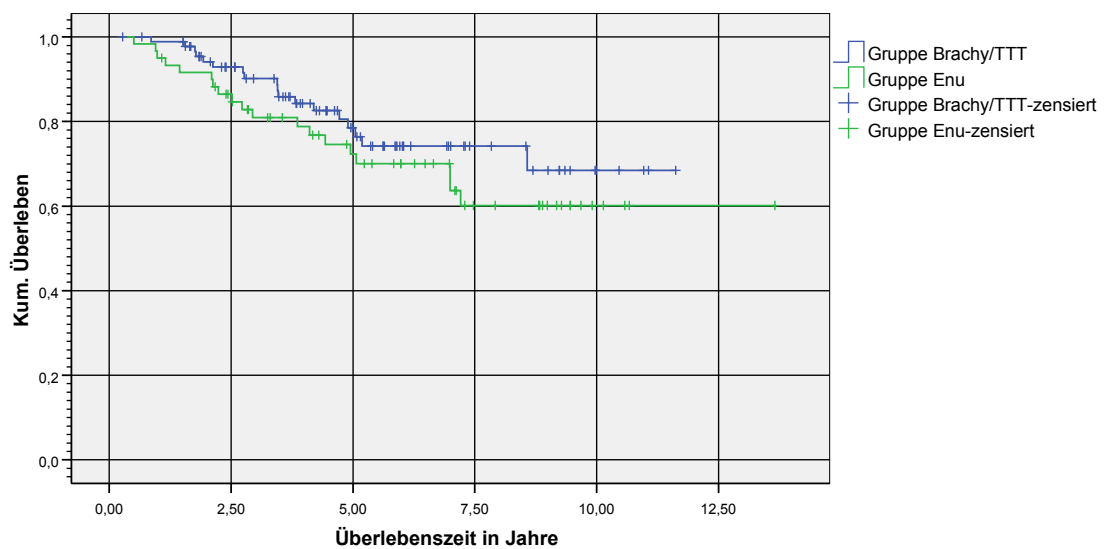


Abbildung 22: Überlebensrate der beiden Behandlungsarme

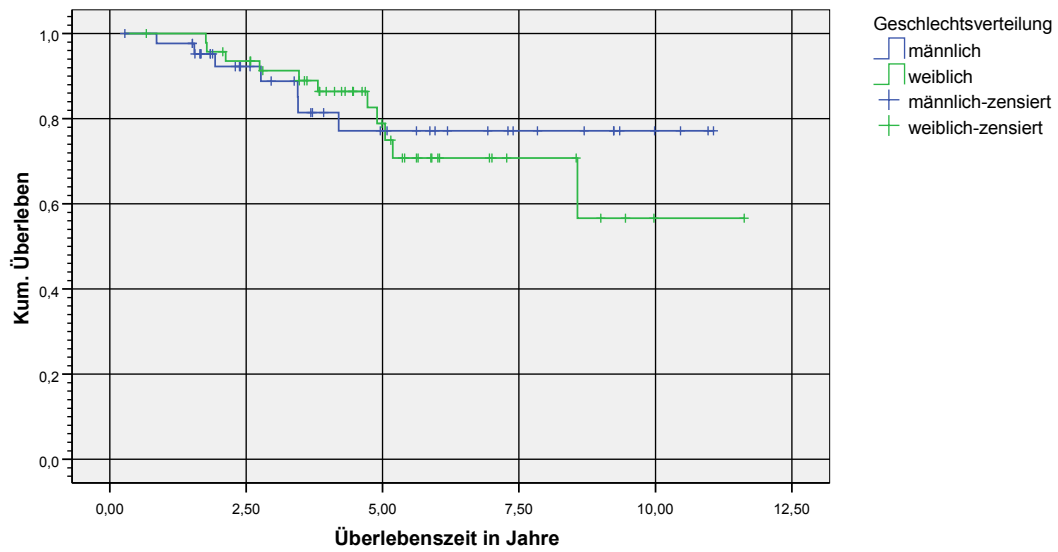


Abbildung 23: Überlebensrate von Männern und Frauen der Gruppe Brachy/TTT

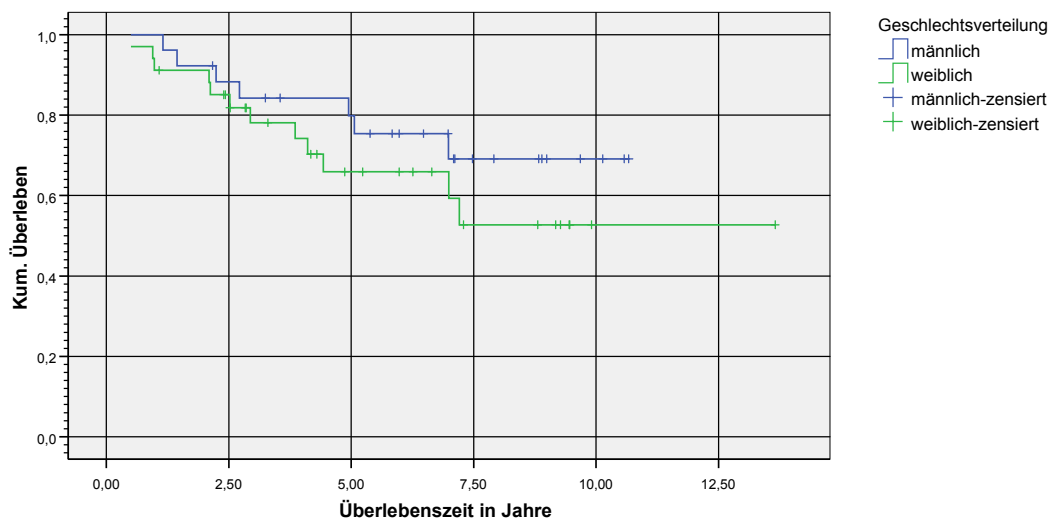


Abbildung 24: Überlebensrate von Männern und Frauen der Gruppe Enu

### 3.11 Tumornachsorge und Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms

Vom Gesamtkollektiv (n=152) trat in 44 (28,9%) Fällen eine Tumormetastasierung auf. 22 Patienten unterzogen sich einer systemischen Chemotherapie an der Hautklinik der Universität Würzburg, deren Therapieprotokolle in Tabelle 27 dargestellt sind.

Fallnr.	Fotemustin	Glivec	Gemcitabine/Treosulfan	Survivin	Aredia	Ixoten	sonstiges	Übl nach Met/d
9	x	x		x				311
21	x	x	x					597
32					x			1820
39	x	x	x					337
40		x						143
43	x		x					306
51	x		x					373
53	x	x		x				341
98	x	x						450
109	x							88
114			x					180
118	x				x			153
123	x		x					479
126	x	x						120
127	x		x			x	x <sup>1</sup>	1250
128	x	x						1084
131	x							867
132	x		x				x <sup>2</sup>	496
133		x		x				Stable disease
135	x					x		?
141	x							277
150	x		x					298

x<sup>1</sup> Zometa+Proleukin,orale Monotherapie mit Ixoten,Vioxx+Actos

x<sup>2</sup> 4x Impfung mit autologen peptidbeladenen. dendritischen Zellen

Tabelle 27

### 3.12 Labordaten/Metastasenscreening

- In 24 Fällen LDH erhöht (Referenzbereich 135-225 U/L)
- In 20 Fällen wurden Lebermetastasen im Sono-Abdomen/CT-Abdomen festgestellt
- In 16 Fällen Tumormarker S-100 erhöht ( NW < 0,12µg/l)
- In 15 Fällen Alkalische Phosphatase erhöht (Referenzbereich 40-129 U/L)
- In 13 Fällen wurden Metastasen (Lungenmetastasen, in 2 Fällen Lymphknoten-Metastasen) im CT Thorax/Röntgen Thorax festgestellt
- In 9 Fällen GGT erhöht (Referenzbereich 0-66 U/L)
- In 8 Fällen GPT erhöht (Referenzbereich 10-50 U/L)
- In 6 Fällen GOT erhöht (Referenzbereich 10-50 U/L)

### 3.13 Zweittumorliste

Bei 14 Patienten lag neben einem Melanom der Aderhaut anamnestisch eine weitere Tumorerkrankung in der Krankengeschichte vor.

Fallnr.:	Zweittumor
13	Sicherung eines Non-Hodgkin Lymphoms
28	Z.n. Dickdarm-CA Op 6/99
31	Z.n. externer Radiatio bei systemisch metastas. Mamma-Ca
43	Zystadenolymphom Hals rechts 1979
53	Prostata CA 03/06 Z.n. Bestrahlung
78	chronisch lymphitische Leukämie
95	Z.n. Mamma-Ca links, mit Lymphknotendissektion links axillär (02/25 LK positiv) 1991
96	Sarkom der linken Halsseite 1987
98	Mamma Ca beidseits, Z.n.Ablatio + Axilladissektion 1989 links, 1992rechts
129	Bronchial-Ca mit Lymphknotenmetastasierung 07/2002; GOLD bei Nikotinabusus
137	noduläres Basaliom Nacken 2000, aktinische Keratose
145	Z.n.metast. Ovarial-Ca
146	Blasentumor (T2 N0 M0 1/94)
153	Mamma Ca, Z.n. OP, Bestrahlung, Chemotherapie

Tabelle 28: Patienten mit Zweittumorerkrankung

## **4 Diskussion**

### **4.1 Geschlechtsverteilung**

Bezüglich der Geschlechtsverteilung gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Manche Autoren geben eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts an [11, 16, 50], andere gehen von einer gleichmäßigen Verteilung aus [13]. Unser Krankengut lag bei einem Frauenanteil von 53,9% und einem Männeranteil von 46,1%.

Seregard [53] kam in einem Studienvergleich zu ähnlichen Ergebnissen. Bei 4 von 5 untersuchten Studien war der Frauenanteil erhöht, das Verhältnis männlich zu weiblich lag zwischen 1:1,25 und 1:1,43 (Unsere Studie: 1:1,17).

### **4.2 Altersverteilung**

Der Altersdurchschnitt des Gesamtkollektivs unserer Patienten betrug bei der Erstdiagnose 64,7 Jahre (Median 65,8 Jahre). Im Vergleich zur Literatur liegt in unserer Studie ein relativ hohes Durchschnittsalter vor. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten war mit 67,5 Jahren (Median 70,4 Jahre) höher als das der männlichen Patienten mit 61,3 Jahren (Median 62,8 Jahre). Seregard [53] untersuchte in einer Metaanalyse mehrere große Behandlungszentren, welche Ruthenium-106 Strahlenträger verwendeten. Der Altersmedian lag bei minimal 52 Jahren und maximal 63 Jahren, während der Altersmedian in unserer Gruppe Brachy/TTT bei 64,6 Jahren lag. In einer weiteren Studie von Seregard und Kock [55] wurden die Daten von Patienten ausgewertet, bei denen zwischen 1970 und 1985 eine Enukleation aufgrund posteriorer Aderhautmelanome durchgeführt wurde. Hier betrug der Altersmedian 64 Jahre im Vergleich zu unserem Altersmedian der enukleierten Patienten von 69 Jahren. Gambrelle et al. [19] untersuchten retrospektiv die Überlebenswahrscheinlichkeit von 40 primär enukleierten Patienten, welche an einem Aderhautmelanom erkrankten. Auch hier war der Altersmedian mit 66 Jahren niedriger als bei unserem primär enukleierten Patientengut.

### **4.3 Nävus/de novo**

Aus dem Würzburger Krankengut (n=152) entwickelten sich 13 (8,6%) Aderhautmelanome aus einem zuvor beobachteten verdächtigen Nävus. Eskelin und Kivelä [17] kommen bei ihrer Studie mit 13 (8%) von 159 Patienten auf den nahezu gleichen Wert.

### **4.4 Symptome**

In der gleichen Studie untersuchten Eskelin und Kivelä an 184 finnischen Patienten auch die Diagnosestellung des Aderhautmelanoms. Am häufigsten wurden verschwommenes Sehen (Visusverschlechterung) und Gesichtsfelddefekte mit 49%, bzw. 32% genannt. Es folgten Photopsien mit 18%. Bei 13% der Patienten wurde der Tumor bei einer Routineuntersuchung oder einer Nävus-Kontrolluntersuchung diagnostiziert. Diese Ergebnisse sind mit unseren Daten vergleichbar. Beim Würzburger Krankengut wurde in 43% eine Visusverschlechterung und in 23% ein Gesichtsfeldstörung als Symptome angegeben. Fasst man Mouches volantes (4%) und Lichtblitze (7%) zur Kategorie Photopsien zusammen (11%), erhält man vergleichbare Werte. Nach unseren Daten wurde das Melanom in 14% als Zufallsbefund festgestellt.

### **4.5 Orange pigment**

Shields et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 100 mittels TTT behandelten Patienten und entdeckten in 75 Augen (75%) Orange pigment [58]. Der Prozentsatz von 22% vom Gesamtkollektiv (Gruppe Brachy/TTT 27,2%, Gruppe Enu 13,3%) ist in unserer Studie wesentlich geringer.

### **4.6 Drusen**

Wir fanden in unserer Studie bei insgesamt 13% der Patienten (Gruppe Brachy/TTT=17,4%/ Gruppe Enu= 6,6%) Drusen auf der Tumoroberfläche. Die Autoren des COMS Berichtes Nr.9 [11] hatten mit 15% Drusen ein ähnliches Ergebnis.



Jedoch dürfte bei unseren primär enukleierten Patienten der tatsächliche Wert höher sein, da die Drusen Einblick-bedingt oftmals im Gegensatz zur Gruppe Brachy/TTT schwieriger zu beurteilen waren.

#### **4.7 Lokalisation**

Betrachtet man die Tabelle 29, fällt auf, dass in beiden Gruppen posteriore Tumoren flacher als äquatorial und anterior gelegene Tumoren sind. Eine Erklärung hierfür ist die meist späte Diagnosestellung anterior gelegener Tumoren, die länger okkult wachsen können, bevor sie symptomatisch werden. Betrachtet man zusätzlich die verschiedenen Tumorlokalisationen bezogen auf die verschiedenen Behandlungsgruppen (Abbildung 2), erkennt man in der Gruppe Brachy/TTT einen hohen Anteil an posterioren Tumoren (67,4% vs. 33,3% Gruppe Enu). Im Gegensatz dazu ist in der Gruppe Enu der Anteil an anterioren Tumoren mit 40,7% (Gruppe Brachy/TTT 10,9%) deutlich höher. Posteriore Tumoren werden gewöhnlich früher diagnostiziert und sind aufgrund der geringeren Tumorausdehnung eher einer primär bulbuserhaltenden Therapie mittels Brachytherapie/TTT zugänglich. Anteriore Tumoren können aufgrund der fortgeschrittenen Tumorausdehnung meist nur noch durch die Enukleation therapiert werden.

Ein Vergleich mit anderen Studien bezüglich der Tumorlokalisationen ist aufgrund der uneinheitlichen Einteilungen in der Literatur hinsichtlich der Tumurlage schwierig. Zur Beschreibung der Lage des Melanoms wird häufig der Bulbusäquator als Bezugspunkt benutzt, und die Tumurlage posterior, anterior oder beidseits des Äquators, sowie eine Ziliarkörperbeteiligung gewertet. Fasst man verschiedene Studien [34, 39, 51, 55, 63] hinsichtlich der Ziliarkörperbeteiligung zusammen, erhält man Werte von 6% bis zu 27% ZK-Beteiligung. Diese Ergebnisse decken sich in etwa mit unseren Werten, wobei die ZK- Beteiligung in der Gruppe Brachy/TTT mit 10,9% wesentlich niedriger als in der Gruppe Enu (33,9%) war.

Tumorlokalisation	Gruppe Brachy/TTT			Gruppe Enu			Gesamtkollektiv		
	MW mm	Median mm	STABW mm	MW mm	Median mm	STABW mm	MW mm	Median mm	STABW mm
Anterior	5,9	5,8	3,1	9,8	9,7	1,7	8,1	7,5	2,8
Äquatorial	5,7	4,7	3,8	10,3	9,5	2,5	7,9	7,9	3,5
Posterior	4,4	3,9	3,0	8,1	7,4	1,9	5,2	4,6	4,1

Tabelle 29: Mittelwert, Median und Standardabweichung (STABW) der Tumorprominenz in mm bezogen auf die verschiedenen Tumorlokalisationen

#### 4.8 Kragenknopfkonfiguration

In Bezug auf die pathognomonische Kragenknopfform fanden wir vergleichbare Ergebnisse wie von Hainsworth et al., die retrospektiv in 18% von 49 Aderhautmelanomen eine Kragenknopfkonfiguration fanden [22]. In unserem Gesamtkollektiv wiesen 28 Patienten (18,4%) eine solche Pilzform auf. Rouberol et al. untersuchten zwischen 1983 und 1995 213 Ruthenium-106-bestrahlte Patienten und entdeckten in 11,3% einen Durchbruch durch die Bruch-Membran (unsere Gruppe Brachy/TTT: 9,8%) [51]. Gambrelle et al. fanden retrospektiv in 23 Fällen (58%) von 40 primär enukleierten Patienten eine Kragenknopfkonfiguration [19]. Wir beobachteten jedoch in unserer Gruppe der 60 enukleierten Patienten nur in 19 Fällen (31,7%) einen Durchbruch der Bruch-Membran. Einen nahezu identischen Prozentsatz von 32,2% fand De Potter et al. in ihrem enukleierten Patientenkollektiv (n=180) bei einer retrospektiven Vergleichsstudie von insgesamt 253 juxtapapillären Aderhautmelanomen [14]. Krohn et al. verglichen in ihrer Studie retrospektiv 111 Aderhautmelanome, wobei 56 Patienten mittels Jod-125-Brachytherapie behandelt wurden, und 52 Patienten primär enukleiert wurden [34]. Auch hier war, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, ein Durchbruch der Bruch-Membran bei den primär E nukleierten (37%) wesentlich häufiger als in der Jod-125-Gruppe (16%).

## 4.9 Histologie

In der Gruppe Enu fanden wir in 28,3% Spindelzell-Melanome, in 53,3% gemischtzellige Melanome und in 15,0% Epitheloidzell-Melanome. 10% der Tumoren enthielten nekrotische Tumorareale. Eine ähnliche Verteilung lag bei den sekundär enukleierten Tumoraugen der Gruppe Brachy/TTT vor, mit 27% Spindelzell-Melanomen, 55% gemischtzelligen und 18% Epitheloidzell-Melanomen. Die höhere Prozentzahl (46%) an Tumoren mit größeren nekrotischen Anteilen lässt sich in der Gruppe Brachy/TTT durch die vorausgehende Primärtherapie durch Bestrahlung bzw. durch die TTT erklären.

Seregard und Kock [55] untersuchten retrospektiv 340 Tumoraugen, die zwischen 1970 und 1985 enukleiert wurden. Sie klassifizierten in ihrem Patientenkollektiv einen höheren Anteil als Spindelzellmelanome (50,5%), der Anteil an gemischtzelligen Melanomen lag bei nur 16,5% und Epitheloidzell-Melanome wurden in 25,0% erkannt. 8% der Tumoren waren nekrotisch.

Kiehl et al. [31] werteten retrospektiv 1501 Patienten mit Aderhautmelanom aus, die von 10 Augenkliniken der DDR zwischen 1960 bis einschließlich 1979 behandelt wurden. Bei insgesamt 1057 Patienten war der Zelltyp bekannt. Es fanden sich bei 56% der Fälle Spindelzelltyp A+B, bei 27% gemischtzellige Tumoren und bei 17% der Fälle Epitheloidzell-Melanome.

Die Autoren der COMS Studie No.6 [12] untersuchten die histopathologischen Merkmale von 1526 enukleierten Tumoraugen. Nur in 9% der Fälle lagen Spindelzell-Melanome vor, der größte Teil (86%) wurde als gemischtzellig gewertet, 5% der Fälle waren Epitheloidzell-Melanome.

Heindl et al. [24] untersuchten die Ergebnisse nach Hochdosisbrachytherapie mit Ruthenium-106-Applikatoren an 100 Patienten mit Aderhaut- und Ziliarkörpermelanom mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. Es wurden zusätzlich 12 sekundär enukleierte Augen lichtmikroskopisch mit einer unbestrahlten Kontrollgruppe verglichen. Die sekundär enukleierten Bulbi wiesen in 8,3% Spindelzell-Melanome auf, 58,3% waren gemischtzellige Tumoren und 33,3% vom Epitheloidzelltyp. Die nicht bestrahlten Kontrollbulbi (n=24) wiesen vergleichbare histopathologische Merkmale auf (Spindel 12,5%, Gemischt 70,8%, Epitheloid 16,7%).

#### 4.10 Visusverlauf

In dieser Studie betrug der Visus der Gruppe Brachy/TTT präoperativ im Median 0,63 (Mittelwert 0,63), postoperativ am Ende der Nachbeobachtungszeit im Median 0,1 (Mittelwert 0,23). Im Würzburger Patientengut lag bei 92 bulbuserhaltend therapierten Patienten (Gruppe Brachy/TTT) der Ausgangsvisus in 82 Fällen (89,1%)  $> 0,1$ , und in 10 Fällen (10,9%)  $\leq 0,1$ . In 33 Fällen (35,9%) war der zuletzt bestimmte Endvisus  $> 0,1$ , und in 59 Fällen (64,1%)  $\leq 0,1$ , bei einer medianen Nachuntersuchungszeit von 37 Monaten (Tab.21-23). Von den 33 Patienten (100%) mit einem Endvisus von  $> 0,1$  konnte in 24 Fällen (73%) die Lesefähigkeit (Visus  $\geq 0,4$ ) erhalten werden (siehe Abb. 25). In der Gruppe Brachy/TTT lagen in 13% T1 Tumoren, in 50% T2 Tumoren und in 37% T3 Tumoren vor (Tab.1), bei einer medianen Prominenz von 4,4 mm. Ein Vergleich der Visuentwicklung mit anderen Publikationen ist schwierig, insbesondere besteht die Gruppe Brachy/TTT nicht aus einer einheitlich therapierten Patientengruppe, sondern es wurden Ru-106 und Jod-125-Applikatoren verwendet, und zwar als alleinige Behandlung oder auch als „Sandwich-Therapie“ in Kombination mit der TTT. Zusätzlich wurden 8 kleine Tumoren in der Gruppe Brachy/TTT ausschließlich mittels TTT behandelt (Tabelle 16).

Es wurde retrospektiv nur der Ausgangsvisus und der zuletzt gemessene Visus ausgewertet. Trotzdem soll im Folgenden ein Vergleich der Ergebnisse der Visuentwicklung nach bulbuserhaltender Therapie des malignen Melanoms der Aderhaut mit vorhandenen Publikationen gegeben werden.

Summanen et al. [63] untersuchten 100 Patienten, welche mit Ru-106 Plaques zwischen 1981 und 1991 bestrahlt wurden, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten. Der mediane transversale Tumordurchmesser betrug 11mm (Eigene Studie: Gruppe Brachy/TTT 10,5mm), und die mediane Tumorprominenz war mit 6 mm deutlich höher (Eigene Studie: 4,4mm). Bei Summanen et al. war auch nach der TNM Klassifikation ein höherer T3 Anteil vorhanden, mit 7% T1-, 37% T2- und 56% T3-Tumoren. Nach 3 Jahren Nachbeobachtungszeit war der Endvisus mit 41%  $>0,1$  etwas besser als in unserer Studie mit 36%  $>0,1$ .

Lommatzsch et al. [39] kamen in ihrer retrospektiven Untersuchung von 140 Patienten, die zwischen 1964 und 1976 mit Ruthenium-106 bestrahlt wurden, mit sehr langer

medianen Nachbeobachtungszeit von 17,3 Jahren, zu einem schlechteren Ergebnis. Der mediane transversale Tumordurchmesser (6,4mm), sowie die mediane Tumorprominenz (2,7mm) waren wesentlich kleiner, was auch die TNM Klassifikation verdeutlicht: in 77,3% waren T1-, in 18,4% T2- und in 67% T3-Tumoren vorhanden. Hier hatten 67% der Patienten einen Visus < 0,1, d.h. in nur 33% lag der Endvisus >0,1. Die absoluten Visuswerte sind zwar geringfügig schlechter als unsere Ergebnisse, insbesondere die der kleineren Tumorprominenzen der Lommatzsch-Gruppe, bei jedoch sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten (17,4 Jahre zu 3,1 Jahre).

#### **4.11 Strahlenkomplikationen**

In unserer Studie erlitten aus der Gruppe Brachy/TTT während des Beobachtungszeitraums 50% der Patienten eine Strahlenretinopathie, 37% eine radiogene Optikopathie und 33% der Patienten eine radiogene Makulopathie (Tab. 18-20). Diese Prozentwerte der Strahlenkomplikationen sind vergleichbar mit anderen Studien, wobei manche Autoren unterschiedliche Definitionen der einzelnen Strahlenkomplikationen verwendeten. In unserer Studie werteten wir schon eine geringe Optikusatrophie als Optikopathie. Lommatzsch et al. fanden bei 23% eine komplette Optikusneuropathie nach 5 Jahren und bei 66% eine partielle Optikusneuropathie nach 5 Jahren [37].

Puusaari et al. differenzierten nicht wie wir zwischen „Makulopathie“ (cMÖ) und „Retinopathie“, sondern werteten nur unter der Kategorie „Makulopathie“ [46]. Die errechneten kumulierten 5-Jahres-Inzidenzen betragen 52% für eine Makulopathie, bzw. 46% für eine Optikopathie.

Packer et al. untersuchten in ihrer Studie 64 Patienten, welche zwischen 1978 und 1986 mittels Jod-125 Brachytherapie behandelt wurden [45]. Sie erreichten mit einer Makulopathierate von 25% und einer Strahlenretinopathierate von 23,4% eine vergleichsweise niedrige Komplikationsrate.

Shields et al. untersuchten in ihrer prospektiven Studie 270 Patienten, die mit der sogenannten „Sandwich-Therapie“ zwischen 1995 und 2000 behandelt wurden [56]. Die Ergebnisse von Shields et al. decken sich bis auf die geringere Makulopathierate weitgehend mit unseren Komplikationsraten. Sie erhielten mit Hilfe des Kaplan-Meier

Schätzers nach 5 Jahren folgenden Komplikationsraten: Strahlenretinopathierate bei 39%, Makulopathierate bei nur 18% und Optikopathierate bei 38%.

Betrachtet man die Abb. 11-12 und Abb.14 fällt auf, dass bei einigen Patienten sehr früh (min 3 Tage) Komplikationen auftraten. Hierbei ist anzumerken, dass es sich wahrscheinlich nur um vorübergehende postoperative Komplikationen handelt, jedoch aufgrund der retrospektiven Auswertung eine genaue Differenzierung nicht mehr möglich war.

Hykin et al. berichten von einer gewöhnlichen Latenz der Strahlenretinopathie von 6 Monaten bis zu 5 Jahren, wobei die Mehrheit der Patienten innerhalb der ersten 2 Jahren eine Strahlenretinopathie entwickelt [25]. Es wurden einzelne Fälle dokumentiert mit einer minimalen Latenz von nur einem Monat und bis zu 20 Jahren nach der Bestrahlung.

Lommatzsch et al. berichten von einer medianen Zeit von 12,6 Monaten bis zur Manifestation einer radiogenen Optikopathie (RON) mit einer Spanne von 3 bis 22 Monaten [37].

Summanen et al. dokumentierten eine Strahlenretinopathie nach einer medianen Dauer von 1,8 Jahren (Spanne 0,2- 4,3 Jahre) und eine Optikopathie nach einer medianen Dauer von 1,6 Jahren (Spanne 0,5 -3,8 Jahre) [62].

Die Tabellen 18-20 zeigen das Verhältnis der Komplikationen in Bezug auf die Tumorprominenz. Dieses Verhältnis stimmt relativ gut mit dem Kollektiv der Gruppe Brachy/TTT überein, d.h. in der Gruppe Brachy/TTT sind überwiegend mittlere Tumore, wenig kleine Tumore und eine geringe Anzahl von großen Tumoren. Entsprechend diesem Verhältnis verteilen sich auch die Strahlenkomplikationen.

#### **4.12 Rezidivrate**

In 8 (8,7%) von 9 Fällen mit Eukleation bei klinischem Verdacht auf Tumorprogression oder -persistenz der Gruppe Brachy/TTT (92 Patienten) wurde das Lokalrezidiv histologisch bestätigt. Die von uns ermittelte relativ niedrige Rezidivrate deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren.

Packer et al. berichten von einer fast identischen Rezidivrate von 7,8% nach Jod-125 Brachytherapie [45], Puusaari et al. schätzte die Rezidivrate auf 6% ebenso nach Jod-

125 Brachytherapie [47]. Krohn et al. ermittelten in ihrer Jod-125 Studie sogar eine Rezidivquote von nur 3,6% [34].

Shields et al. berichten davon, dass durch die Einführung der sog. „Sandwich-Therapie“ die geschätzte 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit nach der Kaplan-Meier-Methode auf nur 3% gesenkt werden konnte [56]. In einer älteren Studie von 100 nur mit TTT behandelten Patienten wurden 6 Tumoren (6%) als Therapieversager gewertet, wovon 4 (4%) wenig bis gar keine Regression zeigten und nur 2 Tumoren (2%) als echte Rezidive eingeordnet wurden [58].

#### **4.13 Sekundärenukleationen**

In unserem Patientengut wurden 13 Augen (14%) von 92 sekundär enukleiert, wovon 8 Augen aufgrund eines Rezidives enukleiert wurden (siehe Tabelle 24). Die Häufigkeit der Sekundärenukleationen ist in etwa vergleichbar mit anderen veröffentlichten Studien [6, 14, 39, 45, 51, 54, 61]. Diese Autoren geben eine Enukleationsrate von 6% (Summanen et al., Follow-up: Median 3,0 Jahre) bis 31% (Lommatzsch et al., Follow-up: Median 18,6 Jahre) an.

#### **4.14 Inzidenz der Metastasen**

Hinsichtlich der Metastasierungsrate beim Aderhautmelanom scheint es nach Literaturoauswertung verschiedene Ansichten zu geben. Bechrakis et al. berichten davon, dass in den letzten Jahrzehnten zwar erhebliche Fortschritte bezüglich der lokalen Tumorkontrolle gemacht wurden, jedoch die Überlebensprognose sowie die Metastasierungsrate seit der Erstbeschreibung des Aderhautmelanoms sich nicht verbessert haben. Noch heute liegt die Metastasierungsrate bei etwa 35% nach einem variablen Zeitraum [4]. Jäckel et al. geben in einem Übersichtsartikel über die Therapie des metastasierten malignen Uveamelanoms eine Metastasierungsrate von 30-50% an, wobei im Durchschnitt 36 Monate zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten von Metastasen vergehen [27]. Bedikian ist sogar der Meinung, dass 40-50% der Patienten letztendlich Metastasen entwickeln werden [5]. Diese relativ hohe Metastasierungsrate bestätigt auch Lommatzsch et al. in einer retrospektiven Studie mit einer sehr langen

medianen Nachbeobachtungszeit von 17,3 Jahren [39]. Am Ende dieser Studie sind 79 Patienten (56,4%) der insgesamt 140 Patienten verstorben. Von diesen 79 Patienten sind 43% an Melanometastasen verstorben, bei 11,4% der Patienten ist die Todesursache unbekannt und weitere 45,6% verstarben tumorunabhängig.

Betrachtet man unser Gesamtkollektiv der 152 Patienten, entwickelten am Ende der Datenerhebung 44 Patienten (29%) Metastasen. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es jedoch deutliche Unterschiede in den Metastasierungsraten: In der Gruppe Brachy/TTT entwickelten 20 Patienten (21,7%) von insgesamt 92 Fällen Metastasen, in der Gruppe Enu hingegen hatten 24 Patienten (40%) von insgesamt 60 Fällen Metastasen. In beiden Gruppen wurde im Durchschnitt nach 27 Monaten erstmals Metastasen entdeckt. Bezieht man sich auf die großen Studien von Augsburgers et al. und der COMS-Studie, kann man davon ausgehen, dass es bei vergleichbaren Patientengruppen keine Unterschiede zwischen der Mortalitätsrate der primär enukleierten Patienten und der durch Brachytherapie behandelten Patientengruppe gibt [1, 15]. Aus diesem Grund kann ein weniger radikales, primär bulbuserhaltendes Vorgehen durch die Brachytherapie/TTT sinnvoll sein.

Andere Autoren gehen von einer optimistischeren Prognose als die weiter oben genannten Autoren aus. Summanen et al. fanden in der Literatur eine Metastasierungsrate nach Brachytherapie zwischen 0% und 18%, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten bis zu 6,7 Jahren [61]. Coleman et al. untersuchten 111 primär enukleierte Patienten bezüglich der prognostischen Risikofaktoren. Am Ende der Datenerhebung waren 40,5% der Patienten verstorben, wobei 28% gesichert an Melanometastasen verstorben sind, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11,5 Jahre [10].

Es ist zu erwähnen, dass wir, im Gegensatz zu anderen Autoren, Patienten mit einer Ziliarkörperbeteiligung oder einer Zweittumorerkrankung bei der Auswertung nicht selektiert haben. Wir haben zwar in unserer retrospektiven Studie nahezu keine statistischen Signifikanzen erhoben, jedoch scheint es in unserem Gruppenvergleich Risikofaktoren für eine höhere Tumormetastasierungsrate zu geben. Das mediane Alter, die Ziliarkörperbeteiligung und die Tumorgöße war, wie bereits weiter oben erwähnt, in der Gruppe Enu deutlich höher als in der Gruppe Brachy/TTT. Diese Aussage wird auch durch andere Publikationen bekräftigt. Isager et al. fanden als prognostische



Risikofaktoren für die tumorabhängige Sterberate einen großen basalen Tumordurchmesser, epitheloidzellige Tumorzellen und eine anteriore Tumorlokalisation. Weitere Risikofaktoren für die tumorunabhängige Todesrate waren das Alter des Patienten, sowie das männliche Geschlecht [26]. Char et al. berichten, dass ein großer Tumordurchmesser, das Vorhandensein von malignen Zelltypen, ältere Patienten und Tumore, welche den Äquator überschritten haben ein höheres Risiko darstellt, Metastasen zu entwickeln [9].

Tabelle 25 gibt die Behandlungsergebnisse der Gruppe Brachy/TTT aufgegliedert auf die Tumorgöße (nach Tumorprominenz COMS) wieder. Es fällt auf, dass die 10 großen Tumore (Prominenz  $\geq 8$ mm, siehe Tabelle 11) eine wesentlich schlechtere Tumorkontrolle nach Behandlung aufweisen. Sowohl die Rezidivquote (30%) als auch die Metastasierungsrate (60%) und die Tumormortalitätsrate (60%) sind im Vergleich zu den kleinen und mittleren Tumoren stark erhöht.

#### **4.15 Überleben nach Metastasen**

Im Median überlebten die Patienten nach Filiarisierung in der Gruppe Brachy/TTT 337 Tage (11,2 Monate), in der Gruppe Enu 277 Tage (9,2 Monate). Vergleicht man diese Werte mit anderen Autoren, ist die Überlebenszeit in unserer Studie als relativ hoch einzustufen. Summanen et al. berichten von einer medianen Zeit von 2,0 Jahren bis zur Erstdiagnose der Metastasen und einer medianen Überlebenszeit von nur 6 Monaten nach Metastasendiagnose [61]. Gragoudas et al. fanden in ihrer Studie über das Überleben metastasierender Uveamelanome nach Protonentherapie noch geringere Werte [21]. Ohne Chemotherapie betrug das mediane Überleben nur 2,0 Monate und mit Chemotherapie 5,2 Monate.

Kivelä et al. gehen von einer optimistischeren Prognose aus [33]. Sie berichten von einer Studie mit einer medianen Überlebenszeit von 8,4 Monaten bei unselektierten Patienten und 12,0 Monaten bei Patienten mit systemischer Chemotherapie.

#### **4.16 Lokalisation der Metastasen**

Die Lokalisation der Metastasen ist in der Gruppe Brachy/TTT in einem Fall (5%) von insgesamt 20 Fällen nicht bekannt, in der Gruppe Enu in 3 Fällen (12,5%) von insgesamt 24 Patienten. In der Gruppe Brachy/TTT blieb die Fernmetastasierung in 50% nur auf die Leber beschränkt, in der Gruppe Enu in 54% der Fälle. Bis auf bei einem Patientenfall ist die Leber der Hauptort der systemischen Fernmetastasierung in unserem Patientengut, gefolgt von der Absiedlung in die Lunge (Gruppe Brachy/TTT 30%, Gruppe Enu 25%), Skelett und Haut. Dies entspricht ungefähr der in der Literatur angegebenen Häufigkeiten. Jäckel et al. geben als Hauptorte der hämatogenen Metastasierung die Leber an (87%), gefolgt von der Lunge (46%), Knochen (29%) und der Haut (17%). Jäckel et al. berichten weiterhin, dass in 56% der Fälle die Erkrankung nur auf die Leber beschränkt ist, und bei systemischer Fernmetastasierung die Leber in 95% der Fälle mitbetroffen ist [27]. Eskelin et al. beschreiben die Leber als Hauptmanifestationsort der Metastasen in 95% der Fälle, auch wenn 50% der Patienten weiterhin extrahepatische Metastasen aufweisen und zwar mit Lungen-, Knochen- und Hautbeteiligung in absteigender Reihenfolge [18].

#### **4.17 Metastasenscreening**

Das Metastasenscreening an der Universitätsklinik Würzburg besteht standardisiert aus einem routinemäßigen Leberfunktionstest, sowie einer Oberbauchsonographie (ggf. CT-Abdomen) und zusätzlich einer Röntgen-Thorax- (ggf. CT-Thorax-) Untersuchung. Meist wurde ergänzend zum Routinelabor der Tumormarker S-100 bestimmt [41]. In unserer Studie werteten wir folgende Laborparameter aus: die Laktat-Dehydrogenase (LDH), Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) sowie den Tumormarker S-100. Von den bekannten 44 Fällen mit systemischer Metastasierung unterzogen sich 22 Patienten einer Chemotherapie an der Hautklinik der Universität Würzburg. Dementsprechend war die Aktenlage bei den restlichen Patienten unvollständig, bzw. die internistischen Untersuchungsergebnisse und Laborwerte waren retrospektiv nicht mehr in Erfahrung zu bringen. Trotzdem soll durch eine Auszählung der auffälligen Laborparameter bzw. Untersuchungsergebnisse versucht werden einen

Trend bezüglich der Sensitivität der einzelnen Diagnoseverfahren zur Metastasensuche aufzuzeigen. LDH ist in unserem Patientenkollektiv am häufigsten oberhalb der Grenzwerte gemessen worden (siehe auch Kap. 3.12, S.56), gefolgt von einem auffälligen Sono-Abdomen Befund, einem erhöhten S-100 Wert und einem erhöhten AP Wert. Lungenmetastasen im Röntgen-Thorax wurden weitaus weniger als Lebermetastasen diagnostiziert und GGT; GPT und GOT waren auch selten über dem Referenzwert. Obwohl unsere Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen und der teils unvollständigen Aktenlage unter Vorbehalt zu bewerten sind, entsprechen sie weitgehend den Publikationen anderer Autoren.

Auch Eskelin et al. erhielten in ihrer retrospektiven Studie die Laktat-Dehydrogenase (LDH) als den Laborparameter mit der größten Sensitivität [18]. Eskelin et al. berichten, dass die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) wahrscheinlich die gleiche Sensitivität wie LDH habe, was wir mit unseren Ergebnissen jedoch nicht bestätigen können. Sie schätzen den diagnostischen Wert der Röntgen-Thorax Untersuchung als gering ein, da in fast allen Fällen eine Lungenmetastasierung auch zusätzlich mit einer Lebermetastasierung einhergeht, welche leicht durch ein Sono Abdomen bzw. einem LFT (Leberfunktionstest) diagnostiziert werden kann. Durch dieses jährliche Screening werden nach ihren Angaben bei 59% der Patienten, bzw. bei halbjährlicher Untersuchung bei mehr als 95% der Patienten asymptomatische Fernmetastasierungen erkannt. Rietschel et al. hingegen sind der Auffassung, dass durch alleiniges Leberscreening ein beträchtlicher Teil der Patienten mit Fernmetastasierung nicht erfasst werden würde [48]. In ihrer retrospektiven Studie war in 89% der Patienten ein einzelnes Organ befallen und von diesen Patienten war die Leber in 68% der Fälle betroffen. Jedoch war in fast 40% aller Patienten mit extrahepatischen Metastasen die Lunge als primärer Metastasierungsort betroffen.

#### **4.18 Zweittumore**

Bei 14 (9,2%) von insgesamt 152 Patienten lag neben einem Aderhautmelanom eine weitere Tumorerkrankung in der Anamnese vor. Schließt man das Basalzellkarzinom als Zweittumor aus, fällt ein Patient aus der Gruppe heraus und es sind insgesamt 13 Patienten (8,5%) von einem Zweittumor betroffen.

Diese Werte stimmen relativ gut mit der Studie von Caminal et al. überein [8]. Caminal et al. untersuchten das Auftreten von multiplen Tumorerkrankungen bei Patienten mit Aderhautmelanom. 7,9 % der Patienten, bzw. 7,2% bei Ausschluss der Basaliome, hatten eine zusätzliche Tumorerkrankung. Es ist hinzuzufügen, dass Caminal et al. genauso wie in unserer Studie, alle Zweittumorerkrankungen in der Patientenakte werteten und nicht unterschieden, ob der Zweittumor vor, während oder nach der Diagnose des Aderhautmelanoms festgestellt wurde.

Hingegen differenzierte Bergman et al. in ihrer Studie den Zeitpunkt der Diagnose der Zweittumorerkrankungen. Es wurde in 11% der Fälle eine oder mehrere zusätzliche Tumorerkrankungen nach der Diagnosestellung des Aderhautmelanoms gefunden [6]. Bergman et al. gaben außerdem eine Inzidenz der Zweittumore von 8% bis zu 13% in der Literatur an.

#### **4.19 Mortalität**

Nach der nach Kaplan-Meier berechneten kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit betrug die tumorabhängige Überlebensrate nach 5 Jahren in der Gruppe Brachy/TTT 79%, und nach 10 Jahren 68% (Abb. 22). In der Gruppe Enu lag die 5-Jahresüberlebensrate bei nur 72% und die 10-Jahresüberlebensrate bei 60%.

Summanen et al. [61] geben in ihrer mit Ruthenium-106-Applikatoren bestrahlten Patientengruppe vergleichbare tumorabhängige 5-Jahresüberlebensraten von 78% bzw. 10-Jahresüberlebensraten von 66% an.

Rouberol et al. [51] werteten in ihrer retrospektiven Studie 213 Patienten aus, welche zwischen 1983 und 1995 mit Ruthenium-106-Applikatoren behandelt wurden. Auch Rouberol et al. kamen zu ungefähr vergleichbaren 5-Jahresüberlebensraten von 82% und 10-Jahresüberlebensraten von 72%, bei denen jedoch auch tumorunabhängige Sterbefälle eingingen.

Seregard et al. [54] untersuchten 266 mittels Ruthenium-106 zwischen 1979 und 1995 bestrahlten Patienten, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,6 Jahren. Die tumorabhängige 5-Jahresüberlebensrate lag bei 86%, Angaben über die 10 Jahres-Überlebensrate lagen nicht vor.

Lommatzsch et al. [39] untersuchten in ihrer Langzeitstudie (mittlere Nachbeobachtungszeit 18,6 Jahre) 140 mittels Ruthenium-106 Applikator behandelte

Patienten. Die tumorabhängige 5-Jahresüberlebensrate lag bei vergleichsweise hohen 89,6%, die 10-Jahresüberlebensraten war mit 81,0% ebenso beachtlich. Jedoch waren die Tumorprominenzen mit einem Median von 2,7mm vergleichsweise gering.

Puusaari et al. [47] werteten in einer retrospektiven Studie 97 Patienten aus, welche nach den COMS Kriterien ein großes Aderhautmelanom hatten und durch Jod-125 Seeds bestrahlt wurden. Die mediane Tumorprominenz lag bei 10,7mm und die mediane „follow-up“ Zeit betrug 3,6 Jahre. Die geschätzte tumorbezogene 5-Jahresüberlebensrate lag bei 65%, die 8-Jahresüberlebensrate bei 54%. Puusaaris Nachbeobachtungszeit ist in etwa mit unserer Studie vergleichbar. Wertet man aus unserem Gesamtkollektiv die Patienten mit dem Merkmal große COMS Tumorgröße (n=45) mittels der Kaplan-Meier-Analyse aus, erhält man eine vergleichbare geschätzte 5-Jahresüberlebensrate von 60%.

Seregard und Kock [55] werteten 340 primär enukleierte Patienten retrospektiv bezüglich der Überlebensrate aus, und kamen zu geringfügig niedrigeren Werten im Vergleich zu unserer Gruppe Enu. Sie berichteten von einer tumorbezogenen 5-Jahresüberlebensrate von 70% (eigene Ergebnisse: 72%) und einer 10-Jahresüberlebensrate von 56% (eigene Ergebnisse: 60%). Hinzuzufügen ist jedoch, dass Seregard und Kock keine „lost to follow-up“-Fälle hatten.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, einen Überblick über die Behandlungsmethoden und Therapieergebnisse des malignen Melanoms der Aderhaut an der Universitäts-Augenklinik Würzburg zu geben.

Hierfür wurden retrospektiv die Krankenakten aller Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 1995 bis 2006 aufgrund der Diagnose Ziliarkörper- oder Aderhautmelanom an der Universitäts-Augenklinik Würzburg behandelt wurden. Die Ergebnisse wurden abschließend mit der neueren Literatur verglichen.

Insgesamt wurden 152 Krankenakten gesichtet, 92 Patienten wurden primär bulbuserhaltend mittels Brachytherapie und/oder TTT therapiert (Gruppe Brachy/TTT) und 60 Patienten wurden primär enukleiert (Gruppe Enu).

Der typische Altersschwerpunkt lag im 7. Lebensjahrzehnt, bezüglich der Geschlechtsverteilung überwog der Frauenanteil leicht. Frauen waren vom Gesamtkollektiv in 53,9% der Fälle betroffen.

Die durchschnittliche maximale Tumorprominenz lag präoperativ im Ultraschall in der Gruppe Brachy/TTT bei 4,9mm und in der Gruppe Enu bei 9,2mm.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug in der Gruppe Brachy/TTT 3,6 Jahre (43 Monate) und in der Gruppe Enu 1,6 Jahre (20 Monate).

In der Gruppe Brachy/TTT wurden bei 57 Patienten Ruthenium-106-Applikatoren und bei 27 Patienten Jod-125-Applikatoren verwendet. In allen Fällen wurde nur einmalig ein Strahlenträger aufgenäht. Die TTT wurde bei 50 Patienten von insgesamt 92 Patienten der Gruppe Brachy/TTT durchgeführt. Die TTT wurde in 42 Fällen adjuvant zur Brachytherapie und in 8 Fällen als alleinige Therapie angewandt.

Als Komplikationen erlitten in der Gruppe Brachy/TTT während des Beobachtungszeitraums 27% der Patienten eine Laser-bedürftige Strahlenretinopathie, 37% eine radiogene Optikopathie und 33% der Patienten eine radiogene Makulopathie.

In 33 Fällen (35,9%) war der zuletzt bestimmte Endvisus  $> 0,1$  und von diesen 33 Patienten konnte in 24 Fällen die Lesefähigkeit (Visus  $\geq 0,4$ ) erhalten werden.

Es wurden 13 Augen (14%) von 92 sekundär enukleiert, wovon 8 Augen (8,7%) aufgrund eines Lokalrezidives enukleiert wurden.

In der Gruppe Brachy/TTT entwickelten 20 Patienten (21,7%) von insgesamt 92 Fällen Metastasen, in der Gruppe Enu hingegen hatten 24 Patienten (40%) von insgesamt 60 Fällen Metastasen. In beiden Gruppen wurde im Durchschnitt nach 27 Monaten erstmals Metastasen entdeckt. Das mediane Überleben nach Metastasierung betrug in der Gruppe Brachy/TTT 337 Tage (11,2 Monate) und in der Gruppe Enu 277 Tage (9,2 Monate).

Die tumorabhängige Überlebensrate nach Kaplan-Meier betrug nach 5 Jahren in der Gruppe Brachy/TTT 79% und nach 10 Jahren 68%. In der Gruppe Enu lag die 5-Jahresüberlebensrate bei nur 72% und die 10-Jahresüberlebensrate bei 60%.

## 6 Literaturverzeichnis

1. **Augsburger JJ, Schneider S, Freire J, Brady LW:** Survival following enucleation versus plaque radiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas: results in patients treated between 1980 and 1987. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,1999 237:558-567
2. **Bakri SJ, Sculley L, Singh AD:** Imaging techniques for uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin*,2006 46:1-13
3. **Bartlema YM, Oosterhuis JA, Journee-De Korver JG, Tjho-Heslinga RE, Keunen JE:** Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years' experience. *Br J Ophthalmol*,2003 87:1370-1373
4. **Bechrakis NE, Scheibenbogen C, Schmittl A, Servetopoulou F, Foerster MH, et al.:** [Choroid melanoma. Adjuvant therapy in high risk patients and new therapy approaches in the metastatic stage]. *Ophthalmologie*,2002 99:333-337
5. **Bedikian AY:** Metastatic uveal melanoma therapy: current options. *Int Ophthalmol Clin*,2006 46:151-166
6. **Bergman L, Nilsson B, Ragnarsson-Olding B, Seregard S:** Uveal melanoma: a study on incidence of additional cancers in the Swedish population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2006 47:72-77
7. **Callender G:** Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*,1931 36:131-142
8. **Caminal JM, Martinez J, Arias LL, Rubio M, Pujol O, et al.:** [Multiple neoplasms in patients with uveal melanoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol*,2007 82:535-540
9. **Char DH, Phillips T, Daftari I:** Proton teletherapy of uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin*,2006 46:41-49
10. **Coleman K, Baak JP, Van Diest P, Mullaney J, Farrell M, et al.:** Prognostic factors following enucleation of 111 uveal melanomas. *Br J Ophthalmol*,1993 77:688-692
11. **Collaborative Ocular Melanoma Study Group:** The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma I: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS report no. 9. *Am J Ophthalmol*,1998 125:767-778



12. **Collaborative Ocular Melanoma Study Group:** Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6. *Am J Ophthalmol*,1998 125:745-766
13. **Damato B:** Developments in the management of uveal melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol*,2004 32:639-647
14. **De Potter P, Shields CL, Shields JA, Cater JR, Tardio DJ:** Impact of enucleation versus plaque radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma on patient survival. *Br J Ophthalmol*,1994 78:109-114
15. **Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, et al.:** The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*,2001 119:969-982
16. **Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM:** Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*,1988 32:239-251
17. **Eskelin S, Kivela T:** Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol*,2002 86:333-338
18. **Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Prause JU, Kivela T:** Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer*,1999 85:1151-1159
19. **Gambrelle J, Grange JD, Devouassoux Shisheboran M, Rivoire M, Baggetto LG, et al.:** Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2007 245:657-663
20. **Ganley JP, Comstock GW:** Benign nevi and malignant melanomas of the choroid. *Am J Ophthalmol*,1973 76:19-25
21. **Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Walsh SM, et al.:** Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology*,1991 98:383-389; discussion 390
22. **Hainsworth DP, Sommerville DN, Ranson NT, Todd KC, Gigantelli JW:** Bruch's membrane abnormalities in dome-shaped and mushroom-shaped choroidal melanomas. *Ann Acad Med Singapore*,2006 35:87-88
23. **Hallermann D:** [Complications of the irradiation therapy with beta applicators in malign melanomas (author's transl)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*,1979 174:982-984

24. **Heindl LM, Lotter M, Strnad V, Sauer R, Naumann GO, et al.:** [High-dose 106Ruthenium plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma. A clinicopathologic study]. *Ophthalmologie*,2007 104:149-157
25. **Hykin PG, Shields CL, Shields JA, Arevalo JF:** The efficacy of focal laser therapy in radiation-induced macular edema. *Ophthalmology*,1998 105:1425-1429
26. **Isager P, Ehlers N, Overgaard J:** Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol Scand*,2004 82:517-525
27. **Jackel A, Bock M, Deichmann M, Waldmann V, Naher H:** [Therapy of metastatic malignant uveal melanoma]. *Hautarzt*,2001 52:98-103
28. **Kampik A, Grehn F:** *Augenärztliche Differentialdiagnose*,2000. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
29. **Kaplan E, Meier P:** Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Am Stat Assoc*,1958 53:457-481
30. **Keunen JE, Journee-de Korver JG, Oosterhuis JA:** Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with or without brachytherapy: a dilemma. *Br J Ophthalmol*,1999 83:987-988
31. **Kiehl H, Kirsch I, Lommatzsch P:** [Survival after treatment for malignant choroidal melanoma: comparison between conservative therapy (Ru106/Rh106 applicator) and enucleation with and without postoperative irradiation to the orbit; 1960 to 1979]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*,1984 184:2-14
32. **Kincaid MC:** Uveal Melanoma. *Cancer Control*,1998 5:299-309
33. **Kivela T, Eskelin S, Kujala E:** Metastatic uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin*,2006 46:133-149
34. **Krohn J, Monge OR, Skorpen TN, Mork SJ, Dahl O:** Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye*,2007
35. **Lommatzsch P:** Treatment of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh beta-ray applicators. *Surv Ophthalmol*,1974 19:85-100
36. **Lommatzsch P, Vollmar R:** [A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (Ruthenium 106) with preservation of vision]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*,1966 148:682-699

37. **Lommatzsch PK, Alberti W, Lommatzsch R, Rohrwacher F:** Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh plaques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,1994 232:482-487
38. **Lommatzsch PK, Hallermann D, von Domarus D:** Treatment of bilateral choroidal malignant melanoma. *Dev Ophthalmol*,1981 2:105-113
39. **Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E:** Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2000 238:129-137
40. **McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW:** Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol*,1983 96:502-509
41. **Missotten GS, Korse CM, van Dehn C, Linders TC, Keunen JE, et al.:** S-100B protein and melanoma inhibitory activity protein in uveal melanoma screening. A comparison with liver function tests. *Tumour Biol*,2007 28:63-69
42. **Moore R:** Choroidal sarcoma treated by the intra-ocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol*,1930:145-152
43. **Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC:** Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol*,1995 113:315-321
44. **Ossoinig KC:** Standardized echography: basic principles, clinical applications, and results. *Int Ophthalmol Clin*,1979 19:127-210
45. **Packer S, Stoller S, Lesser ML, Mandel FS, Finger PT:** Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology*,1992 99:767-773; discussion 774
46. **Puusaari I, Heikkonen J, Kivela T:** Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology*,2004 111:1768-1777
47. **Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T:** Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology*,2003 110:2223-2234
48. **Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, et al.:** Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*,2005 23:8076-8080
49. **Robertson DM, Fountain KS, Anderson JA, Posthumus GW:** Radioactive iodine-125 as a therapeutic radiation source for management of intraocular tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc*,1981 79:294-306

50. **Rohrbach JM, Lieb W:** Tumoren des Auges und seiner Adnexa, 1998. Schattauer Stuttgart, New York
51. **Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gerard JP, Jean-Louis B, et al.:** Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). *Am J Ophthalmol*, 2004 137:893-900
52. **Schuler AO, Bornfeld N:** [Current therapy aspects of intraocular tumors]. *Ophthalmologie*, 2000 97:207-222
53. **Seregard S:** Long-term survival after ruthenium plaque radiotherapy for uveal melanoma. A meta-analysis of studies including 1,066 patients. *Acta Ophthalmol Scand*, 1999 77:414-417
54. **Seregard S, aft Trampe E, Lax I, Kock E, Lundell G:** Results following episcleral ruthenium plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. The Swedish experience. *Acta Ophthalmol Scand*, 1997 75:11-16
55. **Seregard S, Kock E:** Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma. A multivariate analysis of long-term survival with minimized loss to follow-up. *Acta Ophthalmol Scand*, 1995 73:340-344
56. **Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Krema H, et al.:** Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*, 2002 120:933-940
57. **Shields CL, Shields JA:** Recent developments in the management of choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 2004 15:244-251
58. **Shields CL, Shields JA, Cater J, Lois N, Edelstein C, et al.:** Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases. *Ophthalmology*, 1998 105:581-590
59. **Stallard HB:** Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol*, 1966 50:147-155
60. **Straatsma BR, Fine SL, Earle JD, Hawkins BS, Diener-West M, et al.:** Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology*, 1988 95:1000-1004
61. **Summanen P, Immonen I, Heikkonen J, Tommila P, Laatikainen L, et al.:** Survival of patients and metastatic and local recurrent tumor growth in malignant melanoma of the uvea after ruthenium plaque radiotherapy. *Ophthalmic Surg*, 1993 24:82-90

62. **Summanen P, Immonen I, Kivela T, Tommila P, Heikkonen J, et al.:** Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*,1996 80:732-739
63. **Summanen P, Immonen I, Kivela T, Tommila P, Heikkonen J, et al.:** Visual outcome of eyes with malignant melanoma of the uvea after ruthenium plaque radiotherapy. *Ophthalmic Surg Lasers*,1995 26:449-460
64. **UICC:** TNM-Klassifikation maligner Tumoren,1987. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York



## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dr. F. Grehn möchte ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und der Übernahme des Referates herzlich danken.

Herrn OA Dr. Rainer Guthoff danke ich für seine freundliche Unterstützung und Betreuung der Dissertation sowie seiner konstruktiven Kritik.

Herrn Prof. Dr. M. Flentje danke ich für die Verfassung des Korreferates

Den Mitarbeitern des Archivs der Universitätsklinik Würzburg bin ich für die freundliche Unterstützung bei der Einsichtnahme der Krankenakten dankbar, insbesondere möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Michael Barral aus dem Archiv der Hautklinik für die freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Erika Herkersdorf bedanken, die mir im Histolabor immer zur Seite stand.





## Lebenslauf

**Name:** Jochen Miller

**Geburtsdatum:** 11.04.1980

**Geburtsort:** Würzburg

**Eltern:** Elisabeth Miller, Finanzwirtin  
Dr. Otmar Miller, Zahnarzt

**Schulbildung:** 1986-1990: Grundschule in Hammelburg  
1990-1999: Frobenius-Gymnasium in Hammelburg

**Zivildienst:** 1999-2000: Rettungsdiensthelfer (RDH) beim BRK-Würzburg

**Hochschulbildung:** 04/2001-06/2006: Studium der Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Staatsexamen

**Berufliche Tätigkeit:** seit 10/2006 Assistenz Zahnarzt in der Gemeinschaftspraxis  
Dr. O. Miller und B. Soukup in Hammelburg

Bad Kissingen, 10.2.2010

