

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Kommissarische Direktorin: Prof. Dr. med. Maren Klemm

## **Langzeitentwicklung des Visus in Abhängigkeit von Therapie und Tumorlokalisation bei Patienten der Universitäts-Augenklinik Hamburg mit malignem Melanom der Aderhaut (Zeitraum 1998-2013).**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nina-Mareike Wiese  
aus Lingen (Ems)

Hamburg 2015

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.04.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Richard**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. I. Moll**

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines .....	1
1.2 Epidemiologie .....	2
1.3 Ätiologie .....	3
1.4 Prognosefaktoren.....	4
1.5 Klassifizierung.....	5
1.5.1 Histopathologie.....	5
1.5.2 Ausbreitung .....	5
1.5.3 Einteilungen.....	6
1.6 Klinische Symptome .....	8
1.7 Differentialdiagnose .....	8
1.8 Diagnostik .....	8
1.8.1 Ophthalmoskopie .....	9
1.8.2 Echographie .....	10
1.8.3 Fluoreszenzangiographie .....	11
1.8.4 Feinnadelbiopsie .....	13
1.8.5 Metastasen.....	14
1.8.6 Weitere bildgebende Diagnostik.....	14
1.9 Therapie.....	14
1.9.1 Lokale Resektion.....	14

1.9.2 Teletherapie .....	15
1.9.3 Transpupilläre Thermotherapie .....	15
1.9.4 Brachytherapie .....	15
1.9.5 Enukektion.....	18
2. Arbeitshypothese und Fragestellungen .....	20
3. Material und Methoden.....	21
3.1 Patienten.....	21
3.2 Vorgehen .....	21
3.3 Analyse der Daten .....	22
4. Ergebnisse .....	24
4.1 Patientenpopulation .....	24
4.2 Follow-up .....	24
4.3 Lokalisation.....	26
4.4 Tumoreigenschaften .....	26
4.5 Ausdehnung und Tumorstadium.....	28
4.6 Begleiterkrankungen .....	30
4.7 Primärtherapie .....	33
4.8 Komplikationen .....	35
4.9 Outcome und Sekundärtherapie .....	36
4.10 Visus und Visus-beeinflussende Faktoren .....	37
4.10.1 Visusverlauf in den ersten zwei Jahren .....	37
4.10.2 Visusverlauf insgesamt .....	38
4.10.3 Schlechtestes Visus-Outcome.....	40
4.10.4 Einfluss der Dosis auf die Strahlenretinopathie.....	40
4.10.5 Einfluss der Dosis auf die Opticusatrophie.....	42
4.10.6 Einfluss der Dosis auf das Makulaödem .....	44

4.10.7 Varianzanalysen zur Visuentwicklung .....	46
5. Diskussion .....	57
5.1 Patientenpopulation .....	57
5.2 Lokalisation und Tumoreigenschaften .....	57
5.3 Ausdehnung und Tumorstadien .....	59
5.4 Begleiterkrankungen .....	59
5.5 Komplikationen .....	60
5.6 Outcome .....	61
5.7 Visusverlauf .....	61
5.7.1 Visus präoperativ.....	61
5.7.2 Visus im Verlauf .....	62
5.8 Einfluss der Therapie .....	62
5.9 Weitere Einflussfaktoren .....	64
5.9 Fazit und Aussicht.....	65
6. Zusammenfassung .....	68
7. Literaturverzeichnis .....	70
8. Lebenslauf.....	75
9. Danksagung .....	75
10. Eidesstattliche Versicherung .....	77

## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee of Cancer
BAP-1	BRCA1-associated protein-1
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
CT	Computertomographie
FAG	Fluoreszenzangiographie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GNA11	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11
Gy	Gray
h	Stunde
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Elemente der Grundgesamtheit
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Tumor / Node (Lymphknoten) / Metastasen
TTT	Transpupilläre Thermo-Therapie
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation .....	6
Tabelle 2: AJCC-Klassifikation Teil 1 .....	7
Tabelle 3: AJCC-Klassifikation Teil 2 .....	7
Tabelle 4: Einteilung nach der COMS .....	8
Tabelle 5: Verteilung der verschiedenen Tumorgrößen vor Brachytherapie .....	28
Tabelle 6: Vergleich zwischen Applikations- und Reapplikationsdosis .....	36
Tabelle 7: Einfluss der Stundendosis auf das Outcome der Therapie .....	37
Tabelle 8: Vergleich des mittleren Visus vor Operation und nach zwei Jahren .....	38
Tabelle 9: Deskriptive Analyse des Visus im Verlauf von 15 Jahren .....	39
Tabelle 10: „Poor Visual Outcome“ zu verschiedenen Zeitpunkten .....	40
Tabelle 11: Vergleich des präoperativen Visusbefundes .....	61
Tabelle 12: Vergleich prozentualer Anteil von Visus $\leq 0,1$ anhand verschiedener Studien ...	62

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Augenhintergrund eines Patienten mit malignom Melanom der Aderhaut.....	9
Abbildung 2: Augenhintergrund des gleichen Patienten nach erfolgreicher Brachytherapie .	10
Abbildung 3: Echographiebefund eines Patienten mit Aderhautmelanom vor Therapie.....	11
Abbildung 4: Echographiebefund des selben Patienten nach erfolgreicher Brachytherapie .	11
Abbildung 5: FAG eines Patienten mit malignem Melanom der Aderhaut .....	12
Abbildung 6: FAG des selben Patienten nach erfolgreicher Brachytherapie.....	13
Abbildung 7: Schema der gängigsten Applikatorarten .....	17
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung Alter.....	24
Abbildung 9: Zahl der untersuchten Patienten im Verlauf.....	25
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Binnenreflektivität .....	27
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilungen der Tumoreigenschaften .....	28
Abbildung 12: Entwicklung der mittleren Prominenz über den Verlauf von 15 Jahren .....	29
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der TNM-Stadien .....	30
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilungen der Begleiterkrankungen.....	31
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilungen der begleitenden Tumorerkrankungen .....	32
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der begleitenden Augenerkrankungen .....	33
Abbildung 17: Verteilung der verschiedenen Applikatorarten.....	33
Abbildung 18: Häufigkeitsverteilungen der applizierten Stundendosis.....	34
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilungen der Gesamtdosis .....	35
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Komplikationen .....	36
Abbildung 21: Vergleich des mittleren Visus vor Operation und nach zwei Jahren.....	38
Abbildung 22: Mittlerer Visusverlauf im Verlauf von 15 Jahren.....	40
Abbildung 23: Strahlenretinopathie in Abhängigkeit von der Gesamtdosis .....	41
Abbildung 24: Strahlenretinopathie in Abhängigkeit von Strahlenbelastung .....	42
Abbildung 25: Opticusatrophie in Abhängigkeit von der Gesamtdosis.....	43
Abbildung 26: Opticusatrophie in Abhängigkeit von der Strahlenbelastung .....	44
Abbildung 27: Makulaödem in Abhängigkeit von der Gesamtdosis .....	45
Abbildung 28: Makulaödem in Abhängigkeit von der Strahlenbelastung .....	46
Abbildung 29: Visusverlauf in Abhängigkeit von Geschlecht .....	47
Abbildung 30: Visusverlauf in Abhängigkeit von Alter.....	48
Abbildung 31: Visusverlauf in Abhängigkeit von Lokalisation .....	49
Abbildung 32: Visusverlauf in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	49
Abbildung 33: Visusverlauf in Abhängigkeit vom Applikatortyp.....	50



Abbildung 34: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Applikationsdauer .....	51
Abbildung 35: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Gesamtdosis .....	52
Abbildung 36: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Stundendosis .....	52
Abbildung 37: Visusverlauf in Abhängigkeit von Reapplikation .....	53
Abbildung 38: Visusverlauf in Abhängigkeit von TTT .....	54
Abbildung 39: Visusverlauf in Abhängigkeit vom Makulaödem.....	55
Abbildung 40: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Strahlenretinopathie .....	55
Abbildung 41: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Opticusatrophie .....	56

# 1. Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Mit etwa 1000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland stellt das maligne Melanom der Aderhaut eine relativ seltene Tumorerkrankung dar, ist jedoch aufgrund seiner Auswirkungen auf die Sehkraft der betroffenen Patienten von großer klinischer Relevanz. Oft werden Aderhautmelanome erst zufällig bei Routineuntersuchungen des Auges entdeckt, da sie lange asymptomatisch bleiben und erst spät, vor allem bei Infiltration des Sehnervens, zu Beschwerden wie Gesichtsfeldausfällen und Sehschärfeminderungen führen.

Morphologisch und histologisch zeigt das Aderhautmelanom spezifische Charakteristika, die es von anderen Melanomarten abgrenzen. Das Vorkommen von Orange Pigment, unter welchem man orangefarbene Lipofuszin-Ablagerungen auf der Tumoroberfläche versteht, ist ein typisches Merkmal des Tumors und stellt auch einen Prognosefaktor dar. Auch eine seröse Netzhautablösung, hervorgerufen durch das vorwölbende Wachstum des Aderhautmelanoms, gehört zu den typischen Eigenschaften des Tumors.

Die Metastasierung dieser bösartigen Erkrankung erfolgt hämatogen über die Vortexvenen. Die Aderhaut selbst hat keine lymphatische Versorgung, daher scheidet eine lymphatische Genese der Metastasierung aus. Fernmetastasen kommen im Bereich der Leber und der Lunge vor und haben einen enormen prognostischen Stellenwert. So liegt die mittlere Überlebenszeit nach Metastasierung bei nur circa 15 Monaten (Abildgaard et al. 2013).

Die Diagnose eines Malignoms im Bereich des Auges stellt die Patienten meist vor existenzielle Ängste. So ist nicht nur ihr Leben, sondern auch ihre Sehkraft als Instrument zum selbstständigen und sozialen Leben bedroht. Galt die Diagnose noch vor einigen Jahren als sichere Indikation das Auge zu entfernen, haben sich bulbuserhaltende Therapien durchgesetzt, die unter anderem die lokale Applikation von Strahlenträgern umfassen. Diese sogenannten „Brachytherapien“ zeigen vergleichbare Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens und geben

dem Patienten die Möglichkeit, sein Auge zu behalten (Hawkins 2011). Trotz Verbesserung der Operationstechniken und Bestrahlungsberechnungen gehören Strahlenschäden und Komplikationen am Augapfel noch immer zu den dominierenden Nebenwirkungen dieser Therapie.

Umso wichtiger ist es, die Sehschärfe - den sogenannten Visus - im Verlauf der Therapie regelmäßig zu kontrollieren und wenn möglich zu erhalten. Das Sehvermögen zu sichern und gleichzeitig eine regionale Tumorkontrolle zu gewährleisten, stellt daher eine enorme Anforderung an die moderne Medizin dar. Desto mehr können Patienten von einer optimal angepassten Brachytherapie profitieren. Mit dieser Arbeit soll die Auswirkung der Brachytherapie mit dem Ruthenium-Applikator hinsichtlich des Visusverlaufs, unter Berücksichtigung von visusmindernden Komplikationen, untersucht werden. Überlegungen zur Optimierung der Brachytherapie, die sowohl die lokale Tumorkontrolle als auch den Erhalt der Sehkraft so gut wie möglich vereint, sollen hier erfolgen.

### **1.2 Epidemiologie**

Die Inzidenz des malignen Melanoms der Aderhaut liegt in westlichen Ländern bei 5-7,5 pro 1.000.000 Einwohner. Trotz des eher seltenen Vorkommens handelt es sich beim Aderhautmelanom um den häufigsten primären intraokulären Tumor bei Erwachsenen (Kanski und Bowling 2012). In Europa zeigt sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle bezüglich der Inzidenzraten des Aderhautmelanoms von über 8 pro 1.000.000 Einwohner in Norwegen und Dänemark zu weniger als 2 pro 1.000.000 Einwohner in Spanien (Virgili et al. 2007). Dies unterstützt die Theorie, dass Kaukasier insgesamt häufiger betroffen sind und ein Zusammenhang zwischen dem Hauttyp-1 und dem vermehrten Auftreten der Erkrankung besteht (Weis et al. 2006). Das Aderhautmelanom galt lange als eine Tumorerkrankung des höheren Alters, es zeigte sich vor allem ein Altersgipfel um die achte Lebensdekade (Singh und Topham 2003). In neueren Untersuchungen wird ein Abwärtstrend beschrieben, nach einer Studie von Andreoli et al. lag in einer Gruppe von 7043 Patienten der Alters-Median bei 61,4 (Andreoli et al. 2015). Das männliche Geschlecht ist in den höheren Altersgruppen meist etwas häufiger

betroffen, zwischen dem 20. bis 40. Lebensjahr ist die Prävalenz bei Frauen höher (Lommatzsch PK 1999). Insgesamt zeigt sich jedoch ein relativ ausgeglichenes Verhältnis bezüglich der Inzidenz zwischen Männern und Frauen (Andreoli et al. 2015). Im Gegensatz zu den steigenden Erkrankungszahlen beim malignen Melanom der Haut sind die Inzidenzraten für das Aderhautmelanom in den letzten drei Jahrzehnten nicht signifikant gestiegen (Singh et al. 2011). Es zeigt sich sogar ein Trend, dass Aderhautmelanome mittlerweile frühzeitiger erkannt werden. So ist laut Shields die Rate an Tumoren, welche bei einer Größe unter 3mm Größe erkannt werden, von 20% in den 1980ern zu 30% in den 1990ern gestiegen (Shields CL 2008).

### 1.3 Ätiologie

Die Gründe für die Entstehung eines malignen Melanoms im Bereich der Uvea sind bis heute nicht vollständig geklärt, jedoch geht man davon aus, dass es sich aus neuroektodermalen Melanozyten entwickelt. In circa 85% der Fälle manifestiert sich das uveale Melanom an der stark vaskularisierten Aderhaut, seltener am Ziliarkörper und in der Iris (McLaughlin et al. 2005). Das Aderhautmelanom kann neu entstehen oder sich auf dem Boden eines bereits existierenden Nävus entwickeln. Nach Singh et al. wird die jährliche maligne Transformationsrate, vorausgesetzt dass alle Aderhautmelanome aus bestehenden Nävi entstehen, auf 1:8845 geschätzt (Singh et al. 2005). Um die Entartungswahrscheinlichkeit und damit auch eine möglichst frühe Diagnose abzuschätzen, werden von Shields et al. acht prädiktive Faktoren genannt, welche das Auftreten von Aderhautmelanomen abschätzen können. Hierzu gehören eine Tumordicke von über 2 mm, subretinale Flüssigkeitsansammlung, das Auftreten von Symptomen, das Vorkommen von Orange Pigment, eine Entfernung des Tumors innerhalb von maximal 3 mm Radius um den Nervus opticus, das Fehlen eines "Halos", das Fehlen von Drusen, sowie eine niedrige Binnenreflektivität im Ultraschall (Shields et al. 1995).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen intermittierenden Aufenthalten in ultraviolettem Licht und der Entstehung von Aderhautmelanomen konnte in einer

Studie von Shah et al. nicht aufgezeigt werden (Shah et al. 2005). Familiäre Häufungen sind insgesamt eher selten, jedoch erhöhen bestehende uveale Nävi, Melanosis oculi, das dysplastische Nävussyndrom und Neurofibromatose Typ 1 die Wahrscheinlichkeit ein Aderhautmelanom zu entwickeln (Lommatzsch PK 1999).

Eine genetische Vererbung dieser Tumorentität ist derzeit noch nicht vollständig erforscht, es werden aber chromosomale Veränderungen vor allem im Bereich der Chromosomen 1, 3, 6, 8, 11 und 13 beschrieben (Kilic et al. 2006). Insbesondere die Monosomie 3 erhält in diesem Zusammenhang einen besonders hohen Stellenwert in Bezug auf die Metastasierungsrate und Gesamtmortalität bei Aderhautmelanomen (Prescher et al. 1996). Nach dem heutigen Forschungsstand muss daher von einer multifaktoriell bedingten Vererbung ausgegangen werden.

Weiterhin gibt es Untersuchungen, die auf ein signifikant erhöhtes Auftreten von Aderhautmelanomen in Regionen mit erniedrigter Fluorid-Versorgung hinweisen. (Schwartz 2014). Weitere Untersuchungen zur Bestätigung dieser Theorie stehen jedoch noch aus.

### **1.4 Prognosefaktoren**

Die Prognose beim malignen Melanom der Aderhaut hängt ganz entscheidend von dem Auftreten von Metastasen, insbesondere in der Leber, ab. So liegt die mittlere Überlebenszeit bei Patienten nach der Diagnose von Lebermetastasen nur bei zwei bis sieben Monaten. Klinische Parameter, die die Prognose des Aderhautmelanoms beeinflussen, sind insbesondere die Lokalisation – so zeigen anteriore Tumore mit Ziliarkörperbeteiligung eine schlechtere Prognose – sowie der maximale basale Tumordurchmesser und die maximale Tumordicke. Ebenfalls ungünstig zeigt sich eine extrasklerale Ausbreitung des Tumors (Lommatzsch PK 1999). Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 20 Jahre alt sind, zeigen eine wesentlich geringere Metastasierungsrate als Patienten höheren Alters (Kaliki et al. 2013).

In der Histopathologie, die jedoch oft bei Patienten mit Brachytherapie nicht untersucht wird, ist der Nachweis eines epitheloiden Zelltyps und eine hohe Mitoserate als prognostisch ungünstig zu sehen (Lommatzsch PK 1999). Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Unterscheidung von spindelzelligen und epitheloidzelligen Tumoren in der Praxis nicht immer eindeutig ist, zudem auch kein Konsens darüber besteht, ab welcher Zellzahl ein Tumor als primär „epitheloidzellig“ oder „gemischtzellig“ einzustufen ist (Damato 2012).

Zudem stellten Evens et al. in einer Studie mit 320 Aderhautmelanom-Patienten fest, dass der Verlust von Chromosom 3 und Chromosom 8p zu einer erhöhten Metastasierungshäufigkeit und damit zu einer schlechteren Prognose führt (Evens et al. 2013). Auch konnte eine Kombination der Monosomie 3 mit somatischen Mutationen von GNA11 und BAP-1 dem vermehrten Auftreten von Metastasen beim malignen Aderhautmelanomen zugeordnet werden (Evens et al. 2014).

### **1.5 Klassifizierung**

#### **1.5.1 Histopathologie**

Die Zelltypen umfassen einerseits den spindelzelligen Typ, bei dem die Zellen in straffen Bündeln mit undeutlicher Zellmembran geordnet sind und andererseits den epitheloidzelligen Typ, der durch rundliche, große, mitosereiche Kerne und eosinophiles Zytoplasma charakterisiert ist (Kanski und Bowling 2012). Die zytologische Einteilung erfolgt kategorial nach primären Spindelzelltumoren und gemischtzelligen Melanomen, die sowohl Epitheloid-, als auch Spindelzellen nachweisen.

#### **1.5.2 Ausbreitung**

Zunächst kommt es zu einem Durchbruch des Tumors durch die Bruch'sche Membran, häufig mit kragenkopfförmiger Ausbreitung in den subretinalen Raum. Der Tumor wird durch die Sklera begrenzt, kann sich aber über die Blutgefäße bis in die Orbita und die Vortexvenen ausbreiten. Eine hämatogene Streuung erfolgt typischerweise in die Leber, seltener in die Lungen, Knochen, Haut und in das

Gehirn (Kanski und Bowling 2012). Da die Sklera über keinen Lymphabfluss verfügt, bleibt eine lymphatische Metastasierung aus.

### 1.5.3 Einteilungen

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, das Aderhautmelanom einzuteilen. In der Literatur finden sich insbesondere drei häufig verwendete Stadieneinteilungen, die ich in diesem Abschnitt beschreiben möchte.

#### *TNM-Klassifikation*

Zunächst gibt es die Stadieneinteilung des Aderhautmelanoms nach der 7. TNM-Klassifikation der UICC (International Union against Cancer). Diese erfolgt in vier Kategorien. Im T1-Stadium ist die Tumorprominenz noch unter 3mm, der Durchmesser liegt unter 10mm. Im T2-Stadium liegt die Tumorprominenz zwischen 3-5mm und der Durchmesser zwischen 10-15mm. Das Stadium T3 entspricht einer Tumorprominenz von über 5mm, der Tumordurchmesser ist hier als über 15mm definiert. Im letzten Stadium, als T4 beschrieben, zeigt der Tumor bereits extraokuläres Wachstum. Die weitere Definition der TNM-Klassifizierung umfasst eventuell befallene Lymphknoten (N1) und Fernmetastasen (M1) (Sobin et al. 2009).

<b>TNM</b>	<b>Prominenz (mm)</b>	<b>Größter Durchmesser (mm)</b>
1	<3	<10
2	3-5	10-15
3	>5	>15
4	Extraokulär	-

*Tabelle 1: TNM-Klassifikation*

#### *AJCC-Stadieneinteilung*

Eine weitere Stadieneinteilung wird vom American Joint Committee of Cancer beschrieben und beinhaltet ebenfalls die Tumorprominenz und den größten Durchmesser. Zusätzlich enthält die Klassifikation noch anatomische Angaben. So

bedeutet das Stadium Ta weder Ziliarkörperbeteiligung noch extrasklerale Ausbreitung, Tb bezeichnet eine Ziliarkörperbeteiligung ohne extrasklerale Manifestation, Tc bedeutet keine Ziliarkörperbeteiligung und extrasklerale Ausbreitung von  $\leq 5\text{mm}$ , Td ist die Ziliarkörperbeteiligung mit einer extraskleralen Ausbreitung von  $\leq 5\text{mm}$  und Te beschreibt jede extrasklerale Ausbreitung von  $>5\text{mm}$  (Mellen et al. 2013).

Prominenz (mm)								
>15	4	4	4	4	4	4	4	
12.1-15	3	3	3	3	3	4	4	
9.1-12	3	3	3	3	3	3	4	
6.1-9	2	2	2	2	3	3	4	
3.1-6	1	1	1	2	2	3	4	
$\leq 3$	1	1	1	1	2	2	4	
	$\leq 3$	3.1-6	6.1-9	9.1-12	12.1-15	15.1-18	>18	Größter Ø (mm)

Tabelle 2: AJCC-Klassifikation Teil 1

Tx	Ziliarkörperbeteiligung	Episklerale Ausbreitung
Ta	Nein	Nein
Tb	Ja	Nein
Tc	Nein	$\leq 5\text{mm}$
Td	Ja	$\leq 5\text{mm}$
Te	-	$>5\text{mm}$

Tabelle 3: AJCC-Klassifikation Teil 2

### COMS-Einteilung

Die letzte häufig verwendete Einteilung richtet sich nach der Collaborative Melanoma Study Group. Hierbei werden Aderhautmelanome, die eine Prominenz von maximal 3mm und eine maximale Ausbreitung von  $<16\text{mm}$  haben, als kleine Aderhautmelanome eingestuft. Tumore, die 3,1-8mm Prominenz haben und eine größte Ausbreitung von  $<16\text{mm}$  werden als mittelgroß bezeichnet. Große Aderhautmelanome sind alle Tumore, die eine Prominenz von  $>8\text{mm}$  und eine maximale Ausbreitung von  $>16\text{mm}$  besitzen. (COMS report No. 1 1990).



Einteilung	Prominenz	Größter Durchmesser
Klein	1-3mm	<16mm
Mittel	3,1-8mm	<16mm
Groß	>8mm	>16mm

*Tabelle 4: Einteilung nach der COMS*

## 1.6 Klinische Symptome

Die meisten Patienten sind bei Erstdiagnose symptomfrei und der Tumor wird zufällig bei Routineuntersuchungen durch den Augenarzt entdeckt. Es können aber auch Symptome wie verschwommenes Sehen, Visusminderung und Gesichtsfeldausfälle – insbesondere durch tumorbedingte Netzhautablösung – sowie Schwebeteilchen, Photopsien und Schmerzen bestehen (Damato 2000).

## 1.7 Differentialdiagnose

Mögliche Differentialdiagnosen zum malignen Melanom der Aderhaut umfassen andere pigmentierte Läsionen, wie große Nävi, Melanozytome der Papille, kongenitale Hypertrophien des retinalen Pigmentepithels, subretinale Blutungen und Metastasen des malignen Melanoms der Haut, welche hellbraun, unscharf begrenzt und mit glatter Oberfläche imponieren. Nichtpigmentierte Läsionen wie choroidale Hämangiome und Granulome, große Läsionen der Macula sowie eine prominente Vortexvenenampulle können ebenfalls als Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden (Kanski und Bowling 2012). Ferner können sich Fernmetastasen anderer Tumore wie beispielsweise der Mamma, der Lunge oder der Prostata an der Aderhaut manifestieren.

## 1.8 Diagnostik

Die Untersuchungen bei Verdacht auf ein malignes Aderhautmelanom reichen von der einfachen Untersuchung mit der Spaltlampe bis hin zu okulärer Sonografie, Fluoreszenzangiographie, farbcodierter Dopplersonografie und zur histologischen Sicherung der Diagnose mittels Feinnadelbiopsien.

### 1.8.1 Ophthalmoskopie

In der Ophthalmoskopie imponiert das Aderhautmelanom meist als dunkel pigmentiertes, kuppelartiges Areal. Oft liegt dem Tumor das sogenannte „Orange Pigment“ auf, welches durch Melanin- und Lipofuszin-beladene Makrophagen entsteht. Der Nachweis von Orange Pigment hat zudem einen prognostischen Wert, bei kleinen Aderhautmelanomen zeigt sich eine 6,4fach erhöhte Wachstumstendenz bei Nachweis von Orange Pigment. (COMS Report No. 5. 1997). Bei Durchtritt durch die Bruchmembran zeigt ein typisches pilz- oder kragenkopfförmiges Aussehen. Auch amelanotische Formen können auftreten, die jedoch häufig Metastasen anderer Tumore darstellen. Typische augenärztliche Nebenbefunde sind Pigmentepithelveränderungen und seröse Netzhautablösung.



Abbildung 1: Augenhintergrund eines Patienten mit Aderhautmelanom (Quelle: Institut für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)



Abbildung 2: Augenhintergrund des gleichen Patienten nach erfolgreicher Brachytherapie (Quelle: Institut für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

### 1.8.2 Echographie

Die Echographie (Ultraschalluntersuchung) gehört zu den ersten diagnostischen Schritten bei Verdacht auf ein Aderhautmelanom. Die Untersuchung ist nicht invasiv und kann zunächst Aufschlüsse über die Größe und Ausbreitung des Tumors geben. Weiterhin spielt die Echographie eine elementare Rolle in der Therapieplanung und auch im Therapie-Monitoring. Anhand der Größe kann vor allem nach durchgeführter Brachytherapie eine Tendenz in der Prominenzabnahme und Größenentwicklung des Tumors eingeschätzt werden. So kann ein Rezidiv, welches die Reapplikation oder eine Enukleation zur Folge hätte, frühzeitig abgeschätzt werden. Ein entscheidender Nachteil ist jedoch die Untersucherabhängigkeit dieser klinischen Verlaufskontrolle.

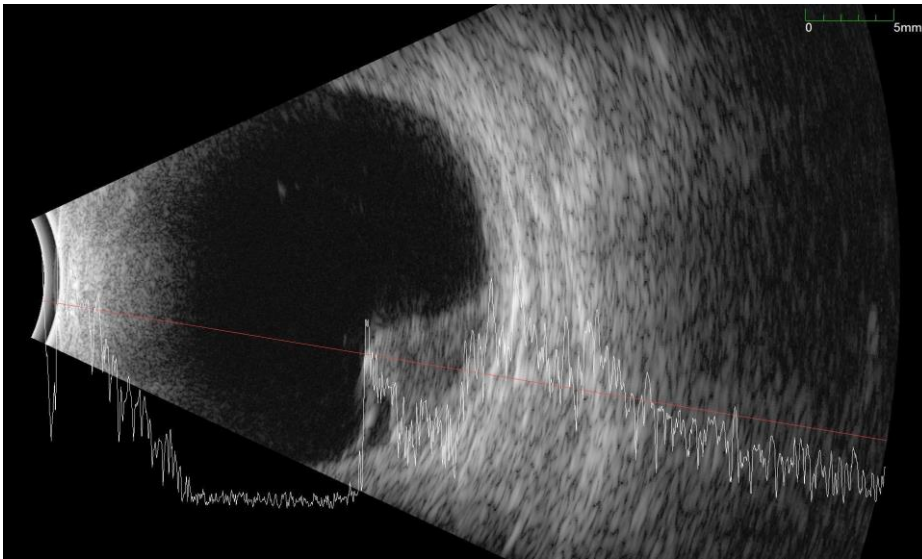


Abbildung 3: Echographiebefund eines Patienten mit malignem Melanom der Aderhaut vor Therapie (Quelle: Institut für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

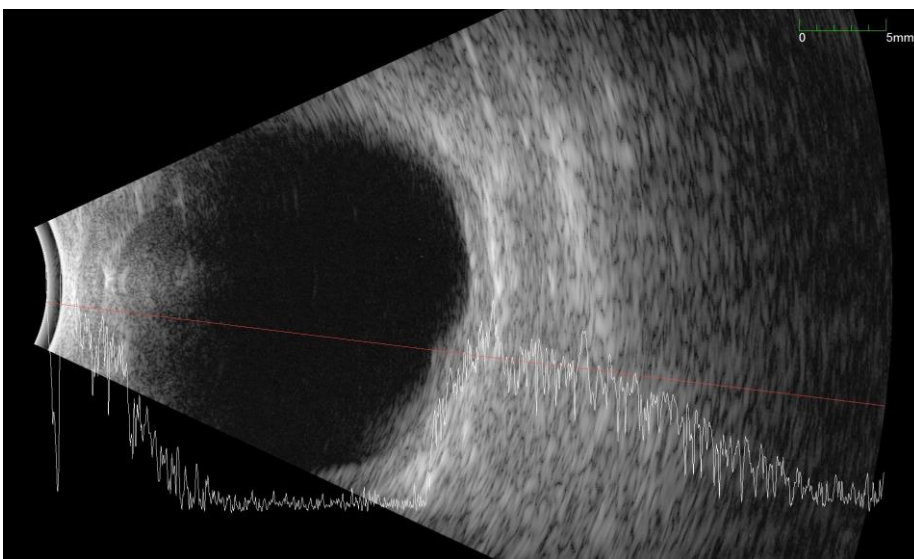


Abbildung 4: Echographiebefund des gleichen Patienten nach erfolgreicher Brachytherapie (Quelle: Institut für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

### 1.8.3 Fluoreszenzangiographie

Fluoreszenzangiografisch kann der Tumor auf mögliche Schädigungen der Netzhaut-Aderhaut-Schranke und des retinalen Pigmentepithels überprüft werden. Größere Tumore zeigen häufig eine eigene Blutzirkulation und Leckagen im retinalen Pigmentepithel (Albert und Miller 2008). Eine weitere Untersuchung ist

die Indozyanin grün-Angiografie, die Mikrozirkulationsmuster und damit Wachstums- und Metastasierungseigenschaften des Tumors darstellt.



*Abbildung 5: FAG eines Patienten mit malignem Melanom der Aderhaut (Quelle: Institut für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)*



Abbildung 6: FAG des gleichen Patienten nach erfolgreicher Brachytherapie (Quelle: Institut für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

### 1.8.4 Feinnadelbiopsie

Obwohl bei der Anwendung nicht-invasiver Methoden mit relativ hoher Sicherheit ein malignes Melanom der Aderhaut diagnostiziert werden kann, kann zur zytogenetischen Beurteilung eine Feinnadelaspirationsbiopsie sinnvoll sein. Mit einer Nadel werden hierfür kleine Gewebeproben im Tumor entnommen und können mittels FISH-Analyse („Fluoreszenz in situ hybridization“) auf mögliches Metastasierungspotenzial, zum Beispiel bei der Monosomie 3, untersucht werden. Mögliche Komplikationen umfassen unter anderem Glaskörperblutungen, Netzhautablösung und Infektionen. Eine mögliche Tumoraussaat nach Feinnadelbiopsie wird in Studien als signifikant niedrig eingestuft (Eide und Walaas 2009).

### **1.8.5 Metastasen**

Das Metastasen-Screening ist vor allem im Bereich der Leber für die Therapieplanung relevant, da viele Therapien vor allem vor einer Metastasierung wirkungsvoll sind. Zudem kann ein negatives Ergebnis im Screening bei Hochrisiko-Patienten die Lebensqualität wesentlich verbessern. Bevorzugt wird im klinischen Alltag die sonografische Darstellung, die jedoch stark abhängig von der Expertise des jeweiligen Untersuchers ist. Zuverlässigere Ergebnisse liefert die Magnetresonanztomographie, sie ist jedoch seltener verfügbar und vergleichsweise teuer. CT- und PET-Scans haben eine geringere Sensitivität bei gleichzeitiger Strahlenbelastung der Patienten (Damato 2012). In der beobachteten Patientengruppe erfolgten bei den meisten Patienten eine Leberultraschalluntersuchung und ein Röntgenthorax-Bild.

### **1.8.6 Weitere bildgebende Diagnostik**

Während die Computertomographie vor allem in Bezug auf Fernmetastasierung eine Screening-Funktion hat, sind MRT-Untersuchungen zur Darstellung einer eventuellen Infiltration des Sehnervens besonders geeignet. Es lassen sich hiermit Rückschlüsse auf die Begrenzung des Wachstums sowie extraokuläre Manifestationsorte schließen.

## **1.9 Therapie**

### **1.9.1 Lokale Resektion**

Je nach Tumorgröße und Metastasierung stehen verschiedene Therapieansätze zur Behandlung des Aderhautmelanoms zur Verfügung. Bei kleinen Tumoren bietet sich zunächst die abwartende und regelmäßige Kontrolle beim Augenarzt an. Bei prominenten Tumoren mit günstiger Lage und bis 16mm Größe kann eine chirurgische Exzision des Tumors in Erwägung gezogen werden (Grehn 2012). Bei anterior sitzenden Tumoren kann dies transskleral unter arterieller Hypotonie, bei posteriorer Tumurlage über Pars-plana-Vitrektomie erfolgen (Bechrakis et al.

2009). Eine lokale Tumorresektion setzt jedoch einen sehr guten Allgemeinzustand voraus und erfolgt daher nur selten.

### **1.9.2 Teletherapie**

Die äußerliche Bestrahlung mit Protonen, Teletherapie genannt, ist eine weitere Therapiemöglichkeit bei Aderhautmelanomen bis zu einer Größe von 15mm. Hierbei wird, nach der operativen Markierung der Tumorränder mit kleinen Metallscheiben, mit einem Protonenstrahl die nötige Strahlendosis präzise und lokal appliziert. Diese Methode ist nur in ausgewählten Zentren möglich, die über ein sogenanntes Cyclotron verfügen. Die Behandlung selbst ist für den Patienten schmerzlos und erfordert meist mehrere Sitzungen in einer Woche. Die Bestrahlung erfolgt sehr zielgenau und das umliegende Gewebe wird weniger geschädigt (Albert und Miller 2008).

### **1.9.3 Transpupilläre Thermotherapie**

Die transpupilläre Thermotherapie wird vor allem bei Tumoren mit kleinerem Durchmesser angewendet. Durch Erwärmung der malignen Zellen mittels eines Infrarotlasers wird hierbei eine lokale Tumorzerstörung angestrebt (Fuisting et al. 2006). Die Rezidivrate ist vergleichsweise hoch und es muss in häufigen Abständen nachkontrolliert werden. Eine Kombination mit Brachytherapie in Form der sogenannten „Sandwich“-Methode ist jedoch in vielen Fällen sinnvoll und kann Komplikationen mindern (Schneider et al. 1999).

### **1.9.4 Brachytherapie**

Die Brachytherapie, bei welcher der Tumor lokal durch einen kleinen, radioaktiven Strahlenträger bestrahlt wird, ist mittlerweile eine der bevorzugten Therapien bei Patienten mit malignem Melanom der Aderhaut. Die Therapie kann mittels verschiedener Strahlenträger erfolgen, dazu zählen Ruthenium (106Ru), Iod (125I), Palladium (103Pd), Kobalt (60Co), Gold (198 Au), Strontium (90 Str) und andere Radioisotope. In Europa wird vor allem der Ruthenium-106-Applikator



genutzt, der als Betastrahler für bis zu 6mm dicke Tumore verwendet werden kann. Dieses Verfahren wurde 1964, damals noch in Ost-Deutschland, durch Prof. Peter Lommatzsch eingeführt (Lommatzsch und Vollmar 1966) und konnte sich als Therapie der Wahl durchsetzen. In Nordamerika wird vornehmlich mit Iod-125-Applikatoren gearbeitet, die durch ihre Gamma-Strahlung bis zu 8mm tief eindringen können, jedoch das umliegende Gewebe stärker schädigen und zu mehr Nebenwirkungen führen (Wilkinson et al. 2008).

Bei der Planung der Bestrahlung müssen einerseits das bestehende Tumolvolumen, andererseits das klinische Zielvolumen beachtet werden. Das klinische Zielvolumen entspricht typischerweise dem realen Tumolvolumen mit einem Sicherheitsabstand von 1-2mm in alle Richtungen. Der Applikator ist schalenförmig aufgebaut und auf der konkaven Seite gleichmäßig mit Ruthenium-106 bedeckt. Orbitawärts befindet sich auf dem Applikator eine Silberschicht, die 95% der Strahlung resorbiert. Die etwa 0,8mm breite, inaktive Randzone hat Ösen, die zur Befestigung auf der Sklera dienen. Unter Vollnarkose oder örtlicher Betäubung wird der Applikator aufgenäht.

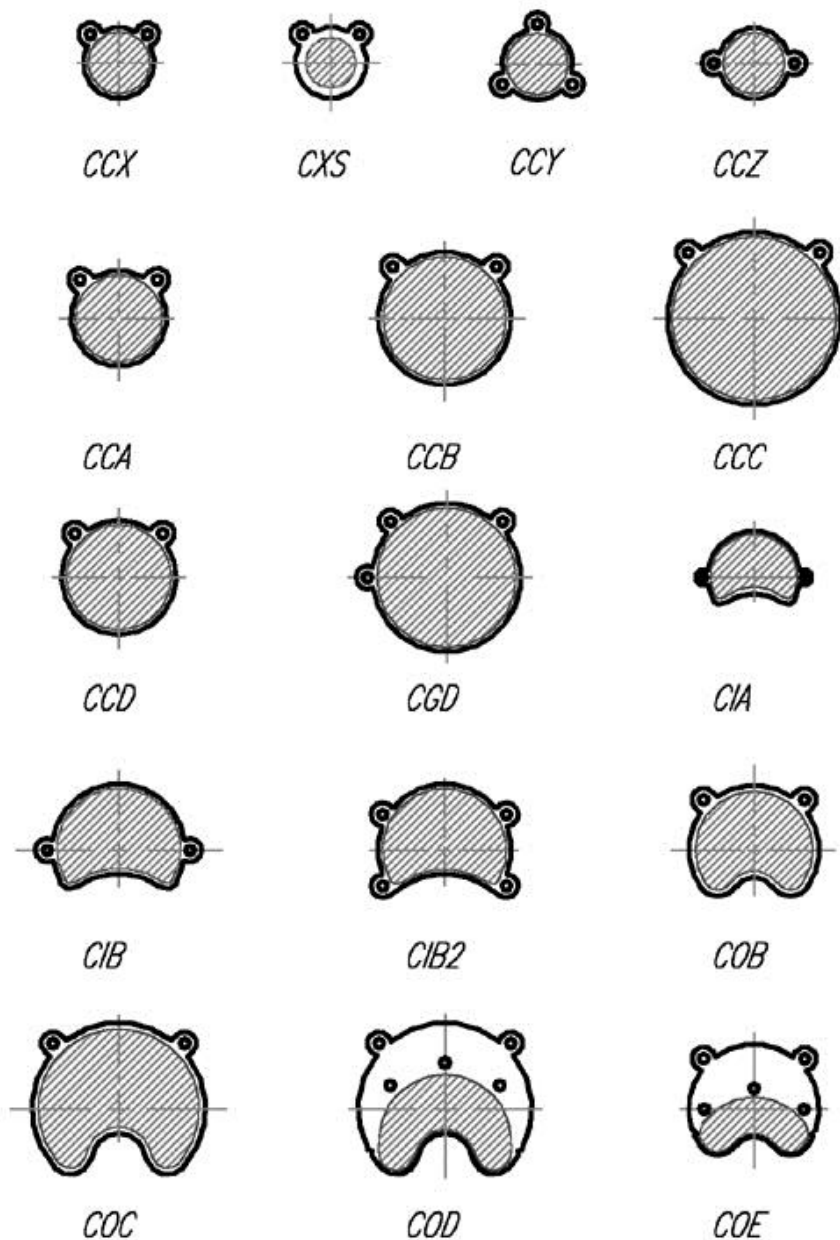


Abbildung 7: Schema der gängigsten Applikatorarten (Astrahan 2003)

Dafür wird zunächst der Tumorumriss durch Transillumination dargestellt und markiert. Ein transparenter Acryl-„Dummy“-Applikator wird aufgelegt, um die Position der Nähte zu bestimmen und vorzubereiten. Erst dann wird der radioaktive Applikator festgenäht (Sagerman et al. 2003). Die Zeit für den Verbleib des Strahlenträgers wird vorher genau berechnet und ist von Tumorgröße und Gesamtdosis abhängig. Die Entfernung des Strahlenträgers erfolgt unter lokaler

Betäubung und dauert meist nur wenige Minuten. Durch die tiefe Einwirkung der Strahlung wird der Tumor irreversibel geschädigt, es verbleibt meist eine flache Narbe. In einigen Fällen kann es auch zu einer Abblassung des Tumors mit Graufärbung kommen, dies wird dann als „graue Maus“ bezeichnet. In den folgenden Monaten hat eine regelmäßige ambulante Wiedervorstellung unbedingt zu erfolgen. Mögliche Komplikationen und Rezidive können somit früh entdeckt werden. Bei unzureichender Bestrahlung muss über eine Reapplikation oder andere Therapieoptionen nachgedacht werden. Ein Rezidiv nach erfolgter Brachytherapie ist prognostisch als ungünstig einzustufen.

Um einem Visus-Verlust nach Brachytherapie vorzubeugen, werden derzeit weitere Kombinationstherapien untersucht, welche in klinischen Studien bereits einen positiven Einfluss auf den Visus zeigen konnten. Insbesondere der Einsatz von Kombinationstherapien mit Triamcinolon-Injektionen, intravitralen Anti-VEGF-Applikationen oder panretinaler Photokoagulation scheinen einen positiven Effekt auf die Visusentwicklung zu haben (Shields JA und Shields CL 2015).

### **1.9.5 Enukleation**

Die Enukleation, die komplette operative Entfernung des Auges, ist heutzutage eher die „Ultima Ratio“ in der Behandlung des Aderhautmelanoms. So wurde in den 1970er Jahren noch bei fast allen Patienten eine Enukleation durchgeführt, heutzutage wird die Enukleation vor allem bei sehr großen Tumoren, Infiltration des Nervus opticus, bei Rezidiven oder unvollständiger Remission des Tumors angewendet. Hierbei konnte in Studien kein signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen Patienten mit Enukleation und Patienten mit Brachytherapie gefunden werden (COMS report No. 28 2006). Auch eine Untersuchung bezüglich einer präinterventionellen Bestrahlung zeigte keinen expliziten Vorteil (COMS report No. 10 1998). Ein anderer wichtiger Aspekt ist jedoch die Lebensqualität mit und ohne Enukleation. So empfinden viele Patienten die Ungewissheit und Angst bezüglich eines möglichen Rezidives nach Brachytherapie als belastend (Melia et al. 2006). Dies sollte vorher mit dem Patienten besprochen werden um, eine

Entscheidung auch in Hinblick auf die Lebensqualität mit dem Patienten gemeinsam zu finden.

## **2. Arbeitshypothese und Fragestellungen**

In der Doktorarbeit soll die Langzeitentwicklung der Sehkraft der Patienten nach erfolgter Brachytherapie im Mittelpunkt stehen. Der Visus wird vor Beginn der Behandlung sowie in zeitlichen Abständen von drei Monaten bis - wenn möglich - 15 Jahren nach erfolgter Brachytherapie erfasst. In der Arbeit soll er in Bezug zur Applikationsdauer, der Strahlendosis und den spezifischen Eigenschaften verschiedener Applikator Typen gesetzt werden, um die Auswirkungen der Therapie auf die Sehkraft zu untersuchen.

Weitere Parameter, die relevant für die Entwicklung der Sehschärfe sind, wie die Tumorlokalisierung und damit die Nähe des Applikators zum Nervus opticus sowie mögliche visusmindernde Komplikationen der Therapie, sollen in dem Zusammenhang ebenfalls erfasst und in ihrem Einfluss auf den Visusverlauf diskutiert werden.

Die daraus entstehenden therapeutischen Möglichkeiten für die Behandlung von Patienten mit Aderhautmelanomen, die zum Erhalt der Sehschärfe beitragen und damit die Lebensqualität der Betroffenen verbessern können, sollen abschließend untersucht werden, um eine mögliche Therapieadaptation und daraus folgende positive Effekte auf den Visus der Patienten aufzuzeigen. Eine mögliche Prognose für die Entwicklung der Sehschärfe und dem damit verbundenen Erfolg der Therapie soll in der Untersuchung von den Ergebnissen abgeleitet werden.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Patienten**

Für die vorliegende retrospektive Datenanalyse wurden 152 Patienten mit der Erstdiagnose eines malignen Melanoms der Aderhaut und einer Brachytherapie im Zeitraum zwischen 1998-2013, die im Universitätsklinikum Eppendorf behandelt wurden, untersucht. Eingeschlossen wurden hierfür alle männlichen und weiblichen Patienten mit der Diagnose „C 69.3“, die therapeutisch eine Brachytherapie, unabhängig von anderen Folgetherapien, erhalten haben. Als Ausschlusskriterium wurden andere uveale Tumore und die primäre Enukleation oder eine alleinige transpupilläre Thermotherapie ohne den Zusatz einer Brachytherapie gewertet.

### **3.2 Vorgehen**

Zunächst wurden alle Patienten mit Aderhautmelanom, die im Zeitraum vom 1.1.1998 bis zum 1.6.2013 in der Augenklinik des UKE eine Brachytherapie mit Ruthenium-Applikatoren erhalten haben, aus den OP-Dokumentationen in Opdis/Ordis herausgefiltert und anonymisiert erfasst. Dazu wurden alle einzelnen Monate nach den Wörtern „Brachytherapie“, „Applikator“, „Applikatoraufnähung“, „TTT“ und „Enukleation“ durchsucht. Hierbei wurde eine voraussichtliche Stichprobe von circa 200 Patienten ermittelt. Aufgrund der sehr hohen Zahl der Patienten und der umfangreichen Anzahl von Parametern wurde die Erarbeitung der Datenbank mit der promovierenden Medizinerin, Juliane Möhl, geteilt und soll unter Berücksichtigung verschiedener, thematisch abgegrenzter Eigenschaften ausgewertet werden (vgl. Promotion von Frau Juliane Katharina Möhl).

In dem Programm Microsoft Excel wurde eine Datentabelle mit 104 verschiedenen Parametern erstellt. Die Parameter wurden in numerischer Form erfasst, um die Übertragbarkeit auf die Statistiksoftware SPSS zu gewährleisten. Zu den erfassten Parametern zählen das Alter der Patienten bei Erstdiagnose, das Geschlecht, die betroffene Seite, die Lokalisation des Tumors (Lage, Quadranten), Eigenschaften des Tumors (Pigmentierung, spezifische morphologische Kennzeichen ),

Allgemein- und Tumorerkrankungen der Patienten, das Vorkommen von Metastasen, Operationsdetails (Applikator typ, Dauer, Gesamtdosis, Stundendosis), Informationen zur Therapie (Rezidiv, Reapplikation, Enukleation, TTT), Todesdatum und -ursache wenn bekannt, Tumoreigenschaften (Binnenreflektivität, Aktivitätszeichen), ophthalmologische Erkrankungen und Therapiekomplicationen (Netzhautablösung, Strahlenretinopathie, Makulaödem, Opticusatrophie, Blutungen, epiretinale Gliose, Gefäßverschlüsse). Ferner wurde der Visus und die Tumorgröße zu insgesamt acht Messzeitpunkten (vor Operation bis 15 Jahre nach Operation) erfasst. Der Visus wurde in unserem Patientenkollektiv mit Hilfe einer Sehprobentafel ermittelt und in Form von Dezimalzahlen angegeben.

Für die in dieser Arbeit bearbeitete Fragestellung sind besonders die Lokalisation des Tumors, die Therapieeigenschaften, die ophthalmologischen (Folge-)Erkrankungen und der Visusverlauf relevant. Die statistische Auswertung und Darstellung der anderen Parameter erfolgt in der Promotionsarbeit von Juliane Katharina Möhl.

Alle Patienten, die ab 2008 behandelt, beziehungsweise nachbehandelt wurden, wurden anhand der Patientennummern und Geburtsdaten im System „ifa“ gesucht. Weitere Informationen über die aktuell behandelten Patienten konnten den hausinternen Tumorakten entnommen werden. Die Daten aus älteren Akten wurden anhand von Patientenlisten aus dem Zentralarchiv einbestellt und eingesehen.

#### **3.3 Analyse der Daten**

Die Daten wurden nach dem Abschluss der Zusammentragung in Excel im Programm IBM SPSS Statistics (Version 20) untersucht und ausgewertet. Durch Ermittlung des Mittelwerts, des Medians und der Standardabweichung wurde zunächst eine deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs ermöglicht. Mittels Kreis- und Balkendiagrammen konnten diese Ergebnisse visualisiert werden. Der Einfluss der Therapie auf mögliche Rezidive und das Outcome wurde anhand von Kreuztabellen und der Berechnung durch den Chi<sup>2</sup>-Test untersucht. Ferner

erfolgte eine statistische Beschreibung der durchschnittlichen Visusentwicklung in Abhängigkeit von Lokalisation und Therapieeigenschaften. Hierfür wurde, neben der weiteren Analyse von Einflussfaktoren mittels Chi<sup>2</sup>-Testung, eine einfaktorielle Varianzanalyse mit mehreren Messzeitpunkten durchgeführt. Es erfolgte zudem daraufhin noch ein Post-Hoc-Test um herauszufinden, welche Mittelwerte sich gegebenenfalls voneinander unterscheiden.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenpopulation

Für die Studie wurden insgesamt 152 Patienten untersucht. Davon waren 82 Patienten weiblichen Geschlechts (53,9%) und 70 Patienten männlich (46,1%). Die Spannweite des Alters bei Erstdiagnose reichte von 25 bis 92 Jahren mit einem Gipfel zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Der Altersmedian in der Population betrug 66,7 Jahre.

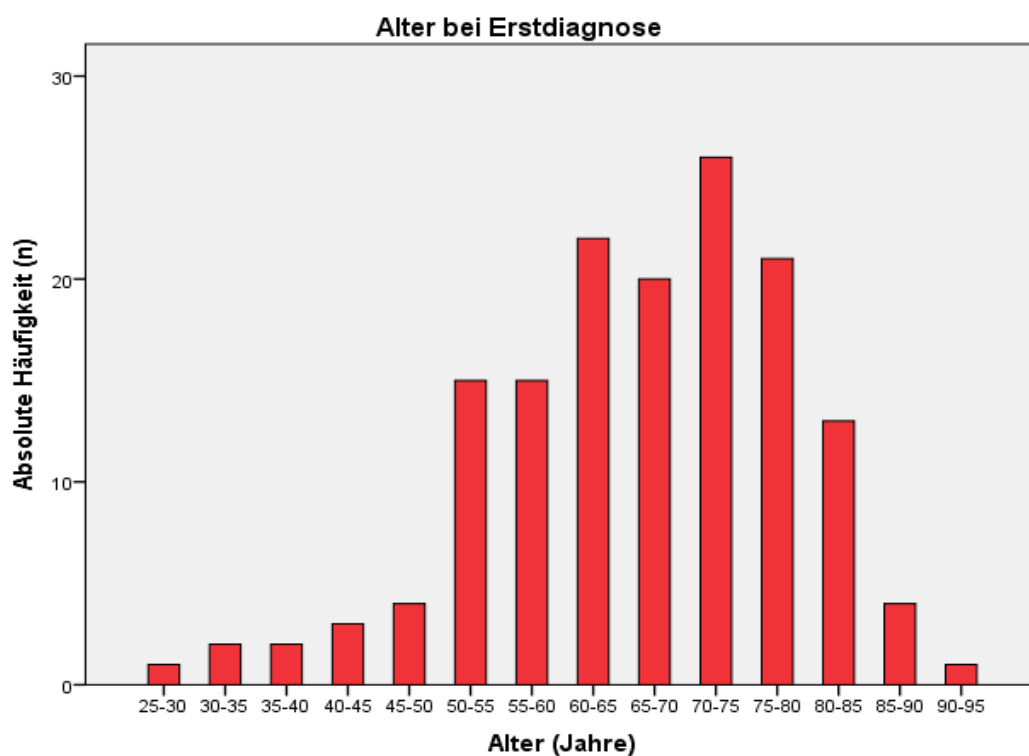


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung Alter

### 4.2 Follow-up

Das Follow-up für den Zeitraum von insgesamt 15 Jahren wurde auf acht verschiedene Zeitpunkte aufgeteilt. Das Fehlen vieler Werte während des Beobachtungszeitraums liegt in der Uneinheitlichkeit des Therapiebeginns begründet. Bei den meisten Individuen war seit dem OP-Datum noch nicht genug

Zeit vergangen, um komplett 15 Jahre nachuntersucht zu werden. Einige Patienten waren aufgrund ihrer örtlichen Entfernung von der Augenklinik oder aus unbekanntem Gründen im Verlauf „lost to follow-up“. Fehlende Werte präoperativ (n=25) sind teilweise auf bereits vernichtete Akten zurückzuführen, da nach Überschreiten der Aufbewahrungspflicht von 10 Jahren die Papierakten entsorgt wurden. Bei diesen Patienten waren jedoch in vielen Fällen im Verlauf digitale Untersuchungsbefunde zu finden und sie wurden somit mit aufgenommen.

Nach 18 Monaten postoperativ standen die Nachuntersuchungsdaten von 92 Patienten zur Verfügung, für den Zeitraum von 24 Monaten nach OP konnten die Untersuchungen von 75 Patienten mit einbezogen werden. Nach 5 Jahren konnten die Untersuchungsergebnisse von 40 Patienten in die Auswertungen involviert werden, nach 10 Jahren postoperativ waren es die Daten von 16 Patienten und nach 15 Jahren von vier Patienten. Die Basis-Daten zu Tumor, Therapie und Nebenerkrankungen konnten unabhängig vom Untersuchungsdatum bei den meisten Patienten vollständig erfasst werden.

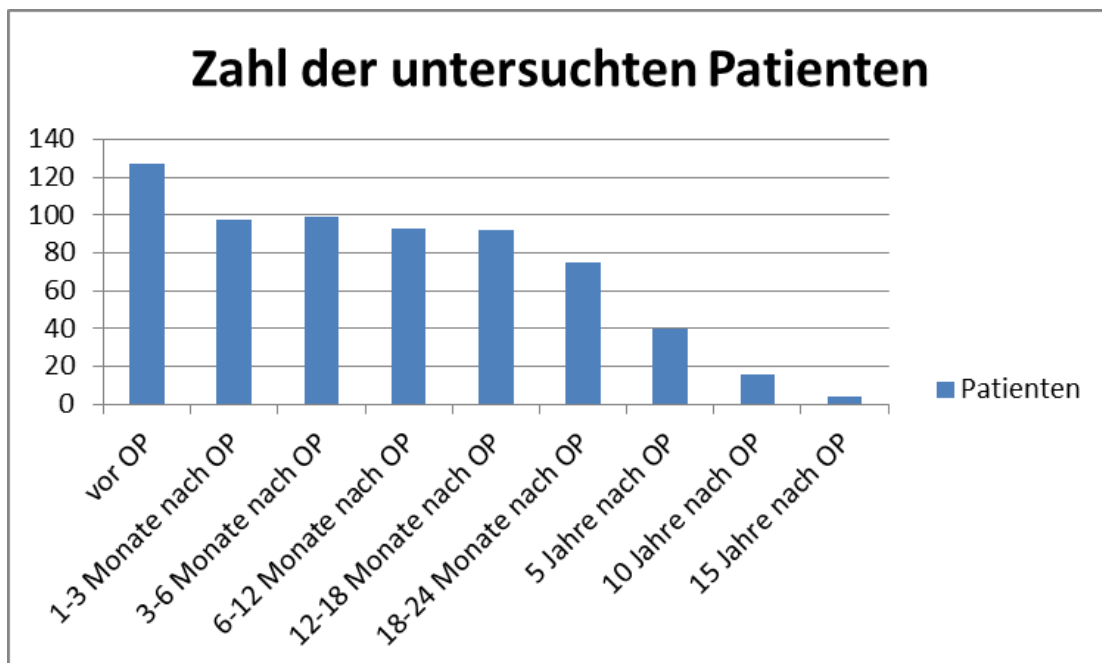


Abbildung 9: Zahl der untersuchten Patienten im Verlauf

### 4.3 Lokalisation

Bei 78 Patienten (51,3%) war die linke Seite, bei 72 Patienten (47,4%) die rechte Seite betroffen. Nur bei 2 Patienten (1,3%) wurde ein beidseitiger Tumor festgestellt. Die Lokalisation befand sich bei 38,2% in der Peripherie, eine zentrale Lage zeigte sich bei 15,5% der Patienten. Temporal wurden bei 30,1% der Patienten die Aderhautmelanome festgestellt, weniger befanden sich mit 16,2% nasal.

Auf die Quadranten bezogen waren die Tumore relativ homogen aufgeteilt. Es zeigte sich eine annähernd gleichmäßige Verteilung in allen Quadranten. Jeweils 24,8% der Tumore befanden sich im oberen rechten, im unteren rechten und im unteren linken Quadranten. Im oberen linken Quadranten waren es 25,6%. Jedoch war im Patientenkollektiv die Zuordnung teilweise quadrantenüberschreitend (beispielsweise ein Tumor zwischen 7 und 11 Uhr), sodass eine genaue Einteilung nicht möglich war.

### 4.4 Tumoreigenschaften

Die Pigmentierung des Tumors war in 122 Fällen melanotisch (80,3%), in weit weniger Fällen (20 Fälle, 13,2%) zeigte sich das Aderhautmelanom amelanotisch. Bei 10 Patienten (6,5%) war der Pigmentierungsgrad anhand der Akte nicht zu eruieren. Die Binnenreflektivität der Tumore, welche sonografisch festgestellt wurde, war vor allem im mittleren Bereich einzuordnen (78 Fälle, 57,8%). Bei 39 Patienten (28,9%) wurde die Binnenreflektivität als niedrig eingestuft. Weniger Tumore zeigten eine hohe Binnenreflektivität (18 Fälle, 13,3%).

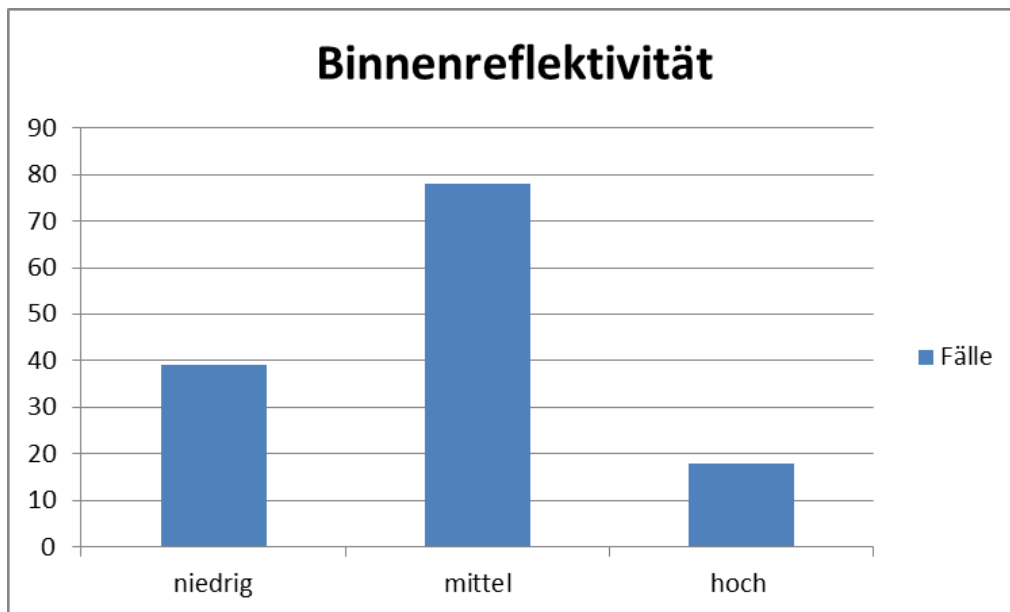


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Binnenreflektivität

Des Weiteren wurde von uns das Vorhandensein von Orange Pigment, eine typische Eigenschaft und ein wichtiger Prognosefaktor des Tumors, untersucht. Bei 24 Patienten (15,8%) konnte Orange Pigment im Tumor beobachtet werden. Weitere Eigenschaften des Tumors, beziehungsweise begleitende Phänomene, waren vor allem Drusen (35 Fälle, 23%), ein Pflasterstein-Relief (15 Fälle, 9,9%) und Pigmentzellen im Glaskörper (12 Fälle, 7,9%). Hufeisenforamina waren in 4 Fällen (2,7%) einhergehende Zufallsbefunde. Eine Kammerwinkel-Infiltration war bei zwei Patienten (1,3%) vermerkt.

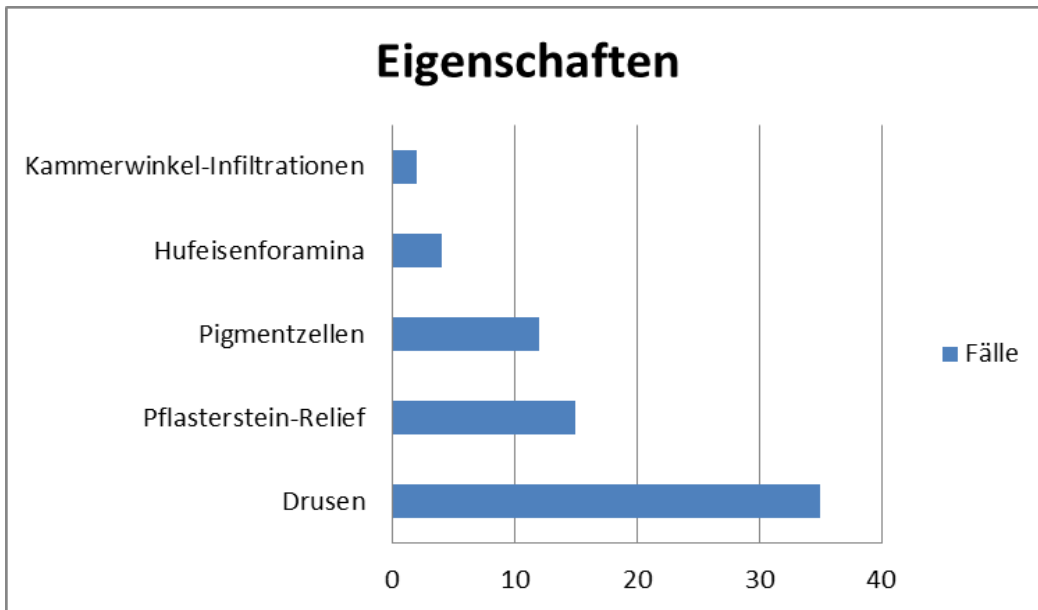


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilungen der Tumoreigenschaften

Bei der Betrachtung vorhandener Nävi fiel insbesondere eine erhöhte Zahl an Iris-Nävi (35 Fälle, 23,3%) auf. Weitere Aderhautnävi waren bei 12 Patienten zu beobachten (8,0%). An der Bindehaut zeigte sich nur in einem Fall ein Nävus (0,7%). Bei 104 Patienten (68%) fanden sich keine weiteren Nävi.

#### 4.5 Ausdehnung und Tumorstadium

Der größte Durchmesser vor der Operation betrug im Mittel 10,35mm (SD ± 2,47), die Prominenz mit Sklera betrug vor der Operation im Mittel 4,88mm (SD ± 1,92) und die Prominenz ohne Sklera 3,67mm (SD ± 1,65).

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Größte Ausdehnung vor OP (mm)	123	4,50	20,00	10,3565	2,47278
Prominenz mit Sklera vor OP (mm)	117	1,36	12,30	4,8867	1,91930
Prominenz ohne Sklera vor OP (mm)	78	,58	9,10	3,6728	1,64658
Valid N (listwise)	74				

Tabelle 5: Verteilung der verschiedenen Tumorgrößen vor Brachytherapie

Vergleicht man die Mittelwerte der Tumor-Prominenz vor OP mit verschiedenen Zeitpunkten postoperativ, so sieht man in den ersten zwei Jahren eine eindeutige Verminderung der Prominenz um 1,77mm. 5 Jahre nach OP zeigt die Verkleinerung ein gewisses Plateau und reduziert sich im Verlauf nur noch um 0,23mm. Nach einer minimalen Zunahme nach 10 Jahren kommt es nach 15 Jahren wieder zu einer deutlichen Abnahme der Prominenz. Hier muss jedoch erneut auf die geringen Fallzahlen hingewiesen werden, sodass dieses Ergebnis nicht als repräsentativ gewertet werden kann. Die Entwicklung der Prominenz sowie der Größe des Tumors soll in der Dissertationsschrift von Juliane Katharina Möhl weitere Beachtung finden.

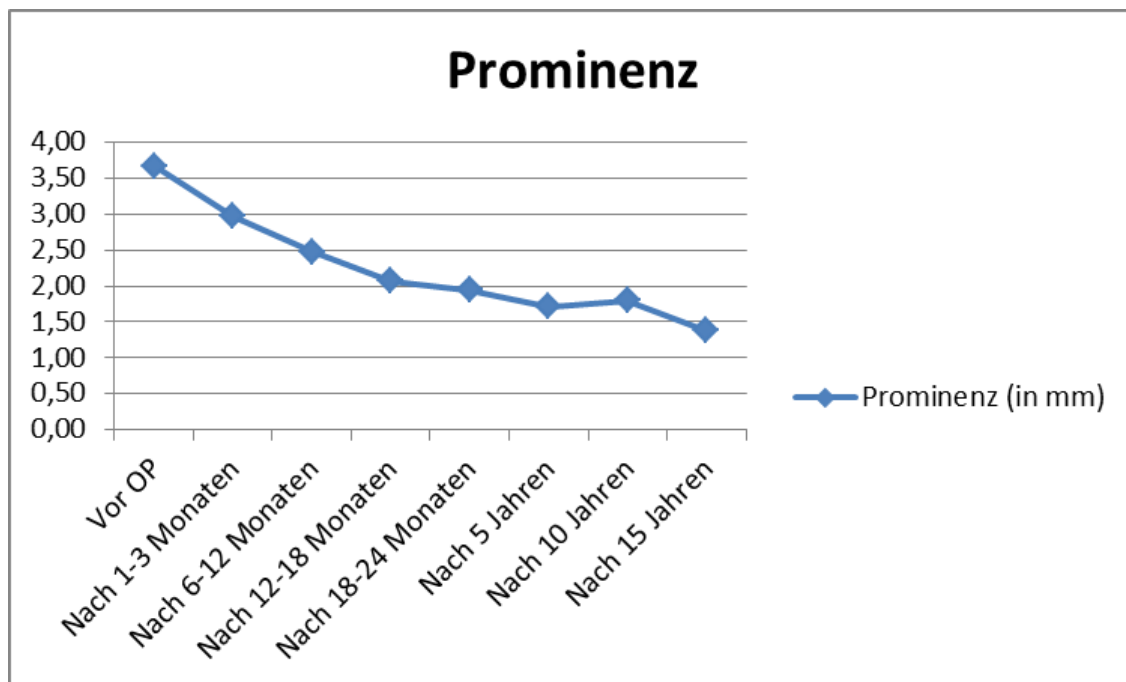


Abbildung 12: Entwicklung der mittleren Prominenz über den Verlauf von 15 Jahren

Bei der Mehrheit der Patienten, insgesamt bei 66 Fällen (54%), war der Tumor größentechnisch der TNM-Klassifikation 2 zuzurechnen (zwischen 10-15mm). Weiterhin waren 50 Fälle T1 (<10mm) zuzuordnen (41%). Wenige Patienten waren unter T3 (>15mm) einzuordnen (6 Fälle, 4,9%). Metastasen, also ein M1-Stadium, wurden bei insgesamt 20 Patienten im Verlauf beobachtet. Die

Metastasen fanden sich vor allem in der Leber (bei 11 Fällen, 7,3%) und in der Lunge (3 Fälle, 2,0%).

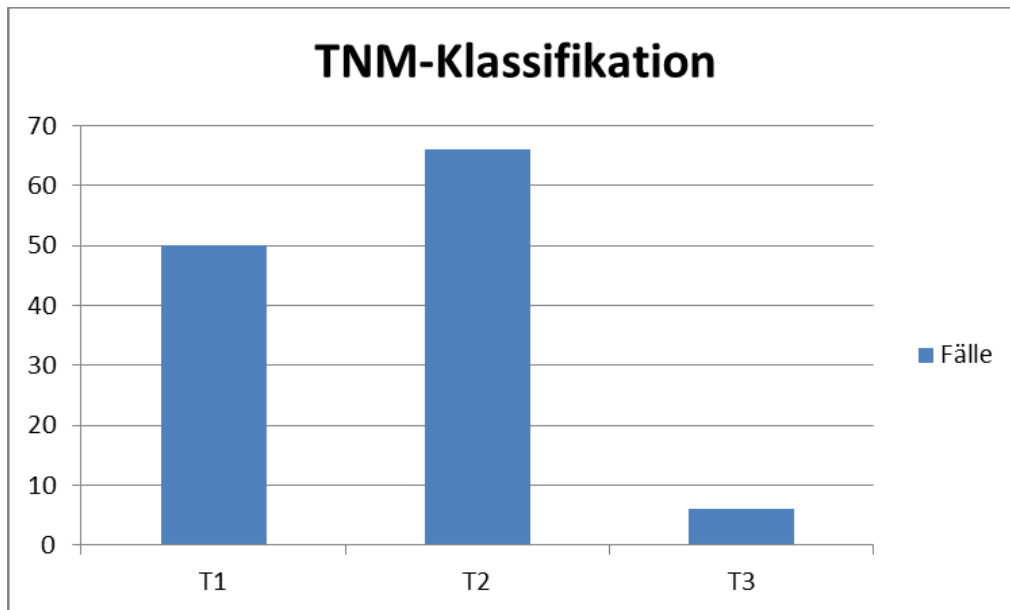


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der TNM-Stadien

### 4.6 Begleiterkrankungen

Führend bei den Begleiterkrankungen waren in der untersuchten Patientenpopulation vor allem der arterielle Hypertonus (72 Fälle, 48,3%) sowie Diabetes mellitus (27 Fälle, 18,6%). Weiterhin auffallend war eine recht hohe Anzahl von Nierenzysten und Schilddrüsenerkrankungen mit je 15 Fällen (10,4%), eine leichte Häufung von Leberzysten mit 5 Fällen (3,5%) und 3 Patienten mit Autoimmunerkrankungen (2,1%).

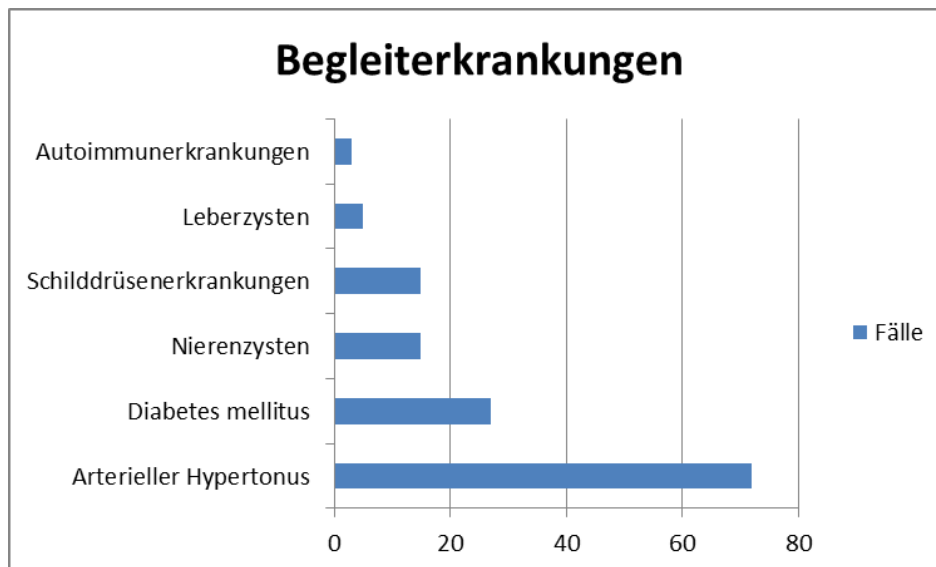


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilungen der Begleiterkrankungen

Eine mögliche Assoziation von diesen Nebenbefunden mit der Entstehung des Aderhautmelanoms soll ausführlich in der Promotionsschrift von Juliane Katharina Möhl behandelt werden.

Es wurden weiterhin von uns zusätzliche Tumorerkrankungen und Metastasen untersucht. Hier führen bei unserem Patientenkollektiv vor allem die Hirntumore mit insgesamt 12 Fällen (8,3%), weiter zeigten sich 11 Fälle von Urogenital-Karzinomen (7,9%), je 7 Fälle von Mammakarzinomen und malignen Melanomen (je 4,6%). Seltener fanden sich Bronchialkarzinome (5 Fälle, 3,3%), Prostatakarzinome (4 Fälle, 2,8%), Peritonealkarzinosen und Nierenzellkarzinome (je 2 Fälle, 1,4%). Am seltensten war in unserem Patientenkollektiv das gleichzeitige Vorkommen von Pankreaskarzinomen (1 Fall, 0,7%). Bei 20 Patienten (13,1%) fanden sich im Verlauf Metastasen, hierbei handelte es sich bei mehr als die Hälfte davon um Lebermetastasen (55%).



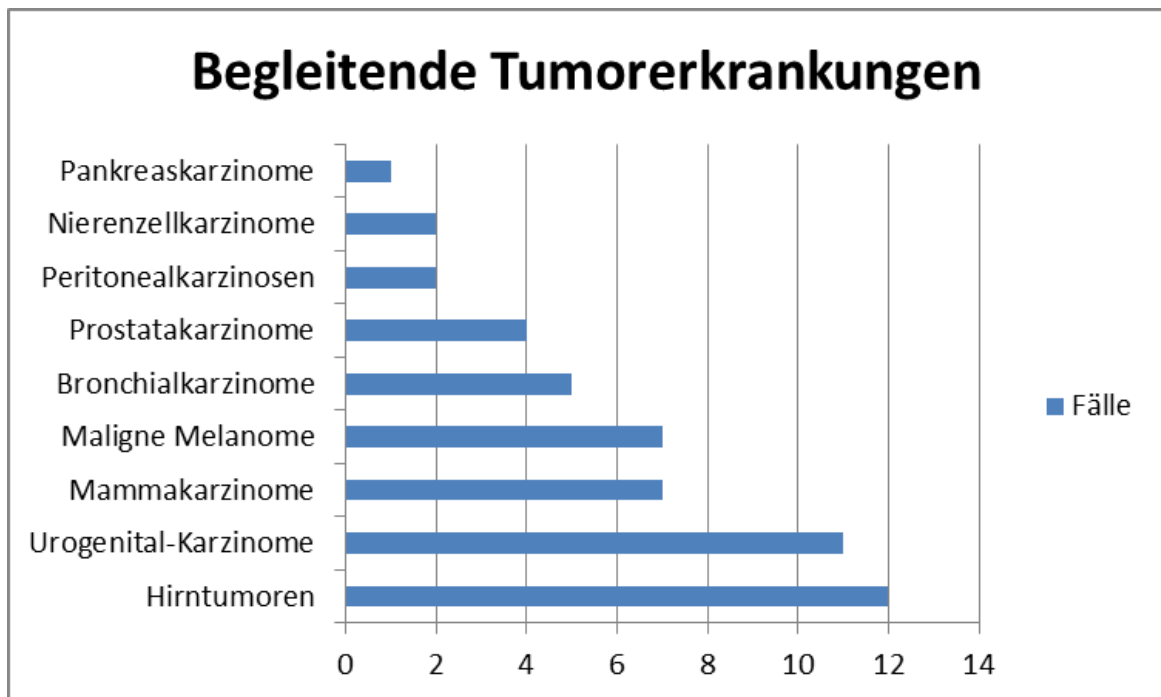


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilungen der begleitenden Tumorerkrankungen

Betrachtet man zudem die nebenbefundlichen Augenerkrankungen, die in unserem Patientenkollektiv ermittelt wurden, so zeigt sich eine hohe Inzidenz an begleitenden Katarakt-Erkrankungen (94 Fälle, 62,3%). Damit einhergehend konnte bei 36 Patienten eine künstliche Linse (24,1%) festgestellt werden. Eine weitere häufige Nebendiagnose war das Glaukom (14 Fälle, 9,3%), das Sicca-Syndrom (8 Fälle, 5,4%), die diabetische Retinopathie (7 Fälle, 4,7%). Weniger häufig fand sich eine Cornea guttata (2 Fälle, 1,3%).

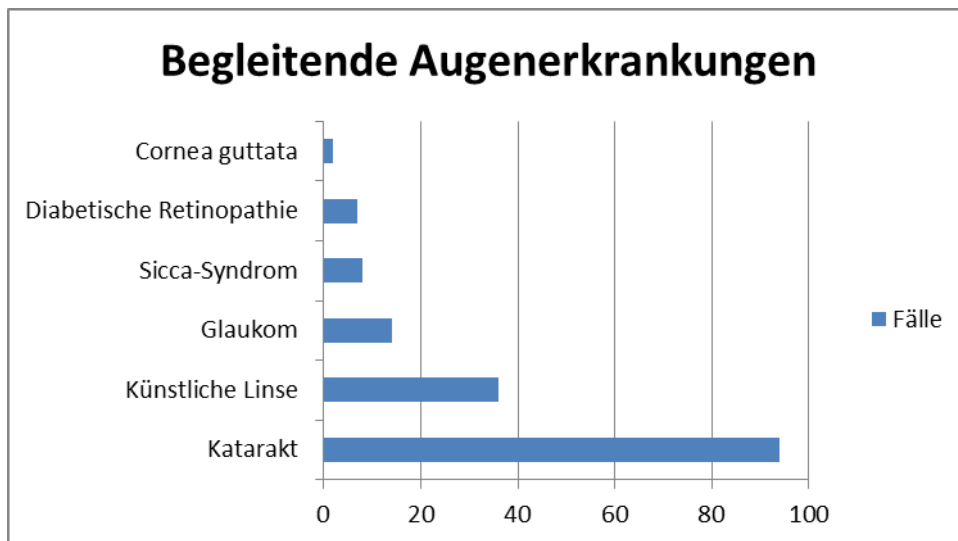


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der begleitenden Augenerkrankungen

### 4.7 Primärtherapie

Therapeutisch gesehen kamen mehrere Ruthenium-Applikator-Typen in Verwendung. In den meisten Fällen wurde entweder mit dem CCA-Applikator (43,3%) oder dem CCB-Applikator (44,9%) therapiert. In selteneren Fällen wurden CGD- (2,4%) oder COB-Applikatoren (9,4%) genutzt.

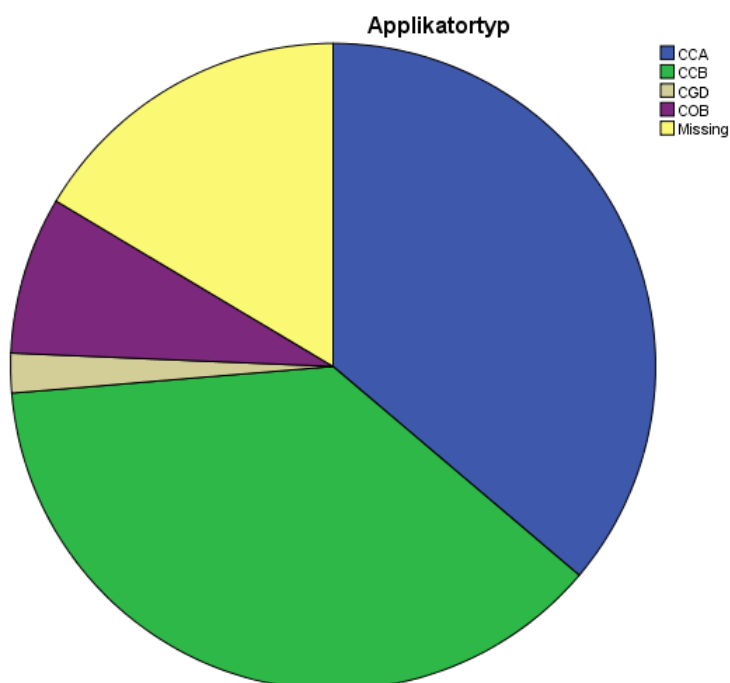


Abbildung 17: Verteilung der verschiedenen Applikator Typen

Der Applikator wurde am häufigsten 100-150 Stunden (32,8%) und 150-200 Stunden (24,2%) auf dem Auge belassen. Hierzu muss jedoch erwähnt werden, dass diese Zeitangaben nicht mit der Strahlenintensität gleichzusetzen sind, da der Ruthenium-Applikator, abhängig von seiner Halbwertszeit (371 Tage), kontinuierlich an Strahlung verliert. Es müssen also immer wieder Nachladungen stattfinden, welche direkten Einfluss auf die Stärke der Strahlung haben. Die Liegedauer wird unter Berücksichtigung der letzten Aufladung berechnet, damit eine korrekte Strahlendosis an der Tumorspitze gewährleistet wird.

Die Stundendosis lag in den meisten Fällen (61,3%) zwischen 4,0 und 6,0 Gray. Es erhielten 45 Patienten (38,1%) eine Therapie mit  $\leq 4$  Gray pro Stunde, 73 Patienten (61,9%) bekamen mehr als 4 Gray pro Stunde.

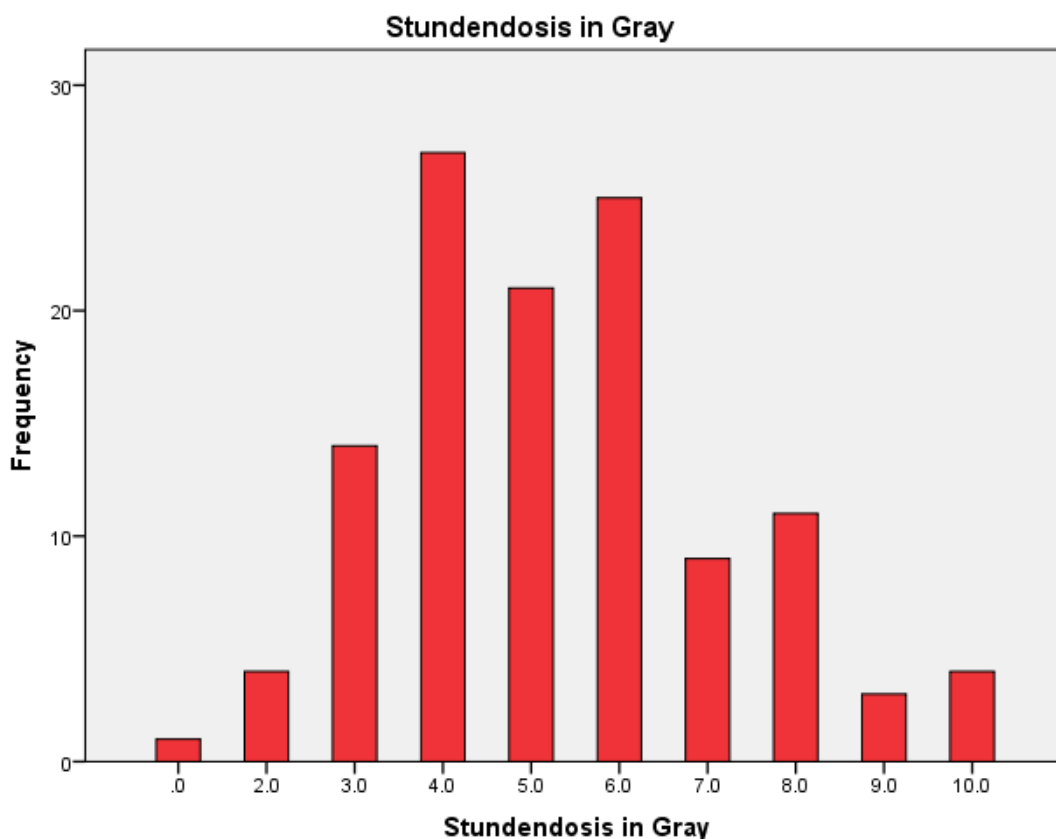


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilungen der applizierten Stundendosis

Betrachtet man die Gesamtdosis, so wurden insgesamt 9 Patienten mit  $\leq 500$  Gray bestrahlt. Die meisten Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 700 Gray (74 Fälle, 58,7%). 42 Patienten (33,3%) erhielten eine Gesamtdosis von 1000 Gray und nur ein Patient (0,7%) wurde mit insgesamt 1500 Gray bestrahlt.

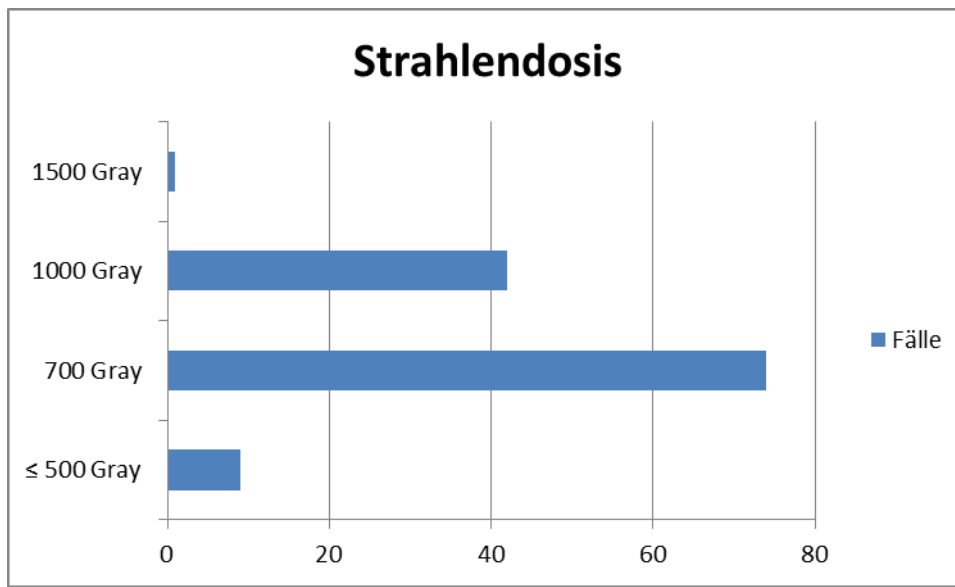


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilungen der Gesamtdosis

### 4.8 Komplikationen

Bei 94 Patienten (61,8%) konnten keine Komplikationen festgestellt werden. Bei den festgestellten Folgen der Brachytherapie standen in absteigender Reihenfolge die Strahlenretinopathie (56 Fälle, 36,8%), das Makulaödem (45 Fälle, 29,6%) und Glaskörperblutungen (33 Fälle, 21,7%) im Vordergrund. Weitere Komplikationen umfassten die Opticusatrophie (21 Fälle, 13,8%), sowie die epiretinale Gliose (16 Fälle, 10,5%). Bei 11 Patienten (7,2%) konnte ein Gefäßverschluss festgestellt werden. Seltener kam es zu einer Opticusneuropathie (3 Fälle, 2,0%). Mit nur einem Fall (0,7%) trat die Aderhautruptur in unserem Patientenkollektiv als Komplikation am seltensten auf.

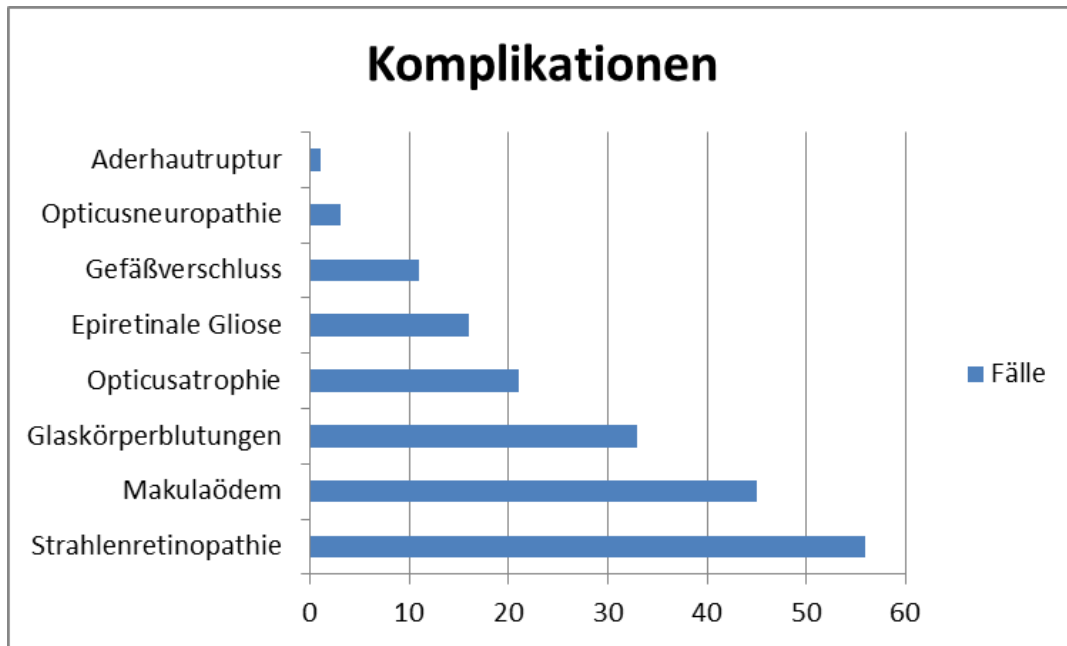


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Komplikationen

#### 4.9 Outcome und Sekundärtherapie

In 98 Fällen (65,8%) konnte durch die Brachytherapie eine lokale Tumorkontrolle erreicht werden, bei 51 Patienten (34,2%) wurde jedoch ein Rezidiv diagnostiziert. Es kam bei 36 Patienten (24,2%) zu einer Reapplikation des Strahlenträgers. Bei 14 Patienten (9,3%) wurde das Auge im Verlauf enukliert. Bei einem Patienten gab es keine weitere Angabe zur Sekundärtherapie.

Bei erneuter Brachytherapie fällt auf, dass die Gesamtdosis im Schnitt höher gewählt wurde. So liegt der Mittelwert bei Reapplikation um 36gy höher. Die Stundendosis reduzierte sich etwas, was gegebenenfalls auf die längere Liegedauer der Applikatoren zurückzuführen ist, da die Applikatoren bei Reapplikation im Schnitt 26 Stunden länger auf dem Tumor verweilten.

	N	Mittelwert
<b>Gesamtdosis</b>	126	785,25 gy
<b>Gesamtdosis Reapplikation</b>	27	821,59 gy
<b>Stundendosis</b>	118	5,34 gy
<b>Stundendosis Reapplikation</b>	27	4,44 gy

Tabelle 6: Vergleich zwischen Applikations- und Reapplikationsdosis

Bei insgesamt 30 Patienten (20%) des Gesamtkollektivs wurde eine zusätzliche transpupilläre Thermotherapie nach der „Sandwich-Methode“ durchgeführt.

Vergleicht man das Outcome in Bezug auf die Therapie, so zeigen sich zwischen der Verwendung von  $> 4\text{gy/h}$  oder  $\leq 4\text{gy/h}$  Unterschiede bei Reapplikation, E nukleation und Rezidiven. So kam es bei einer Dosis von  $> 4\text{gy/h}$  in 13% weniger Fällen zu einer Reapplikation, in 3% weniger Fällen zu einer E nukleation und in 10% weniger Fällen zu einem Rezidiv. Dies legt einen Einfluss der Strahlendosis auf das Outcome nahe. Ein durchgeführter Chi-Quadrat-Test zeigte in diesem Zusammenhang jedoch keine signifikanten Ergebnisse ( $p=0,126$  für Reapplikation,  $p=0,5$  für E nukleation und  $p=0,283$  für Rezidiv).

	Reapplikation	E nukleation	Rezidiv
$> 4\text{gy/h}$	22%	5%	32%
$\leq 4\text{gy/h}$	35%	8%	42%

*Tabelle 7: Einfluss der Stundendosis auf das Outcome der Therapie*

Bei 69 Patienten (45,4%) konnte durch Informationsgewinn über das Hamburger Krebsregister (47 Patienten, 30,9%) oder das Anschreiben der Augenärzte (22 Patienten, 14,4%) in Erfahrung gebracht werden, ob die Patienten verstorben sind oder noch leben. Von den Patienten waren insgesamt 13 im Verlauf verstorben (18,8%), 56 Patienten (81,2%) lebten noch. Der genaue Eintritt des Todes und die Todesursache konnte leider nicht ausreichend festgestellt werden, sodass keine Kaplan-Meier-Kurve erstellt werden konnte.

### 4.10 Visus und Visus-beeinflussende Faktoren

#### 4.10.1 Visusverlauf in den ersten zwei Jahren

Ein Visus von  $\geq 1,0$  konnte bei 36 Patienten (28,8%) vor Therapiebeginn festgestellt werden, bei 25 Patienten wurde ein Visus von 0,8 erhoben (20,0%), ein Visus zwischen 0,4-0,6 war bei 36 Patienten vorhanden (28,8%) und eine Sehschärfe von  $< 0,4$  wurde bei 28 Patienten (22,4%) festgestellt. 2 Jahre nach

Therapiebeginn hatten nur noch 9 Patienten (11,5%) einen Visus von  $\geq 1,0$ , bei 10 Patienten (12,8%) konnte ein Visus von 0,8 festgestellt werden. Im Visusbereich von 0,4-0,6 befanden sich nur noch 19 Patienten (24,4%). Eine Sehschärfe von  $< 0,4$  zeigte sich nun in 40 Fällen (51,3%).

	Vor Operation	Nach 24 Monaten
$\geq 1,0$	28,8%	11,5%
0,8	20,0%	12,8%
0,4-0,6	28,8%	24,4%
$< 0,4$	22,4%	51,3%

Tabelle 8: Vergleich des mittleren Visus vor Operation und nach zwei Jahren

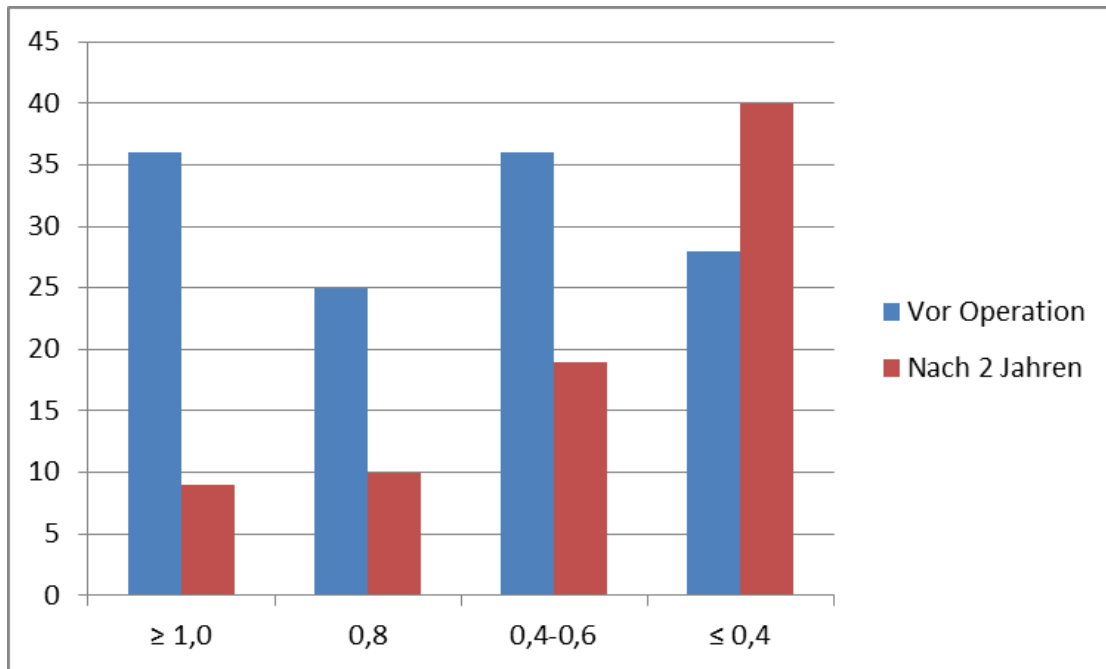


Abbildung 21: Vergleich des mittleren Visus vor Operation und nach zwei Jahren

#### 4.10.2 Visusverlauf insgesamt

Vor Operation lag die mittlere Sehschärfe aller erfassten Patienten bei 0,63 (SD  $\pm$  0,3). Bei 25 der 152 Patienten konnte aufgrund von Aktenvernichtung kein präoperativer Visus eruiert werden. Der Visusverlust von präoperativ bis 15 Jahre postoperativ betrug im Mittel 0,5 Dezimalstellen. Der größte mittlere Visusverlust

#### 4. Ergebnisse

---

war in den ersten drei Monaten nach OP zu verzeichnen, hier fiel der gemessene Visus um 0,18 Dezimalstellen. Dies lässt sich vermutlich vor allem durch die initial größere Strahlenbelastung mit akuten Komplikationen erklären. Danach zeigt sich ein leichter Anstieg nach 3-6 Monaten postoperativ (0,025 Dezimalstellen). Hier scheinen sich akute Folgen der Strahlentherapie zunächst beruhigt zu haben, und die Tumorverkleinerung hat einen verbessernden Effekt auf die Sehschärfe. Bis 24 Monate nach Operation hält sich der mittlere Visus im Vergleich relativ konstant bis 0,43 (SD  $\pm$  0,31). Nach 10 Jahren ist ein deutlicher Abwärtstrend zu erkennen mit einem mittleren Visus von 0,36 (SD  $\pm$  0,33). Der mittlere Visus-Wert nach 15 Jahren zeigt sich bei 0,125 (SD  $\pm$  0,2).

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Visus vor OP	127	,01	1,20	,6322	,33449
Visus 1-3 Monat nach OP	98	,00	1,20	,4557	,33051
Visus 3-6 Monate nach OP	99	,00	1,20	,4804	,32728
Visus 6-12 Monate nach OP	93	,01	1,20	,4527	,33443
Visus 12-18 Monate nach OP	92	,01	1,20	,4233	,31648
Visus 18-24 Monate nach OP	75	,01	1,20	,4328	,33351
Visus 5 Jahre nach OP	40	,01	1,20	,3443	,34472
Visus 10 Jahre nach OP	16	,01	1,00	,2912	,32861
Visus 15 Jahre nach OP	4	,01	,40	,1250	,18412
Valid N (listwise)	2				

*Tabelle 9: Deskriptive Analyse des Visus im Verlauf von 15 Jahren*



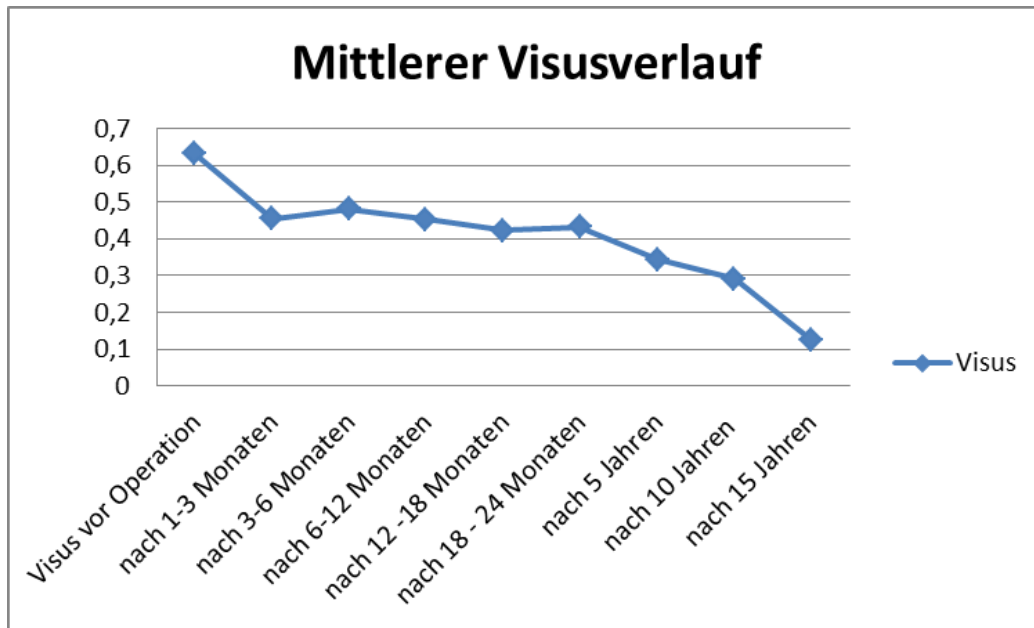


Abbildung 22: Mittlerer Visusverlauf im Verlauf von 15 Jahren

#### 4.10.3 Schlechtestes Visus-Outcome

In vergleichenden Studien wird vor allem eine Sehschärfe ab 0,1 oder schlechter als „poor visual outcome“ gewertet. Hier zeigte sich in unseren Untersuchungen eine deutliche Zunahme der Patienten mit schlechtem Visus im Verlauf von 10 Jahren. War vor der Operation noch bei 89,8% der Patienten ein Visus von  $\geq 0,1$  zu verzeichnen, so zeigte sich bereits nach zwei Jahren eine Abnahme um 15,1%, nach 5 Jahren um weitere 12,2%. Nach 10 Jahren konnte nur noch bei 50% der Patienten ein Visus über 0,1 gefunden werden.

	Vor Operation (n=127)	Nach 2 Jahren (n=75)	Nach 5 Jahren (n=40)	Nach 10 Jahren (n=16)
>0,1	89,8%	74,7%	62,5%	50%
≤0,1	10,2%	25,3%	37,5%	50%

Tabelle 10: „Poor Visual Outcome“ zu verschiedenen Zeitpunkten

#### 4.10.4 Einfluss der Dosis auf die Strahlenretinopathie

Eine wichtige Visus-beeinflussende Nebenwirkung stellt die Strahlenretinopathie als Langzeitfolge der Brachytherapie dar. Vergleicht man die Gesamtdosis mit

#### 4. Ergebnisse

---

dem Auftreten der Strahlenretinopathie, so zeigt sich, dass bei einer Dosis von  $\leq 500$  Gy 11% der Patienten eine Strahlenretinopathie entwickeln. Bei einer Gesamtdosis von 700 Gy sind es 38%. Wird die Gesamtdosis auf 1000 Gy gesteigert, so zeigt sich ebenfalls bei 38% der Patienten eine Strahlenretinopathie im Verlauf. In unserem Patientenkollektiv wurde insgesamt nur ein Patient mit 1500 Gy bestrahlt. Dieser Patient entwickelte keine Strahlenretinopathie. Ein Chi<sup>2</sup>-Test zeigte keinen signifikanten Einfluss der Gesamtdosis auf die Strahlenretinopathie  $\chi^2(3, n=125)=3.238, p=0.356$ .

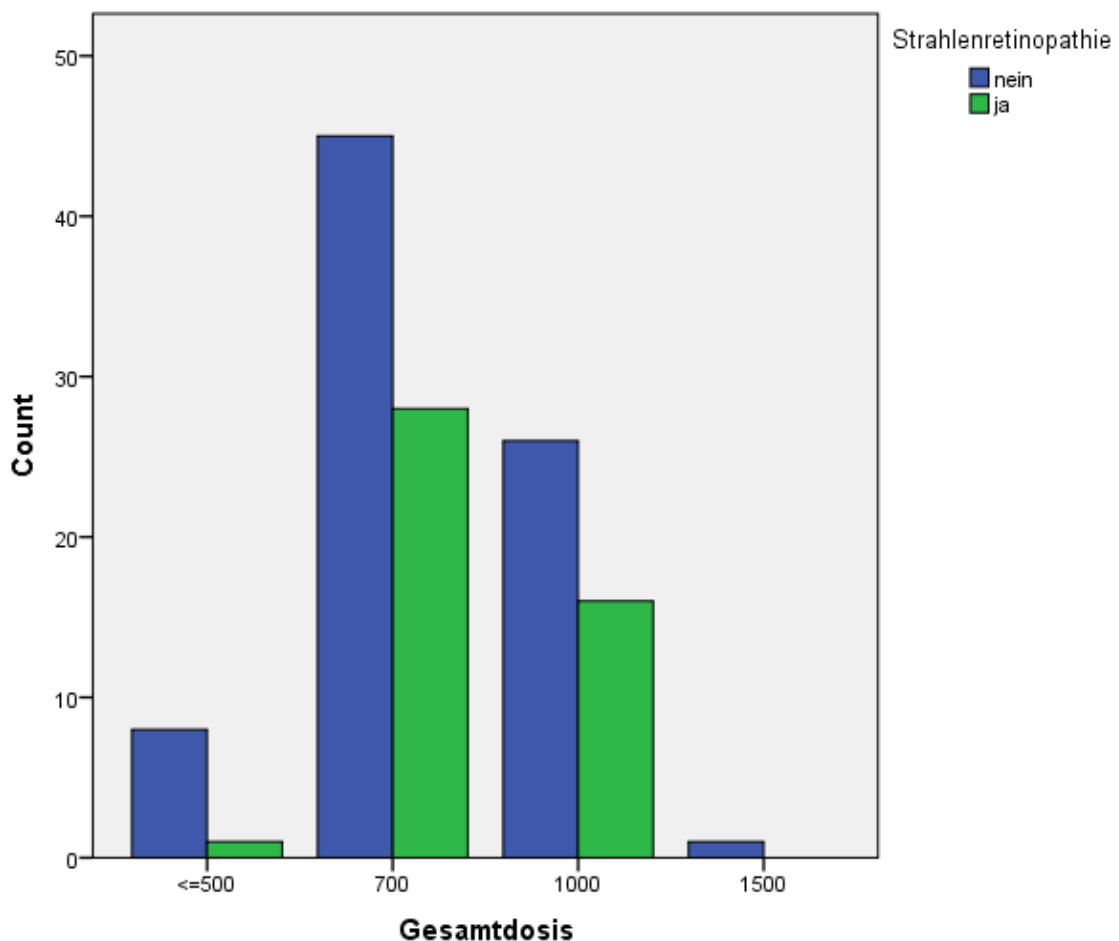


Abbildung 23: Strahlenretinopathie in Abhängigkeit von der Gesamtdosis

Betrachtet man die Stundendosis, so lässt sich ein ähnliches Ergebnis erkennen. Es stellt sich bei 37% der Patienten, welche eine Stundendosis von mehr als 4

gy/h erhalten haben, im Verlauf eine Strahlenretinopathie ein. Erhielten die Patienten  $\leq 4$ gy/h, so stellte sich bei 35% eine Strahlenretinopathie ein. Der durchgeführte Chi<sup>2</sup>-Test zeigte keine Signifikanz  $X^2=(1, n=117)=0.045, p=0.832$ .

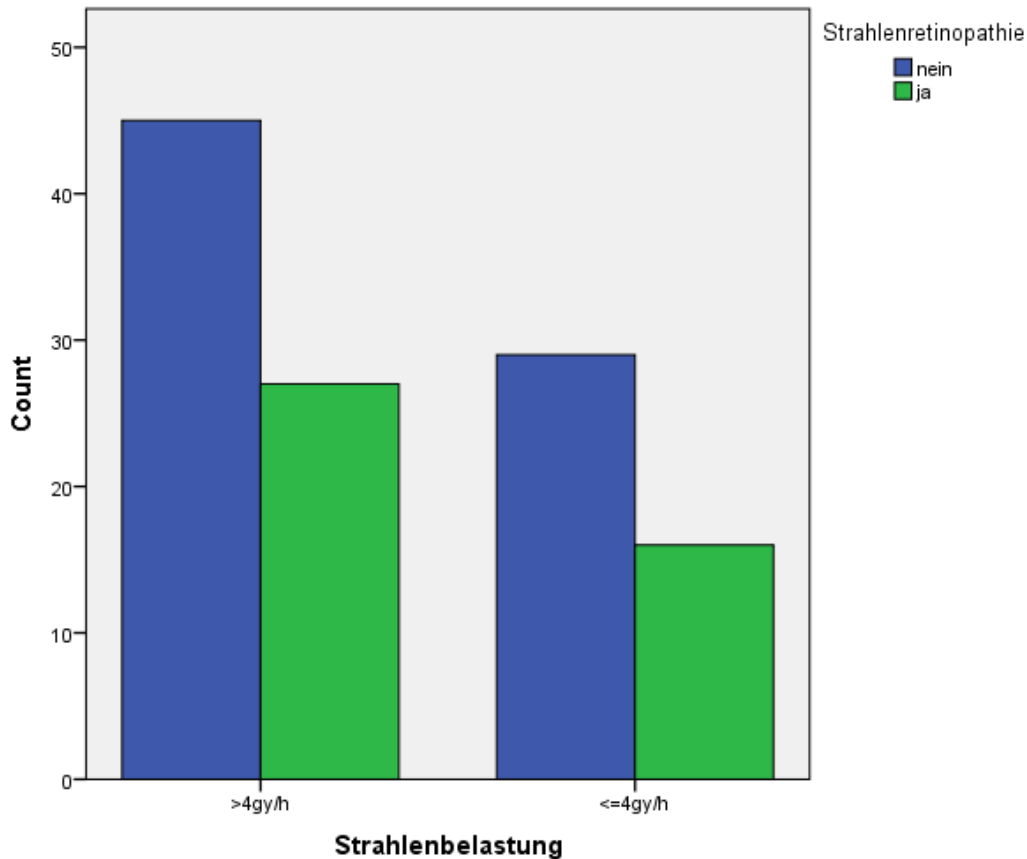


Abbildung 24: Strahlenretinopathie in Abhängigkeit von Strahlenbelastung

#### 4.10.5 Einfluss der Dosis auf die Opticusatrophie

Betrachtet man die Atrophie des Nervus opticus in Abhängigkeit von der Bestrahlung, so lässt sich sagen, dass bei  $\leq 500$  Gray Gesamtdosis insgesamt 11% der Patienten eine Nervus-opticus-Atrophie bekamen. Bei 700 Gray Gesamtdosis waren es 9%. Bestrahlte man mit insgesamt 1000 Gray wurde bei 21% der Patienten diese Komplikation festgestellt. Mit 1500 Gray Gesamtdosis wurde nur ein Patient bestrahlt, dieser hatte keine Opticusatrophie im Verlauf. Eine Analyse mittels Chi<sup>2</sup>-Test konnte keine Signifikanz im Vergleich der Gruppen zeigen  $X^2(3, n=125)=3.395, p=0.335$ .

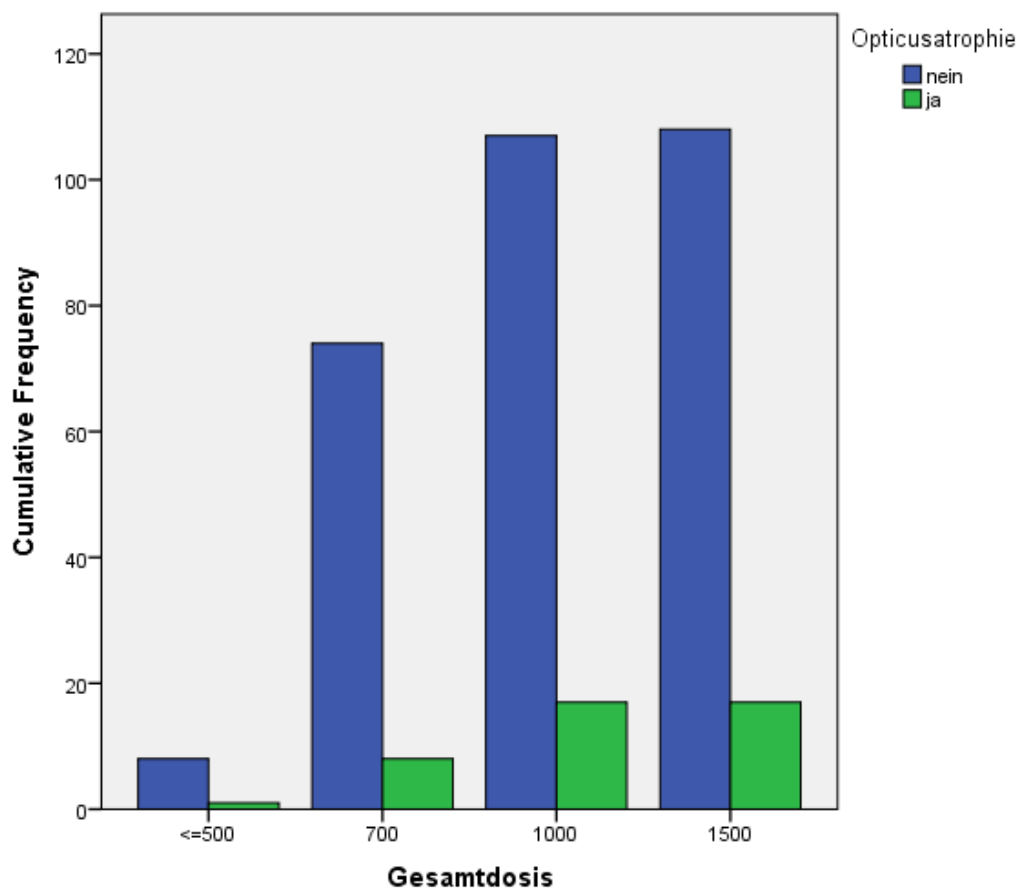


Abbildung 25: Opticusatrophie in Abhängigkeit von der Gesamtdosis

Bei der Untersuchung der Stundendosis fand sich bei einer Dosis von  $\leq 4$  gy/h bei 17% der Patienten eine Opticusatrophie. Bei einer Stundendosis von mehr als 4 gy/h waren mit 12% sogar weniger Patienten davon betroffen. Trotzdem zeigt sich im Chi<sup>2</sup>-Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied  $X^2=(1, n=117)=0.621$ ,  $p=0.431$ .

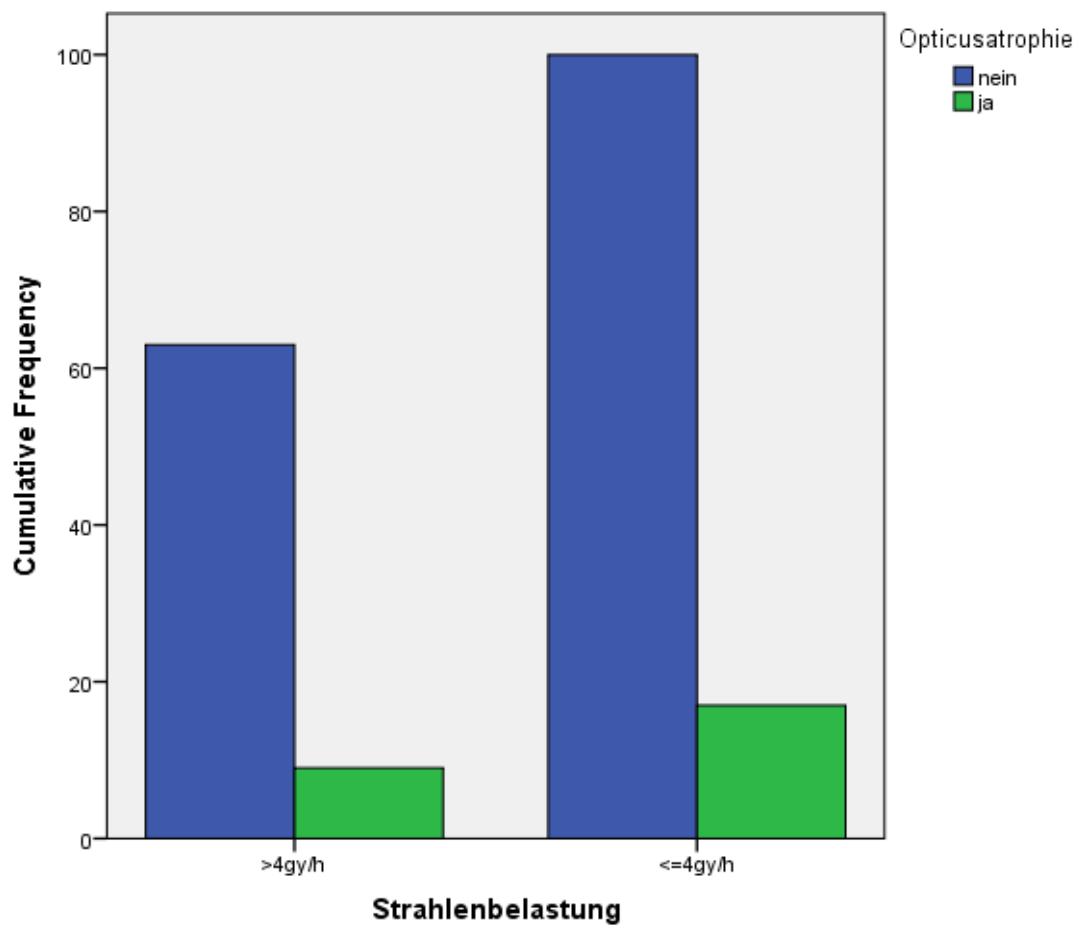


Abbildung 26: Opticusatrophie in Abhängigkeit von der Strahlenbelastung

### 4.10.6 Einfluss der Dosis auf das Makulaödem

Auch die Untersuchung des Einflusses der Strahlen- und der Gesamtdosis auf die Entwicklung eines Makulaödems kommt zu keinen signifikanten Ergebnissen. Bei der Gesamtdosis kommt bei  $\leq 500\text{gy}$  bei 11% der Patienten ein Makulaödem vor, bei 700gy sind 35,6% der Patienten betroffen, bei 1000gy haben ebenfalls 11% der Patienten ein Makulaödem, bei 1500gy kam kein Makulaödem vor. Ein durchgeführter Chi<sup>2</sup>-Test zeigte keine Signifikanz  $X^2(3, n=125)=5,433, p=0.143$ .

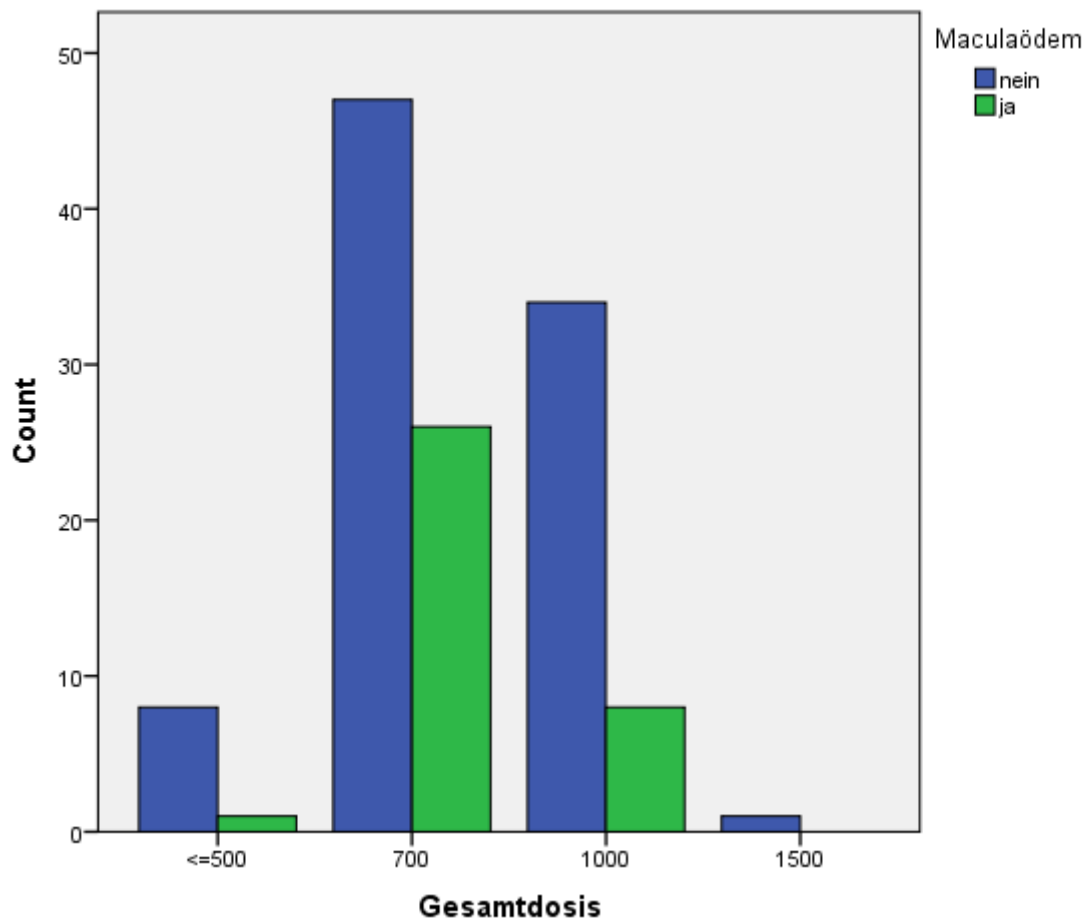


Abbildung 27: Makulaödem in Abhängigkeit von der Gesamtdosis

Ferner zeigt sich bei der Strahlendosis ebenfalls wenig Unterschied hinsichtlich der Entwicklung eines Makulaödems. Bei einer Strahlendosis von  $> 4\text{gy/h}$  kommt es bei 26% der Patienten zu einem Makulaödem, bei einer Dosis von  $\leq 4\text{gy/h}$  sind es 28,8%. Auch ein durchgeführter Chi<sup>2</sup>-Test zeigt keinen signifikanten Einfluss der Stundendosis  $X^2(1, n=117)=0,087, p=0.768$ .

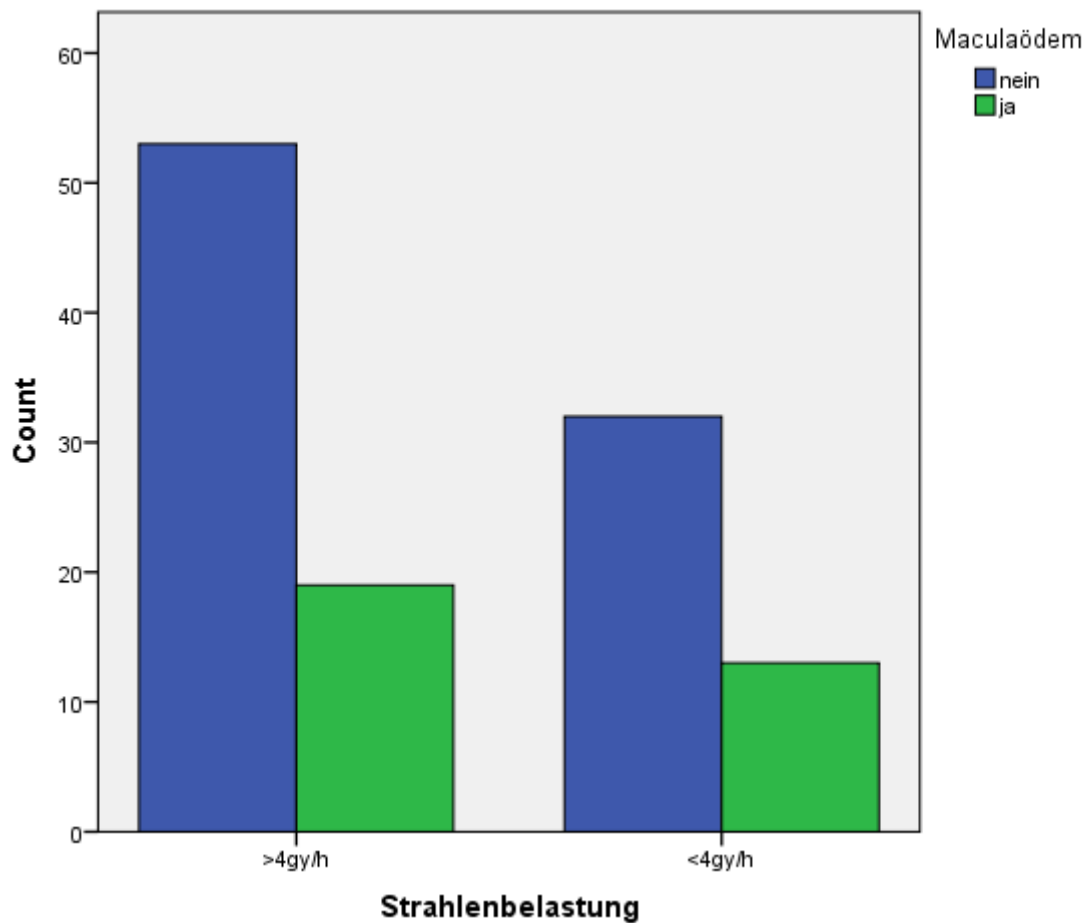


Abbildung 28: Makulaödem in Abhängigkeit von der Strahlenbelastung

### 4.10.7 Varianzanalysen zur Visusentwicklung

Die folgenden Berechnungen des Einflusses verschiedener Faktoren auf den Visusverlauf wurden anhand von Varianzanalysen mit mehreren Messzeitpunkten durchgeführt. Die Varianzanalyse überprüft die Wechselwirkungen zwischen den Gruppen und der Zeit, Effekte durch Einflussfaktoren und die Effekte der Messwiederholung. Voraussetzung für die Messung ist die sogenannte Sphärizität, die Varianzhomogenität und Homogenität der Korrelationen, welche anhand der Mauchly-Testes bestimmt wird. Ist dieser Wert signifikant, so gilt die Sphärizität als verletzt und eine Korrektur-Formel muss angewendet werden, wie zum Beispiel der Greenhouse-Geisser-Test. Stellt sich der Test als nicht signifikant dar, so darf die Sphärizität angenommen werden und die Signifikanz

kann anhand des Pillai-Spur-Testes abgelesen werden. In allen nachfolgenden Untersuchungen ergaben sich im Mauchly-Test auf Sphärizität signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ), sodass die Verwendung der Korrektur-Formel mittels Greenhouse-Geisser angewendet wurde. Die grafische Darstellung wurde anhand der Mittelwerte erstellt, eine mögliche Diskrepanz zwischen dem grafischen Verlauf und der Varianzanalyse liegt darin begründet, dass für die Varianzanalyse alle Patienten, die keinen vollständigen Verlauf dokumentiert haben, aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Graphen zeigen die Mittelwerte aller Patienten.

#### *Geschlecht*

Es zeigt sich für den Faktor Geschlecht kein signifikanter Einfluss auf den Langzeit-Visusverlauf  $F(3,350) = 0,201$ ,  $p = 0,913$ . Hierbei liegt der mittlere Ausgangswert des Visus bei den weiblichen Patienten höher (0,87) als bei den männlichen Patienten (0,76).

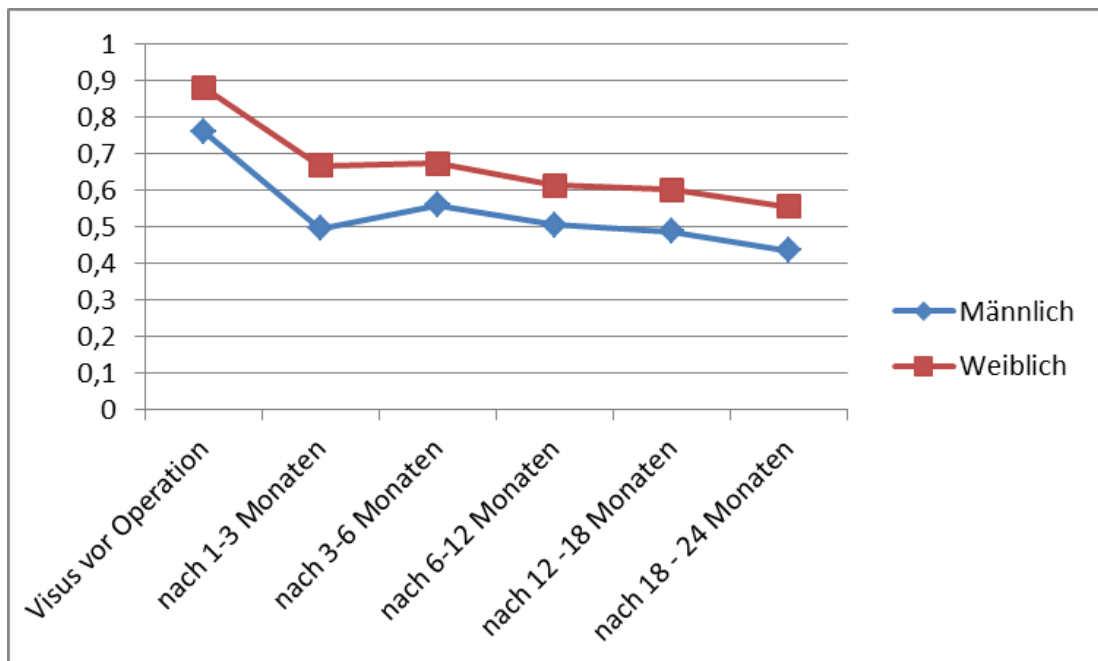


Abbildung 29: Visusverlauf in Abhängigkeit von Geschlecht



##### *Alter*

Betrachtet man den Einfluss vom Alter der Patienten bei Erstdiagnose, so ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf den Visusverlauf  $F(3,376)=0,562$ ,  $p=0,661$ . Bei den Patienten unter 70 Jahren liegt der Visus vor Operation etwas höher (0,85) als bei den Patienten über 70 Jahren (0,79), gleicht sich jedoch im Verlauf an.

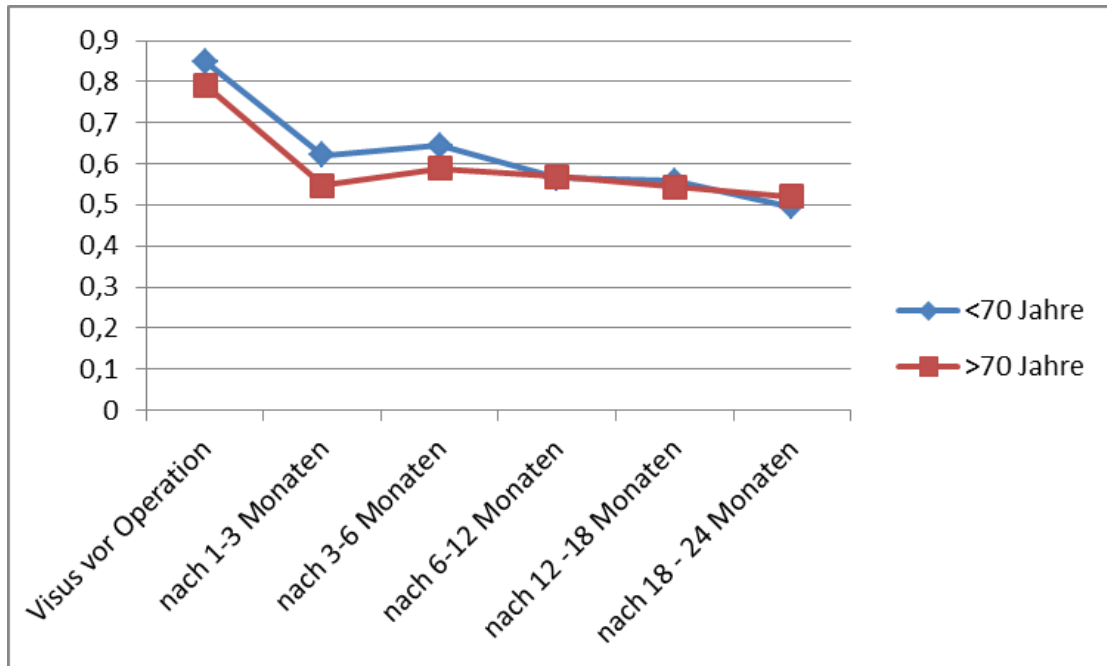


Abbildung 30: Visusverlauf in Abhängigkeit von Alter

##### *Lokalisation*

Weiterhin wurde der Einfluss der Lokalisation des Tumors auf den Verlauf der Sehschärfe überprüft. Es zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse zwischen zentral oder peripher sitzenden Tumoren  $F(3,029)=0,571$ ,  $p=0,638$ , beziehungsweise zwischen nasal oder temporal liegenden Aderhautmelanomen  $F(2,954)=0,047$ ,  $p=0,468$ . Recht eindrücklich zeigt die grafische Darstellung jedoch, dass der Visus zu Beginn bei Patienten mit zentral sitzenden Tumoren weitaus schlechter ist (0,64), als bei den anderen Lokalisationen (0,80-0,86), was jedoch den Verlauf nicht beeinflusst.

## 4. Ergebnisse

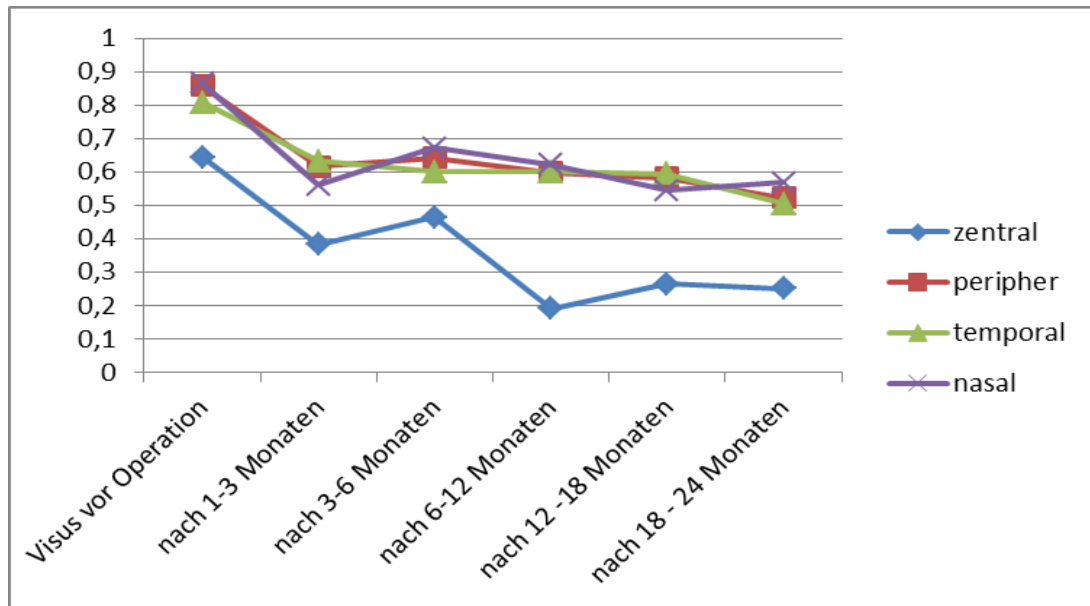


Abbildung 31: Visusverlauf in Abhängigkeit von Lokalisation

### Tumorstadium

Der Einfluss des Tumorstadiums auf die Visusentwicklung zeigte keine signifikanten Ergebnisse  $F(9,914)=1,220$ ,  $p=0,282$ . Der grafische Verlauf legt einen schlechteren Visusverlauf beim Stadium T3 nahe, dies ist aber aufgrund der geringen Fallzahl ( $n=1$ ) als Ausreißer zu werten.

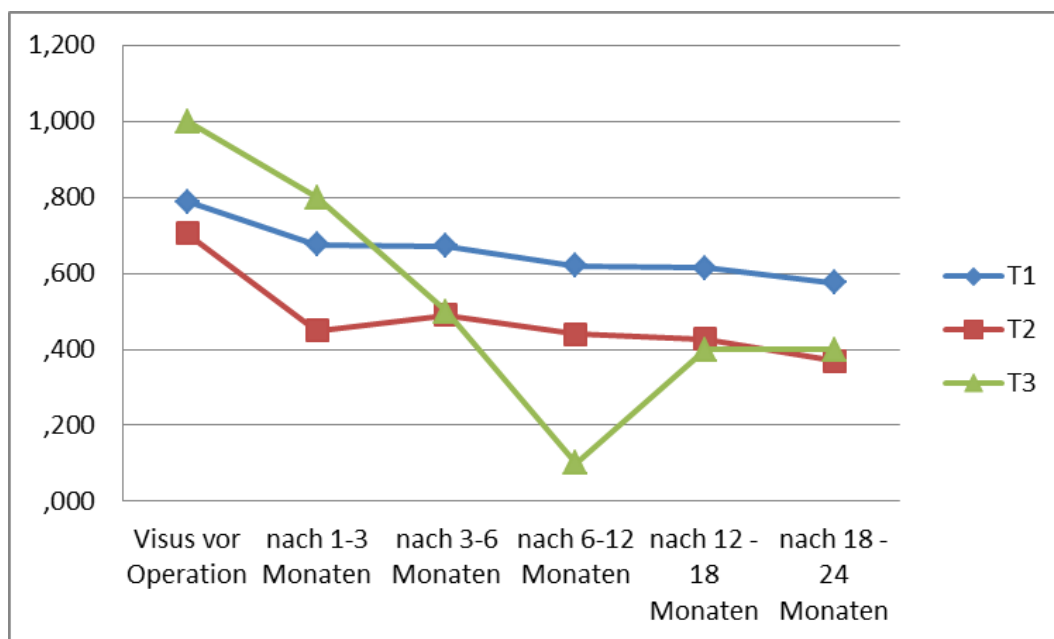


Abbildung 32: Visusverlauf in Abhängigkeit vom Tumorstadium

##### *Applikatorotyp*

Ferner wurde bei der Auswertung der Einfluss des Applikatortyps auf den Visusverlauf untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Effekt  $F(9,624)=0,978$ ,  $p=0,463$ . Trotz fehlender signifikanter Ergebnisse zeigt der CCB-Applikator, der circa 5mm größer ist als der CCA-Applikator, in Bezug auf die Mittelwerte grafisch insbesondere nach 1-3 Monaten einen etwas schlechteren Visusverlauf als der CCA-Applikator.

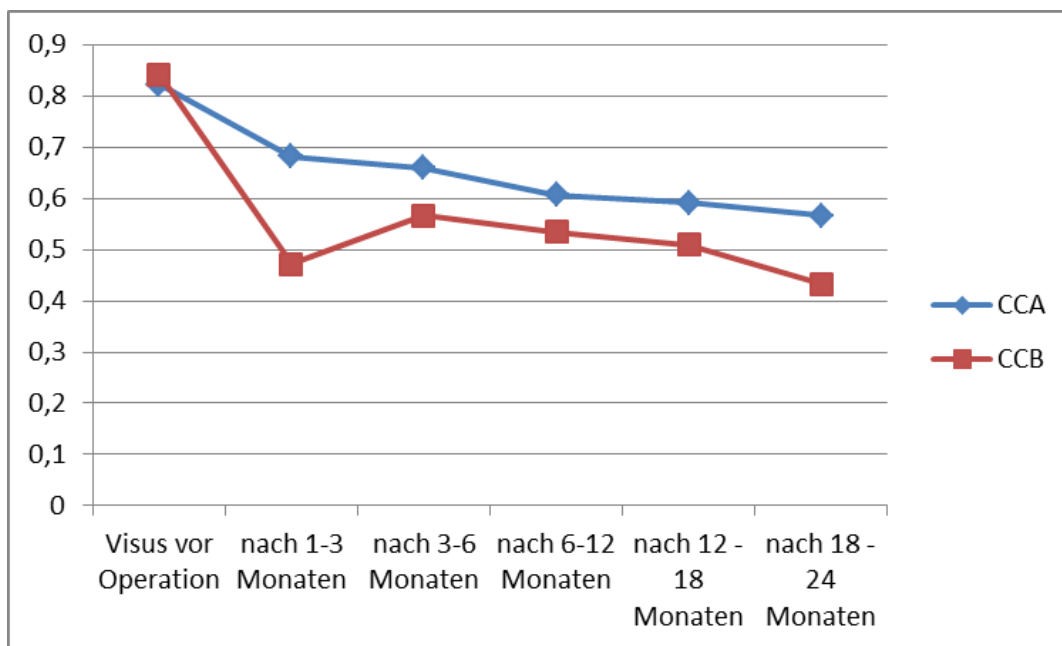


Abbildung 33: Visusverlauf in Abhängigkeit vom Applikatorotyp

##### *Applikationsdauer*

Bei der Untersuchung bezüglich der Applikationsdauer konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Visusverlauf zwischen einer Applikations-Dauer von  $\leq 150h$  und  $>150h$  gesehen werden  $F(3,248)=1,199$ ,  $p=0,313$ .

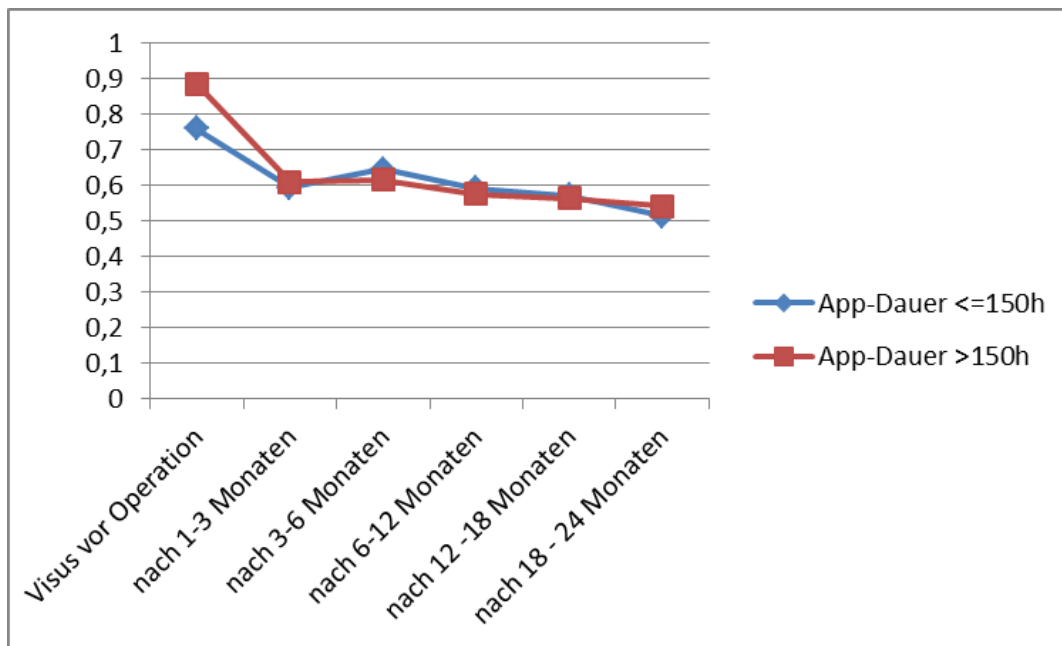


Abbildung 34: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Applikationsdauer

### Gesamtdosis

Eine weitere Untersuchung wurde bezüglich der Gesamtdosis durchgeführt. Hier zeigte sich, dass die Gesamtdosis keinen signifikanten Effekt auf die Langzeit-Visusentwicklung hat  $F(13,148)=1,398$ ,  $p=0,167$ . Auf die Mittelwerte bezogen lässt sich jedoch ein Unterschied im Visus nach 18-24 Monaten erkennen. Bei ähnlichen Ausgangswerten haben die Patienten, die mit 700gy bestrahlt wurden (0,59), einen höheren Endwert als die Patienten, welche eine Gesamtdosis von 1000gy erhielten (0,39).

## 4. Ergebnisse

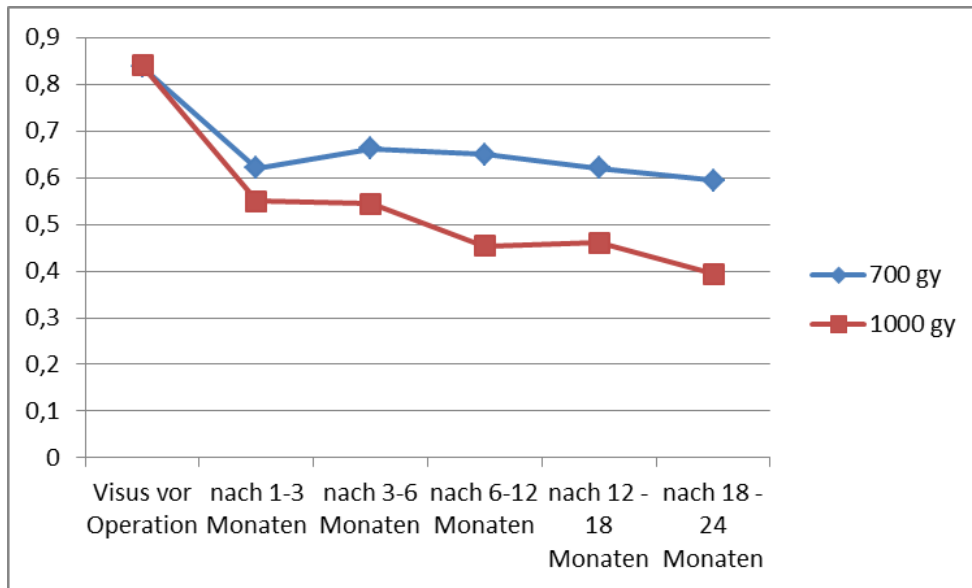


Abbildung 35: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Gesamtdosis

### Stundendosis

Betrachtet man die Varianzanalyse bezüglich der Stundendosis, so hat die Stundendosis keinen signifikanten Effekt auf die Visusentwicklung  $F(3,303)=0,831$ ,  $p=0,488$ . Patienten, welche mit  $<4\text{gy/h}$  bestrahlt wurden, hatten jedoch einen besseren Ausgangs- und Endwert (0,91 und 0,59) im Gegensatz zu Patienten, welche eine höhere Stundendosis erhielten (0,78 und 0,47).

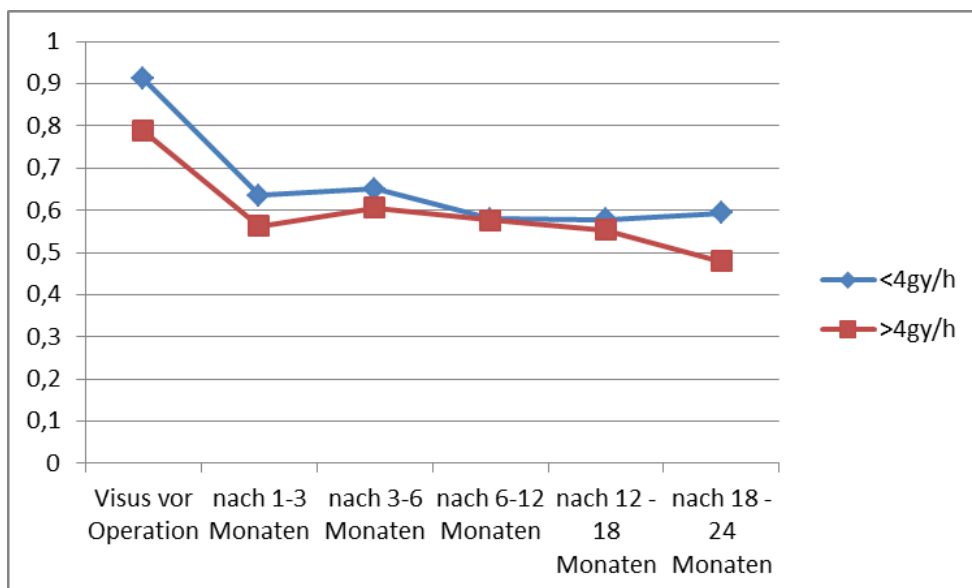


Abbildung 36: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Stundendosis

### Reapplikation

Die Reapplikation des Strahlenträgers zeigte einen signifikanten Effekt auf die Visusentwicklung  $F(3,560)=3,778$ ,  $p=0,008$ . Zudem hatten die Patienten, die eine Reapplikation des Strahlenträgers erhielten, einen gravierend schlechteren Ausgangswert (0,31) als die Patienten ohne Reapplikation (0,83). Hier muss jedoch auf die relativ kleine Fallzahl der Patienten hingewiesen werden ( $n=9$ ), die hinsichtlich der Reapplikation untersucht werden konnten. Da nur zwei Gruppen miteinander verglichen wurde, konnte kein Post-hoc-Test durchgeführt werden.

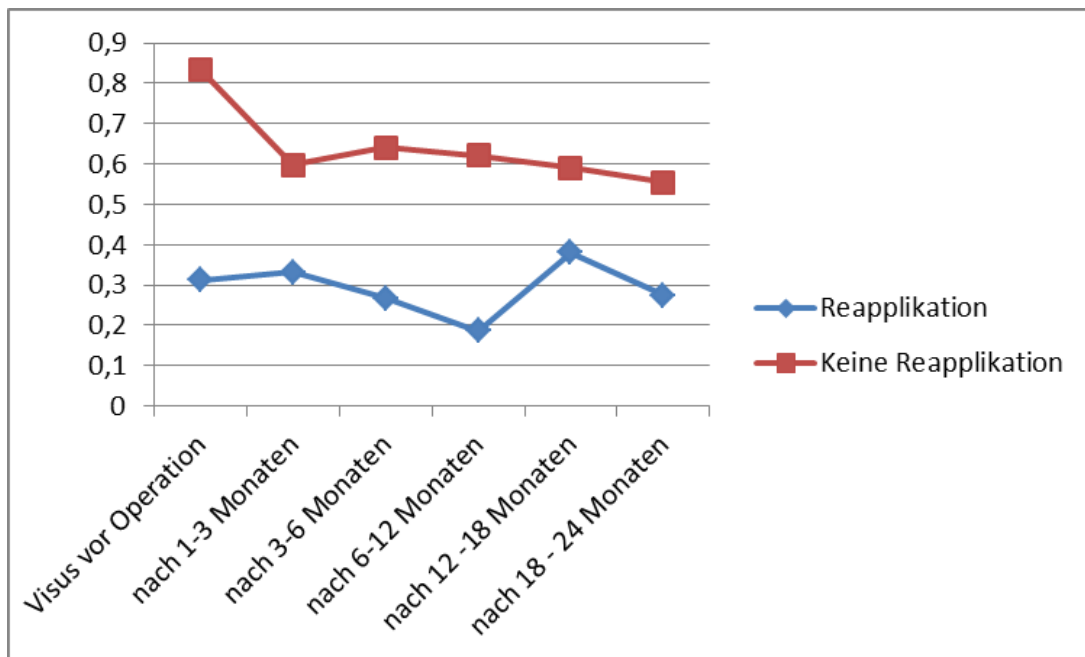


Abbildung 37: Visusverlauf in Abhängigkeit von Reapplikation

### TTT

Zur weiteren Untersuchung der Therapieeffekte auf den Visusverlauf wurde die TTT als weiterer möglicher Einflussfaktor auf den Visusverlauf ausgewertet. Hier zeigte sich kein signifikanter Effekt auf den Verlauf der Sehschärfe  $F(3,309)=1,229$ ,  $p=0,301$ .

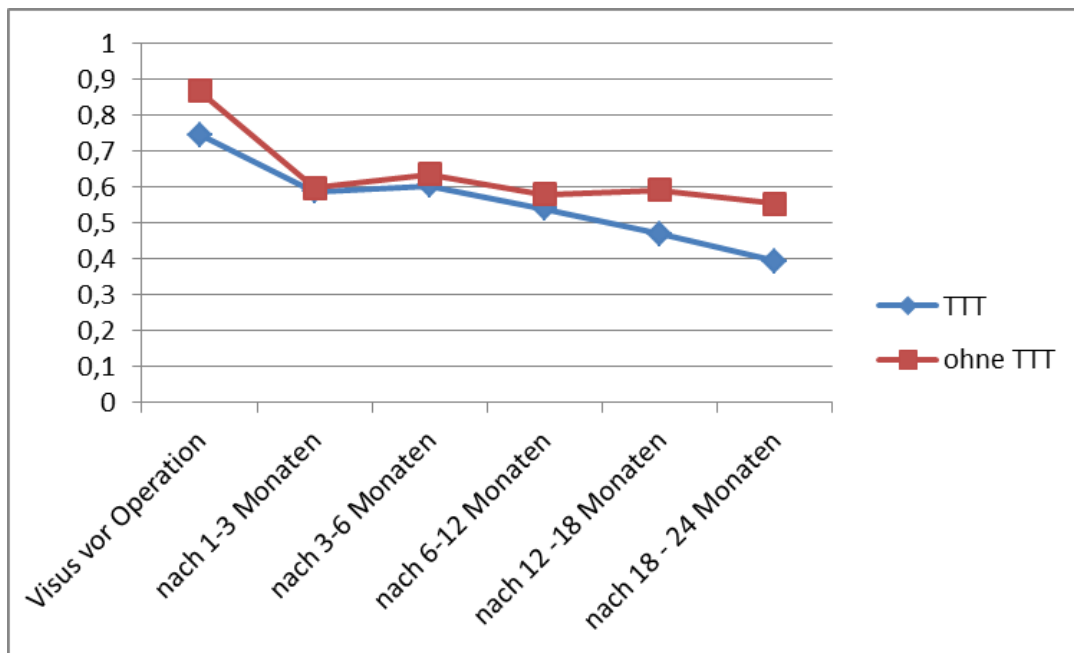


Abbildung 38: Visusverlauf in Abhängigkeit von TTT

### *Makulaödem*

Bezüglich der Komplikationen hatte das Makulaödem als einzige Nebenwirkung der Strahlentherapie einen signifikanten Einfluss auf den Visusverlauf  $F(3,569)=3,580$ ,  $p=0,010$ . Patienten mit Macula-Ödem hatten ein schlechteres Visus-Outcome nach 24 Monaten (0,35) als Patienten ohne Entwicklung eines Makulaödems (0,58). Da auch hier nur zwei verschiedene Gruppen verglichen wurden, wurde kein Post-hoc-Test durchgeführt.

#### 4. Ergebnisse

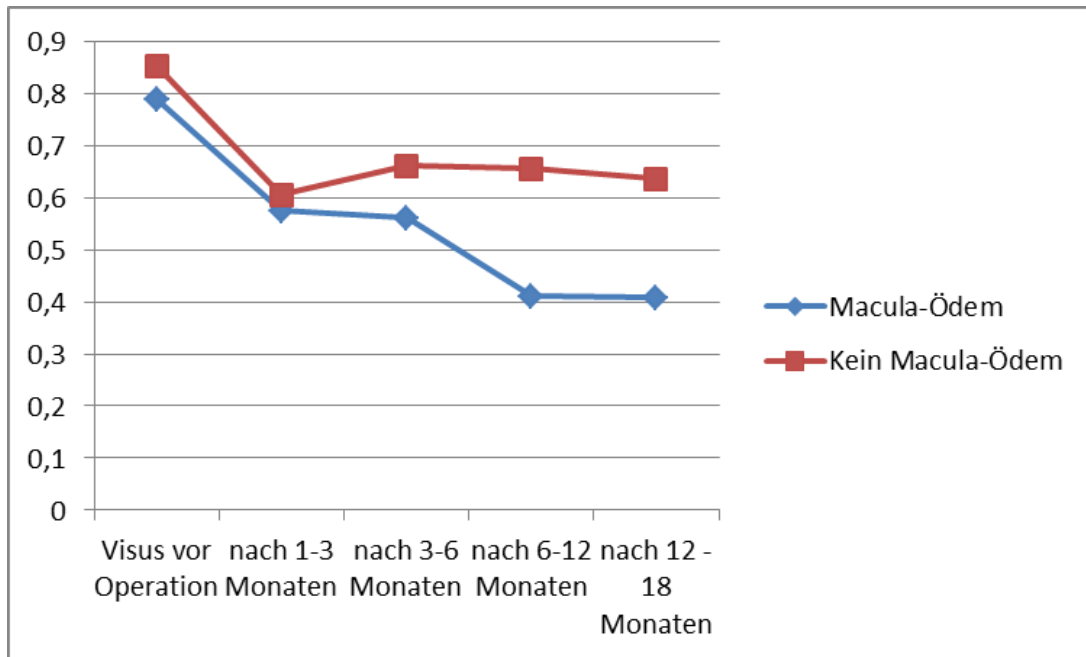


Abbildung 39: Visusverlauf in Abhängigkeit vom Makulaödem

#### Strahlenretinopathie

Die Strahlenretinopathie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Langzeit-Visusentwicklung  $F(3,442)=1,577$ ,  $p=0,191$ .

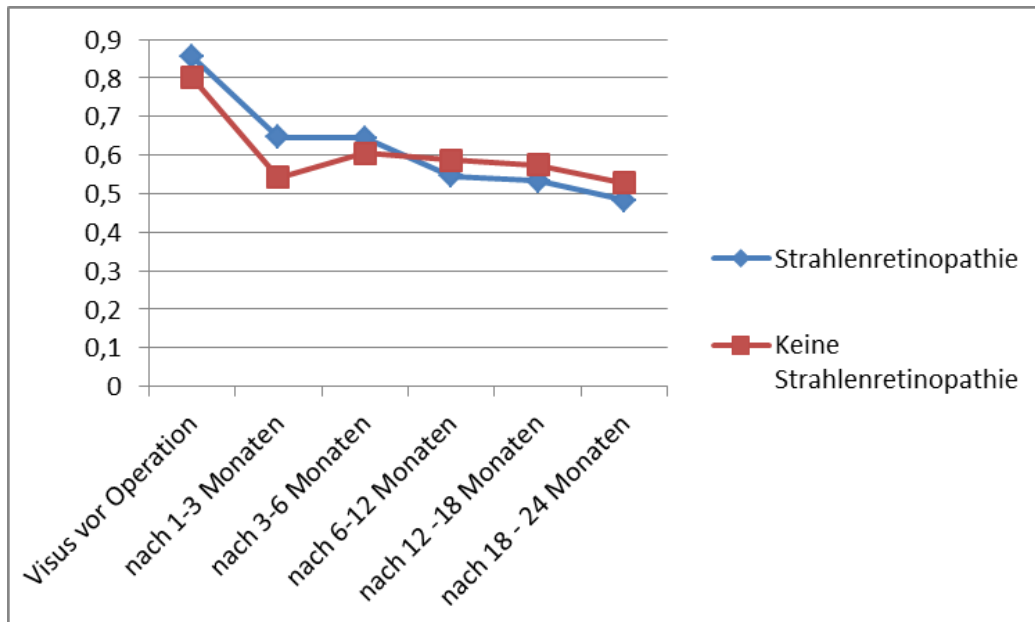


Abbildung 40: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Strahlenretinopathie



##### *Opticus-Atrophie*

Auch die Opticus-Atrophie hatte in der Varianzanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die Visusentwicklung  $F(3,342)=0,268$ ,  $p=0,868$ . Anhand der Mittelwerte lässt sich trotzdem ein schlechteres Visus outcome für Patienten mit Opticus-Atrophie (0,38) im Gegensatz zu Patienten ohne Opticusatrophie (0,51) erkennen.

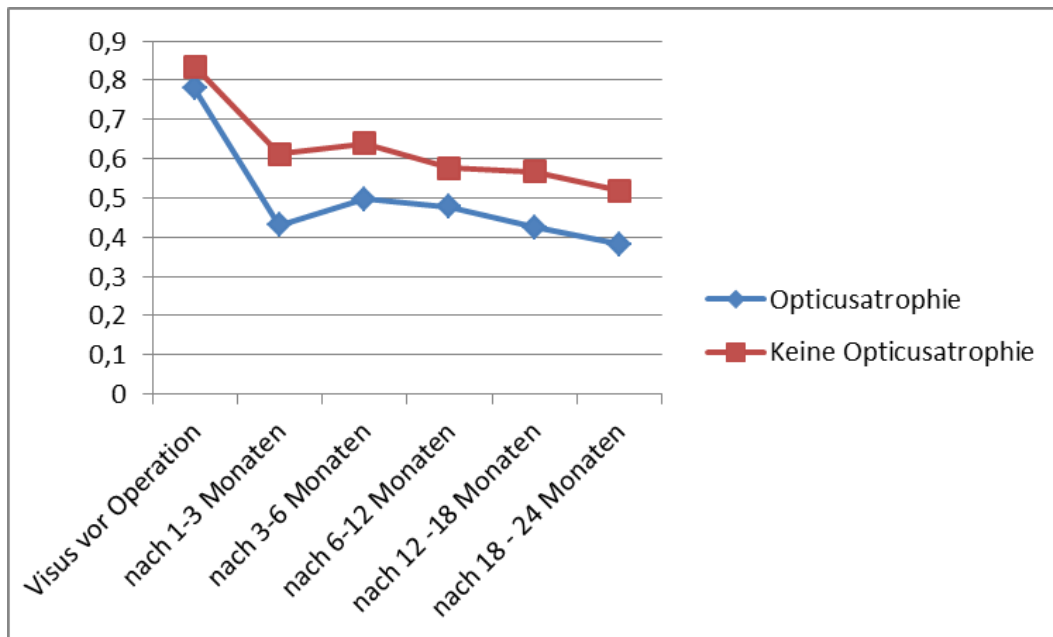


Abbildung 41: Visusverlauf in Abhängigkeit von der Opticusatrophie

## **5. Diskussion**

### **5.1 Patientenpopulation**

Betrachtet man zunächst die relativ homogene Geschlechterverteilung in unserem Patientenkollektiv, so lässt sich feststellen, dass dies auch mit den Beobachtungen von Andreoli et al. übereinstimmt (Andreoli et al. 2015). Vergleicht man den Altersdurchschnitt, so zeigt sich, dass der Altersmedian bei der Studie von Andreoli et al mit 61,4 Jahren 5,3 Jahre niedriger als bei uns liegt. Bei Shields et al. liegt das Durchschnittsalter mit 58 Jahren noch weiter unter dem durchschnittlichen Alter unseres Patientenkollektivs (Shields et al. 2015). Hier wird ebenfalls eine homogene Aufteilung bezüglich der Geschlechter, 51% bei Männern und 49% bei Frauen, beschrieben. So lässt sich sagen, dass wir ein insgesamt älteres Patientenkollektiv beobachtet haben, was jedoch auch auf den Zeitraum der Beobachtungen zurückzuführen sein könnte. Neuere Untersuchungsmethoden und das heutige Wissen hinsichtlich der Entartungstendenz von Aderhautnävi könnten dazu beigetragen haben, dass Aderhautmelanome früher erkannt werden und daher auch der Altersdurchschnitt der Erkrankung sinkt.

### **5.2 Lokalisation und Tumoreigenschaften**

Unsere Beobachtung einer homogenen Aufteilung der betroffenen Seite (links 51,3%, rechts 47,4%, keine Angabe 1,3%) findet sich auch in den Beobachtungen der COMS-Studie wieder (COMS report No. 9 1998). Hier befindet sich der Tumor in 50,3% der Fälle auf der rechten Seite, in 49,7% auf der linken.

Die Pigmentierung wird von Shields et al. in 55% der Fälle als melanotisch, in 15% der Fällen als amelanotisch und in 30% der Fälle als gemischt-pigmentiert beschrieben (Shields et al. 2012b). In unserer Untersuchung zeigten sich mit 80,5% mehr melanotisch Tumore, 13,2% wurden als amelanotisch beschrieben. Diese Abweichung könnte jedoch darauf zurückzuführen sein, dass in unserem Patientenkollektiv kein Patient als gemischt-pigmentiert eingeordnet wurde,

sodass einige der primär melanotisch zugeordneten Tumore gegebenenfalls auch gemischt sein könnten.

Betrachtet man die Binnenreflektivität, so zeigt sich in der COMS-Studie eine etwas andere Aufteilung (COMS report No. 9 1998). Hier werden 43% als Tumore mit niedriger Binnenreflektivität, 35% mit niedriger-mittlerer Binnenreflektivität, 11% im mittleren Bereich, 3% im mittleren-hohen Bereich und nur < 1% im Bereich mit hoher Binnenreflektivität beschrieben. Im Vergleich dazu sind bei uns die meisten Fälle eher im Bereich der mittleren Binnenreflektivität (57,8%) zu finden. Im Bereich der niedrigen Binnenreflektivität sind etwas weniger Patienten (28,9%) und im hohen Bereich 13,3% der Patienten einzuordnen. Dies könnte dem Umstand geschuldet sein, dass in unserer Studie die Binnenreflektivität nur in drei Kategorien eingeteilt wurde: niedrig, mittel und hoch. Es hat keine weitere Spezifizierung in Richtung niedrig-mittel gegeben, was die Diskrepanz hier erklären könnte.

Orange Pigment wurde in einer Studie von Garcia-Arumi et al. bei 82% der untersuchten Patienten gefunden (García-Arumí et al. 2012). Auch Shields et al. sprechen von einem 90%igen Auftreten von Orange Pigment in einer Studie mit 107 Patienten (Shields et al. 1976). In unserem Patientenkollektiv wurde bei vergleichsweise weniger Patienten Orange Pigment entdeckt (15,8%). Dies kann jedoch auf einer fehlenden Dokumentation beruhen, bei den meisten Patienten war diese Eigenschaft nicht explizit in den Akten vermerkt und hätte daher von uns als „fehlende Angabe“ interpretiert werden müssen. Insbesondere auch, weil diese Eigenschaft eine der zentralen Merkmale des Aderhautmelanoms darstellt, muss davon ausgegangen werden, dass tatsächlich weit mehr Tumoren in unserem Patientenkollektiv Orange Pigment aufweisen.

Das Auftreten von Drusen in 28% der Fälle in unserer Studie deckt sich mit den Beobachtungen von Mashayekhi et al. (Mashayekhi et al. 2015). Hier wurden bei 28% von 391 Patienten Drusen gefunden.

### 5.3 Ausdehnung und Tumorstadien

Die mittlere Prominenz vor Operation war in unserem Patientenkollektiv mit 4,88mm geringer als in der COMS-Studie, in der eine mittlere Prominenz von 9,5mm angegeben wird. Der größte Durchmesser vor der Operation ist mit 10,35mm ebenfalls kleiner als in der COMS-Studie, bei der im Mittel 17,2mm angegeben werden (COMS report No. 9 1998).

Diese Größendifferenz spiegelt sich auch bei den Tumorstadien wieder: Die Tumorstadien in einer Studie von Shields et al. zeigten, dass 46% dem Stadium T1, 27% dem Stadium T2, 21% dem Stadium T3 und 6% dem Stadium T4 zugeordnet wurden. (Shields et al. 2012a). In unseren Untersuchungen konnten 41% dem Stadium T1, 54% dem Stadium T2 und mit 4,9% wesentlich weniger Patienten dem Stadium T3 zugeordnet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in unserem Patientenkollektiv insgesamt kleinere Tumore beobachtet wurden.

### 5.4 Begleiterkrankungen

Bei den untersuchten Begleiterkrankungen stimmt insbesondere die Häufung von arteriellem Hypertonus (48,3%) und Diabetes mellitus (18,6%) in unserem Patientenkollektiv mit den Ergebnissen der COMS-Studie überein. Hier wurden bei 40% der Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden, bei 14% wurden außerdem endokrine Begleiterkrankungen festgestellt (COMS report No. 9 1998). Leider wurden die endokrinen Erkrankungen in dieser Studie nicht spezifiziert, sodass das bei uns recht häufige Auftreten von zusätzlichen Schilddrüsenerkrankungen (10,4%) nicht weiter verglichen werden konnte. Eine Untersuchung anhand eines Maus-Modells von Fabian et al. legt jedoch einen möglichen Zusammenhang zwischen Schilddrüsen-Hormon-Level und dem Wachstum von Aderhautmelanomen nahe (Fabian et al. 2015), sodass zukünftige Untersuchungen in Hinblick auf Schilddrüsenerkrankungen und Schilddrüsenhormonwerte als vielversprechend zu werten wären.

Eine Studie von Mashayekhi et al., bei der bei 12% der 391 Patienten ein zusätzlicher Diabetes mellitus gefunden werden konnte (Mashayekhi et al. 2015), unterstützt unserer Beobachtungen bezüglich aufgetretener Diabetes-Erkrankungen. Das in unseren Untersuchungen vermehrte Auftreten von Nierenzysten (10,4%) sowie Leberzysten (3,5%) fand keine weitere Erwähnung in der Literatur. Dies könnte zwar einerseits auf das vermehrte spontane Auftreten dieser zystischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, ohne expliziten Krankheitswert, zurück zu führen sein, andererseits könnte dies auch ein Ansatz für weitere Forschung in Hinblick auf die Ätiologie der Erkrankung darstellen.

Bezüglich der sekundären Krebserkrankungen wurden in der COMS-Studie vor allem Prostata-Karzinome (23%), Brustkrebserkrankungen (17%), Lungenkrebs (12%), Urogenitalkarzinome (10%) und gastrointestinale Tumore (9%) genannt (Diener-West et al. 2005). Dies deckt sich nicht vollständig mit unseren Beobachtungen. Obwohl auch Urogenital-Karzinome häufiger vorkamen (7,9%), waren in unserem Patientenkollektiv am häufigsten Hirntumore zusätzlich vorhanden (8,3%). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass Aderhautmelanome gehäuft bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 auftreten können (Bacin et al. 1993), eine Erkrankung, die auch mit Hirntumoren assoziiert ist. Mammakarzinome und das maligne Melanom machten bei uns nur je 4,6% der Zweit-Tumore aus. Bronchialkarzinome (3,3%) und Prostatakarzinome (2,8%) fanden sich eher selten.

### **5.5 Komplikationen**

Eine Studie von Browne et al. (Browne et al. 2015) beschreibt hinsichtlich der Komplikationen ein Auftreten von Katarakten bei 33% der Patienten nach 5 Jahren postoperativ. Die Strahlenretinopathie wird bei 20% der Patienten beschrieben und die Opticus-Neuropathie bei 6,7% der Fälle. Im Vergleich dazu wurde in unserem Patientenkollektiv mit 62,3% der Fälle mehr Katarakten festgestellt. Jedoch handelte es sich bei uns nicht immer um neuauftretene Katarakt-Erkrankungen, was die höhere Zahl erklären könnte. Die Strahlenretinopathie wurde in unserem Patientenkollektiv mit 36,8% der Fälle häufiger festgestellt. Eine

Opticusneuropathie zeigte sich im Vergleich bei weniger Patienten, nur bei 2% in unserem untersuchten Patientenkollektiv. In einer anderen Studie von Shah et al. wurde in 40% der Fälle nach 2 Jahren ein Makulaödem festgestellt (Shah SU et al. 2014). Bei uns fanden sich mit 29,6% insgesamt weniger Fälle von Makulaödemen.

## 5.6 Outcome

In der COMS-Studie zeigte sich bei 10,3% der Patienten ein Lokalrezidiv, in 12,5% der Fälle wurde eine Enukleation vorgenommen (Jampol et al. 2002). Berry et al. beschreiben in ihrer Studie mit 82 Patienten 11% aufgetretene Metastasen (Berry et al. 2013). Unsere Beobachtungen bestätigen dies. In unserem Patientenkollektiv kamen bei 13,1% der Patienten Metastasen vor, 9,3% der Patienten erhielten eine Enukleation. Mit 34,2% der Patienten zeigte sich in unserer Studie eine höhere Rate an Lokalrezidiven, wobei diese Zahl als kritisch zu werten ist, da dieser Ausdruck teilweise in den Akten keine explizite Erwähnung fand und somit eine genaue Zuordnung der Lokalrezidive nicht einwandfrei möglich war.

## 5.7 Visusverlauf

### 5.7.1 Visus präoperativ

In der COMS-Studie lag der Visus vor Beginn der Therapie in 70% der Fälle  $\geq 0,5$  (Melia et al. 2001). Bei Mashayekhi et al. hatte in einer Studie mit 391 Patienten ein Anteil von 73% der Patienten präoperativ einen Visus im Bereich von  $\geq 0,5$  (Mashayekhi et al. 2015). Bei uns waren es im Vergleich nur 48,8%. Es lässt sich ableiten, dass die Startvoraussetzungen bezogen auf den Visus bei den Patienten unserer Arbeit insgesamt schlechter waren, als in den vergleichenden Studien.

	<b>&gt; 0,5</b>	<b>≤ 0,5</b>
<b>Melia et al.</b>	70%	30%
<b>Mashayekhi et al.</b>	73%	27%
<b>Unsere Patienten</b>	48,8%	51,2%

*Tabelle 11: Vergleich des präoperativen Visusbefundes*

### 5.7.2 Visus im Verlauf

Eine Studie von Shah et al. (Shah et al. 2014) zeigte nach 2 Jahren bei 28% der Patienten eine Sehschwäche von 0,1 oder schlechter. Bei unserem Patientenkollektiv war dies bei vergleichsweise weniger Patienten der Fall, hier hatten nach 2 Jahren 25,3% eine Sehschärfe von 0,1 oder schlechter. In einer anderen Studie von Shields et al. mit insgesamt 1106 Patienten wird berichtet, dass der Visus bei mittlerer Melanomgröße nach 5 Jahren bei 30% der Patienten bei 0,1 oder schlechter lag, nach 10 Jahren bei 68% (Shields et al. 2000). In unserem Patientenkollektiv hatten im Vergleich dazu 37,5% der Patienten nach 5 Jahren einen Visus von 0,1 oder schlechter, nach 10 Jahren war bei 50% der Patienten der Visus schlechter als 0,1. So kann man sagen, dass bei unserem Patientenkollektiv, trotz schlechterer Startbedingungen, vor allem im Langzeitverlauf ein akzeptabler Visuserhalt erreicht werden konnte.

	<b>2 Jahre post-OP</b>	<b>5 Jahre post-OP</b>	<b>10 Jahre post-OP</b>
Unsere Studie	25,3%	37,5%	50%
Weitere Studien	28% (Shah et al.)	30% (Shields et al.)	68% (Shields et al.)

*Tabelle 12: Vergleich prozentualer Anteil von Visus  $\leq 0,1$  anhand verschiedener Studien*

### 5.8 Einfluss der Therapie

#### *Jod-Applikatoren*

Bei Studien, die den Langzeitverlauf nach Therapie mit Iod-Applikatoren untersuchen, ist zunächst die „Collaborative Ocular Melanoma Study“ zu nennen. In dieser Studie wird eine Gesamtdosis von 85gy bei einer Stundendosis zwischen 0,42-1,05 gy/h für eine ausreichende Tumorkontrolle bei niedrigem Nebenwirkungsprofil empfohlen. Eine überprüfende Studie von Vonk et al. (Vonk et al. 2015) bestätigt diese Erkenntnisse. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen Strahlendosis und Visuserhalt für Tumore unter 5mm Größe gefunden. Bei einer Stundendosis von 50cGy/h konnte nach 5 Jahren eine ausreichende

Tumorkontrolle von 95,3% mit einem konstanten Visuserhalt bei 77,7% der Patienten erzielt werden.

Eine Studie von Perez et. al., in der das Visus-Outcome von 190 Patienten nach einer Brachytherapie mit I-125-Applikationen untersucht wurde, zeigte keinen Zusammenhang zwischen Strahlendosis und lokaler Tumorkontrolle oder Fernmetastasierung. Es konnte jedoch eine Verbindung zwischen Strahlendosis, lokalen Nebenwirkungen und Visus-Verlust gefunden werden (Perez et al. 2014). Perez et al. leiteten davon ab, dass eine Strahlen-Apex-Dosis von  $< 85$  Gray bei I-125-Applikationen zu weniger Komplikationen bei gleichzeitig guter Tumorkontrolle führt. In dieser Studie wurde ebenfalls beobachtet, dass die Patienten, welche die höchste Strahlendosis erhielten, eine höhere Gesamt-Mortalität hatten.

Jones et al. bestätigen den negativen Effekt von einer hohen Strahlendosis auf den Visus im Langzeitvergleich (Jones et al. 2002). In ihrer Studie wird insbesondere hervorgehoben, dass eine hohe Strahlenbelastung in der Nähe der Macula zu einer signifikanten Visusverschlechterung führt. Dies fand sich auch indirekt in unserer Studie wieder. Bei uns hatte insbesondere das Makulaödem, welches eine lokale Strahlenfolge darstellt, einen signifikanten Einfluss auf die Visusentwicklung. Dies würde insbesondere in Bezug auf die Strahlendosis im Bereich der Macula die Favorisierung von einer geringeren Strahlenstärke nahelegen.

### *Ruthenium-Applikatoren*

Wenn man die aktuellen Studien zu Therapie und Dosisanpassung bei der Brachytherapie von Aderhautmelanomen mit Ruthenium-Applikatoren verfolgt, dann erhält man verschiedene Ergebnisse. Insgesamt wird eine Gesamt-Strahlendosis von 100Gy an der Tumorspitze bevorzugt. Die Datenlage darüber, wie viel Gray pro Stunde appliziert werden sollten, ist nicht ganz eindeutig. Es gibt Studien, welche Hinweise darauf geben, dass man mit einer Applikation von  $> 4,0$  Gy/h eine bessere lokale Tumorkontrolle erzielen kann. Hier werden ab dieser Strahlendosis weniger Metastasen und weniger Lokalrezidive festgestellt



(Mossbock et al. 2007). Im Gegensatz dazu gibt es jedoch ebenfalls Studien, welche keine Korrelation zwischen Tumorrezidiv und der Strahlendosis erkennen lassen (Papageorgiou et al. 2011).

Auch in einer breit angelegten Studie von Damato et al. mit 458 Patienten konnte kein Zusammenhang zwischen Strahlendosis und lokaler Tumorkontrolle gefunden werden (Damato et al. 2005). Fili et al. führten Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Strahlendosis und sekundärer Eukleation durch, auch hier kam zu keinem signifikanten Ergebnis (Fili et al. 2014). Diese Beobachtungen decken sich insgesamt mit den Ergebnissen unserer Studie. Es konnte zwar prozentual ein geringerer Anteil von Rezidiven, Eukleationen und Reapplikationen bei einer Strahlendosis von  $> 4\text{gy/h}$  gezeigt werden, es zeigte sich in der statistischen Analyse jedoch keine Signifikanz.

### **5.9 Weitere Einflussfaktoren**

Die Varianzanalyse mit mehreren Messzeitpunkten konnte nur für die Faktoren „Makulaödem“ und „Reapplikation“ einen signifikanten Einfluss auf den Visusverlauf aufzeigen. Da sich die Macula im zentralen Bereich der Netzhaut befindet, ist der Einfluss auf die Visusentwicklung durch die Nähe zum Nervus opticus zu erklären. Zukünftige Untersuchungen könnten sich daher insbesondere mit Möglichkeiten beschäftigen, während der Bestrahlung die Macula noch mehr zu schützen. Interessant wäre hier der Vergleich zwischen der transpupillären Thermotherapie und der Brachytherapie in Bezug auf die Entwicklung eines Maculaödems sowie anderen lokalen Komplikationen.

Eine Studie von Sagoo et al. konnte beispielsweise einen protektiven Effekt von der TTT auf die Entwicklung eines neovaskulären Glaukoms und die Rate an Sekundäreukleationen beobachten (Sagoo et al. 2014). Eine Studie von Shields et al. mit 270 Patienten konnte bei zusätzlichem Einsatz der TTT eine bis zu 98%ige lokale Tumorkontrolle (Shields et al. 2002) zeigen.

Weitere klinischen Untersuchungen zu Kombinationstherapien, wie beispielsweise der zusätzlichen Applikation von Triamcinolon, Anti-VEGF, der Photokoagulation

oder der Vitrektomie mit Silikon-Öl-Einsatz (McCannel et al. 2014), konnten ebenfalls Erfolge zur Reduktion der Strahlenschäden und zum langfristigen Erhalt des Visus zeigen. Auch die Untersuchung dieser Möglichkeiten könnte ein vielversprechendes Ziel weiterer Forschungen sein.

Dass die Reapplikation einen signifikanten Einfluss auf den Visusverlauf der Patienten hat, ist nachvollziehbar. So ist das betroffene Auge bei einer erneuten Applikation des Strahlenträgers einer oft doppelt so hohen Strahlenbelastung ausgesetzt wie bei einmaliger Applikation. Trotzdem ist bei mangelhaftem Ansprechen des Tumors auf die Therapie eine Reapplikation oft unausweichlich. So sollte jedoch immer eine sorgfältige Abwägung der Komplikationen gegenüber der Notwendigkeit einer erneuten Bestrahlung erfolgen.

### **5.9 Fazit und Aussicht**

Insgesamt konnte in dieser Arbeit eine gute Einschätzung von Visusverlauf und Einflussfaktoren gewährleistet werden, eine relativ große Zahl von Patienten wurde über einen langen Zeitraum hinweg beobachtet. Mögliche Komplikationen konnten in ihrer Häufigkeit eingeschätzt werden und so war es möglich, die Brachytherapie mit ihren Vor- und Nachteilen abzubilden. Durch die eingesetzten Varianzanalysen zu mehreren Messzeitpunkten konnte die Signifikanz von Mittelwertsdifferenzen getestet und zusätzlich Interaktionseffekte aufgedeckt werden. Leider konnten hierbei nur Visusverläufe berücksichtigt werden, die eine komplette Visuserfassung über alle Messzeitpunkte hatten. Dies minimierte die Zahl der Patienten, die in die Analyse mit einbezogen werden konnten, deutlich. Bei vielen Patienten war seit der Operation noch nicht genug Zeit vergangen, um nach mehr als 5 Jahren Daten zu erheben. Zudem kamen die von uns beobachteten Patienten aus vielen verschiedenen Orten Deutschlands und führten weitere Folgeuntersuchungen teilweise durch ihre lokalen Augenärzte fort. Die an die Haus- und Augenärzte versendeten Fragebögen hatten eine Rücksendequote von nur 52%. Somit fehlte bei einer großen Anzahl an Patienten die Statistik der Folgeuntersuchungen. Da bei der Studie die Einteilung in viele

verschiedene Gruppen erfolgt ist, wurden die Gruppen also im Verlauf der Nachbeobachtungszeit zu klein.

Eine weitere Schwäche unserer retrospektiven Auswertung ist sicherlich die fehlende Information bezüglich des Überlebens und der Zeitpunkte eingetretener Komplikationen, sodass keine Kaplan-Meier-Kurve angefertigt werden konnte. Zudem war aufgrund der Studienlage und der retrospektiven Auswertung eine Randomisierung der Studienteilnehmer nicht möglich. Für zukünftige Studien wäre es daher empfehlenswert, eine randomisierte Fall-Kontroll-Studie durchzuführen, um Unterschiede besser deutlich zu machen. Wünschenswert wäre ebenfalls ein gleicher Startpunkt der Therapie, damit auch Ergebnisse nach 15 Jahren innerhalb von großen Gruppen untersucht werden können und somit eine Validität sichergestellt wird. Dies war im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit nicht möglich.

Die hohe Zahl der Rezidive, welche in unserer Studie festgestellt wurde, wirft mehrere mögliche Theorien auf. Einerseits konnte in einigen Studien festgestellt werden, dass auch Blutungen im Tumorgewebe in der Sonografie fälschlicherweise als Tumorprogression gewertet werden können (Seregard et al.). Dies könnte auch in unserer Studie eine Rolle gespielt haben, da die Darstellung der Tumorgöße oftmals inkonsistent war. Andererseits erfolgte in der Augenklinik vor allem zu Beginn der Brachytherapie die Berechnung der Strahlendosis ohne die Bezugnahme auf die Prominenz mit Sklera, was mehrfache Reapplikationen nötig machte. Da von uns die Reapplikation auch als Rezidiv gewertet wurde, könnte auch dies ein Grund für die vergleichsweise recht hohen Zahlen sein.

Für zukünftige Untersuchungen würde ich insbesondere neue Entwicklungen in der Therapie des Aderhautmelanoms mit der Brachytherapie vergleichend überprüfen. So stellt die transpupilläre Thermotherapie ein Verfahren dar, welches gegebenenfalls nebenwirkungsärmer ist und für Tumoren bis 3,0mm Tumorprominenz eine ausreichend sichere Tumorkontrolle erbringen könnte.

Eine Kombination mehrerer Therapien und auch die alleinige transpupilläre Thermotherapie wird zurzeit am Uniklinikum Hamburg-Eppendorf angewendet und könnte einer alleinigen Brachytherapie bezügliches Visuserhaltes voraus sein.

Daher sehe ich hier die Möglichkeit eines Vergleichs beider Therapien sowie der Therapiekombination als sinnvoll an und würde hier weitere Ansatzpunkte für statistische Untersuchungen sehen.

## 6. Zusammenfassung

Der Wert der hier vorgelegten Arbeit für die medizinische Forschung besteht darin, dass eine sehr ausführliche Zusammentragung von Tumoreigenschaften, Nebenerkrankungen, Therapie und ein Verlauf von Visus, Größe und Tumorprominenz über einen langen Zeitraum hergestellt werden konnte. So wurde eine Tumordatenbank erstellt, an die auch in Zukunft angeknüpft werden kann und die weitere Arbeiten und Beobachtungen über noch längere Zeiträume stützen kann. Wir konnten eine große Menge an archivierten Daten digital aufbereiten und für weiterführende Fragestellungen bereits in ein Statistikprogramm einarbeiten, um eine zukünftige Auswertung zu vereinfachen. Weiter konnten mögliche Therapiemodifikationen zugunsten eines besseren Visusverlaufs überprüft und Einflussfaktoren auf die Sehschärfe ausgewertet werden.

Allgemein lässt sich aus unseren Beobachten schließen, dass die Brachytherapie beim malignen Melanom der Aderhaut eine solide Therapie darstellt, welche unabhängig von der Strahlendosis eine ausreichende Tumorkontrolle bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungsprofil zeigt. Die an der Augenklinik in Hamburg-Eppendorf durchgeführte Brachytherapie zeigt im Vergleich zu internationalen Studien eine gute Rate an Tumorkontrolle bei relativ niedrigem Nebenwirkungsprofil. Besonders positiv ist hier der vergleichsweise bessere Visuserhalt im Vergleich mit anderen Studien zu werten. Unsere Beobachtungen zeigen insbesondere, dass in den meisten Fällen eine Enukleation vermieden werden kann. Die Patienten erhalten somit die Möglichkeit ihre Sehfähigkeit zu behalten, was für die meisten Betroffenen neben der Tumorkontrolle wohl das wichtigste Kriterium darstellt. Es muss dennoch gesagt werden, dass Komplikationen im Zusammenhang mit einer Brachytherapie des Auges nicht selten sind und auch aufgrund des hohen Alters der Patienten durchaus Beachtung finden sollten. Hier sind vor allem von unserer Studie ausgehend die Strahlenretinopathie, das Makulaödem und Glaskörperblutungen zu nennen. Dennoch zeigte sich auch, dass bei unserer Untersuchung nur 38,2% der Patienten überhaupt Komplikationen hatten. Die Reduktion dieser Nebenwirkungen könnte möglicher Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

---

Hier wäre besonders der Vergleich mit der transpupillären Thermotherapie und anderen lokalen Maßnahmen als relevant zu werten.

Obwohl in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung im Langzeitverlauf ein reduziertes Patientenkollektiv zu bemängeln ist, konnte in dieser Arbeit dennoch aufgezeigt werden, dass die Variation der Strahlendosis nur wenig Einfluss auf die Rezidiv- und Komplikationsrate hat. Das konnte sich im Vergleich mit der aktuellen Datenlage und Studien bestätigen. Die Erkenntnisse unserer Untersuchung zeigen, dass eine eventuelle Dosisvariation keinen negativen Effekt für die Patienten hat und dass die von uns durchgeführte Therapie bisher folgerichtig war.

## 7. Literaturverzeichnis

Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1 (1990). In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 108 (9), S. 1268–1273.

Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (1997). In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 115 (12), S. 1537–1544.

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 (1998). In: *American journal of ophthalmology* 125 (6), S. 767–778.

The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10 (1998). In: *American journal of ophthalmology* 125 (6), S. 779–796.

The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28 (2006). In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 124 (12), S. 1684–1693.

Abildgaard, Søren K O; Vorum, Henrik (2013): Proteomics of Uveal Melanoma: A Minireview. In: *J Oncol* 2013, S. 820953. DOI: 10.1155/2013/820953.

Albert, Daniel M.; Miller, Joan W. (2008): Albert & Jakobiec's Principles and practice of ophthalmology. In: *Albert & Jakobiec's Principles and practice of ophthalmology*, S.5046-5050.

Andreoli, Michael T.; Mieler, William F.; Leiderman, Yannek I. (2015): Epidemiological trends in uveal melanoma. In: *The British journal of ophthalmology*. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306810.

Astrahan, Melvin A. (2003): A patch source model for treatment planning of ruthenium ophthalmic applicators. In: *Medical physics* 30 (6), S. 1219–1228.

Bacin, F.; Kemeny, J. L.; D'Hermies, F.; Rozan, R.; Decroix, P.; Dalens, H.; Kalifa, C. (1993): Mélanome malin de la choroïde associé à une neurofibromatose. In: *Journal français d'ophtalmologie* 16 (3), S. 184–190.

Bechrakis, N. E.; Petousis, V.; Krause, L.; Wachtlin, J.; Willerding, G.; Foerster, M. H. (2009): Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten beim Aderhautmelanom. In: *Klin Monbl Augenheilkd* 226 (11), S. 921–926. DOI: 10.1055/s-0028-1109458.

Berry, Jesse L.; Dandapani, Savita V.; Stevanovic, Marta; Lee, Thomas C.; Astrahan, Melvin; Murphree, A. Linn; Kim, Jonathan W. (2013): Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics: a 20-year review. In: *JAMA ophthalmology* 131 (11), S. 1435–1442. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4422.

Browne, Andrew W.; Dandapani, Savita V.; Jennelle, Richard; Stevanovic, Marta; Lee, Thomas C.; Murphree, A. Linn et al. (2015): Outcomes of medium choroidal melanomas treated with ruthenium brachytherapy guided by three-dimensional pretreatment modeling. In: *Brachytherapy*. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.04.010.

Damato, Bertil (2000): Ocular tumours. Oxford, Boston: Butterworth-Heinemann.

- Damato, Bertil; Patel, Imran; Campbell, Ian R.; Mayles, Helen M.; Errington, R. Douglas (2005): Local tumor control after <sup>106</sup>Ru brachytherapy of choroidal melanoma. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 63 (2), S. 385–391. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.017.
- Damato, B. (2012): Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. In: *Eye (Lond)* 26 (9), S. 1157–1172. DOI: 10.1038/eye.2012.126.
- Diener-West, Marie; Reynolds, Sandra M.; Agugliaro, Donna J.; Caldwell, Robert; Cumming, Kristi; Earle, John D. et al. (2005): Second primary cancers after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: COMS Report No. 25. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 123 (5), S. 601–604. DOI: 10.1001/archophth.123.5.601.
- Eide, Nils; Walaas, Lisa (2009): Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review. In: *Acta Ophthalmol* 87 (6), S. 588–601. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01637.x.
- Ewens, Kathryn G.; Kanetsky, Peter A.; Richards-Yutz, Jennifer; Al-Dahmash, Saad; De Luca, Maria Carla; Bianciotto, Carlos G. et al. (2013): Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54 (8), S. 5721–5729. DOI: 10.1167/iops.13-12195.
- Ewens, Kathryn G.; Kanetsky, Peter A.; Richards-Yutz, Jennifer; Purrazzella, Juliana; Shields, Carol L.; Ganguly, Tapan; Ganguly, Arupa (2014): Chromosome 3 status combined with BAP1 and EIF1AX mutation profiles are associated with metastasis in uveal melanoma. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 55 (8), S. 5160–5167. DOI: 10.1167/iops.14-14550.
- Fabian, Ido Didi; Rosner, Mordechai; Fabian, Ina; Vishnevskia-Dai, Viktoria; Zloto, Ofira; Shinderman Maman, Elena et al. (2015): Low thyroid hormone levels improve survival in murine model for ocular melanoma. In: *Oncotarget* 6 (13), S. 11038–11046.
- Fili, M.; Lundell, G.; Lundell, M.; Seregard, S. (2014): High dose rate and low dose rate ruthenium brachytherapy for uveal melanoma. No association with ocular outcome. In: *The British journal of ophthalmology* 98 (10), S. 1349–1354. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305055.
- Fuisting, B.; Feucht, M.; Richard, G. (2006): Stand der TTT bei der Therapie der CNV. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 223 (10), S. 802–807. DOI: 10.1055/s-2006-926741.
- García-Arumí, Jose; Amselem, Luis; Gunduz, Kaan; Badal, Jose; Adan, Alfredo; Zapata, Miguel A. et al. (2012): Photodynamic therapy for symptomatic subretinal fluid related to choroidal nevus. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 32 (5), S. 936–941. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318232c366.
- Grehn, Franz (2012): Augenheilkunde. Mit 20 Tabellen. 31., überarb. Aufl. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).
- Hawkins, Barbara S. (2011): Collaborative ocular melanoma study randomized trial of I-125 brachytherapy. In: *Clin Trials* 8 (5), S. 661–673. DOI: 10.1177/1740774511419684.
- Jampol, Lee M.; Moy, Claudia S.; Murray, Timothy G.; Reynolds, Sandra M.; Albert, Daniel M.; Schachat, Andrew P. et al. (2002): The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. In: *Ophthalmology* 109 (12), S. 2197–2206.



- Jones, Robert; Gore, Elizabeth; Mieler, William; Murray, Kevin; Gillin, Michael; Albano, Katherine; Erickson, Beth (2002): Posttreatment visual acuity in patients treated with episcleral plaque therapy for choroidal melanomas: dose and dose rate effects. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 52 (4), S. 989–995.
- Kaliki, Swathi; Shields, Carol L.; Mashayekhi, Arman; Ganesh, Anuradha; Furuta, Minoru; Shields, Jerry A. (2013): Influence of age on prognosis of young patients with uveal melanoma: a matched retrospective cohort study. In: *Eur J Ophthalmol* 23 (2), S. 208–216. DOI: 10.5301/ejo.5000200.
- Kanski, Jack J.; Bowling, Brad (2012): *Klinische Ophthalmologie*. 7., [veränd.] Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Kilic, Emine; van Gils, Walter; Lodder, Elisabeth; Beverloo, H. Berna; van Til, Marjan E; Mooy, Cornelia M. et al. (2006): Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 47 (9), S. 3703–3707. DOI: 10.1167/iovs.06-0101.
- Lommatzsch PK; Vollmar R: A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (ruthenium-106) with preservation of vision. *Klin Monbl Augenheilkd* 1966;148:682-699.
- Lommatzsch PK; Anders, Miloslav (1999): *Ophthalmologische Onkologie*. 39 Tabellen. Hg. v. Peter K. Lommatzsch. Stuttgart: Enke.
- Mashayekhi, Arman; Shields, Carol L.; Rishi, Pukhraj; Atalay, Hatice T.; Pellegrini, Marco; McLaughlin, John P. et al. (2015): Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. In: *Ophthalmology* 122 (3), S. 600–609. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.029.
- McCannel, Tara A.; McCannel, Colin A. (2014): Iodine 125 brachytherapy with vitrectomy and silicone oil in the treatment of uveal melanoma: 1-to-1 matched case-control series. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 89 (2), S. 347–352. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.021.
- McLaughlin, Colleen C.; Wu, Xiao-Cheng; Jemal, Ahmedin; Martin, Howard J.; Roche, Lisa M.; Chen, Vivien W. (2005): Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. In: *Cancer* 103 (5), S. 1000–1007. DOI: 10.1002/cncr.20866.
- Melia, B. M.; Abramson, D. H.; Albert, D. M.; Boldt, H. C.; Earle, J. D.; Hanson, W. F. et al. (2001): Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. In: *Ophthalmology* 108 (2), S. 348–366.
- Melia, Michele; Moy, Claudia S.; Reynolds, Sandra M.; Hayman, James A.; Murray, Timothy G.; Hovland, Kenneth R. et al. (2006): Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No. 3. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 124 (2), S. 226–238. DOI: 10.1001/archophth.124.2.226.
- Mellen, Phoebe L.; Morton, Spenser J.; Shields, Carol L. (2013): American joint committee on cancer staging of uveal melanoma. In: *Oman journal of ophthalmology* 6 (2), S. 116–118. DOI: 10.4103/0974-620X.116652.
- Mossbock G, Rauscher T, Winkler P et al. (2007): Impact of dose rate on clinical course in uveal melanoma after brachytherapy with ruthenium-106. In: *Strahlenther Onkol* (183), S. 571–575.

- Papageorgiou, K. I.; Cohen, V M L; Bunce, C.; Kinsella, M.; Hungerford, J. L. (2011): Predicting local control of choroidal melanomas following  $^{106}\text{Ru}$  plaque brachytherapy. In: *The British journal of ophthalmology* 95 (2), S. 166–170. DOI: 10.1136/bjo.2009.176198.
- Perez, Bradford A.; Mettu, Pradeep; Vajzovic, Lejla; Rivera, Douglas; Alkaissi, Ali; Steffey, Beverly A. et al. (2014): Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: an analysis of dose on disease control and visual outcomes. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 89 (1), S. 127–136. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.026.
- Prescher, G.; Bornfeld, N.; Hirche, H.; Horsthemke, B.; Jöckel, K. H.; Becher, R. (1996): Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. In: *Lancet (London, England)* 347 (9010), S. 1222–1225.
- Sagerman, Robert H.; Alberti, W.; Abramson, David H. (2003): Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. 2nd rev. ed. Berlin, New York: Springer (Medical radiology).
- Sagoo, Mandeep S.; Shields, Carol L.; Emrich, Jacqueline; Mashayekhi, Arman; Komarnicky, Lydia; Shields, Jerry A. (2014): Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. In: *JAMA ophthalmology* 132 (6), S. 697–702. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.111.
- Schneider H, Fischer K, Fietkau R, Guthoff R: Transpupilläre Thermotherapie des malignen Aderhautmelanoms. In: *Klinisches Monatsblatt der Augenheilkunde* 1999 (214), S. 90–95.
- Schwartz, Gary G. (2014): Eye cancer incidence in U.S. states and access to fluoridated water. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 23 (9), S. 1707–1711. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0437.
- Seregard, S.; Lundell, G.; Lax, I.: Tumor cell proliferation after failed ruthenium plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. In: *Acta Ophthalmol* 1997 (75), S. 148–154.
- Shah, Chirag P.; Weis, Ezekiel; Lajous, Martin; Shields, Jerry A.; Shields, Carol L. (2005): Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. In: *Ophthalmology* 112 (9), S. 1599–1607. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.04.020.
- Shah S.U., Shields C.L., Bianciotto C.G., et al. (2014): Intravitreal bevacizumab injection at 4-month intervals for prevention of macular edema following plaque radiotherapy of uveal melanoma. In: *Ophthalmology* (121), S. pp. 269–275.
- Shields, C. L.; Shields, J. A.; Kiratli, H.; Potter, P. de; Cater, J. R. (1995): Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. In: *Ophthalmology* 102 (9), S. 1351–1361.
- Shields, C. L.; Shields, J. A.; Cater, J.; Gündüz, K.; Miyamoto, C.; Micaily, B.; Brady, L. W. (2000): Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 118 (9), S. 1219–1228.
- Shields, Carol L.; Cater, Jacqueline; Shields, Jerry A.; Chao, Aning; Krema, Hatem; Materin, Miguel; Brady, Luther W. (2002): Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 120 (7), S. 933–940.

- Shields, Carol L. (2008): The hunt for the secrets of uveal melanoma. In: *Clinical & experimental ophthalmology* 36 (3), S. 277–280. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01717.x.
- Shields, Carol L.; Kaliki, Swathi; Al-Dahmash, Saad A.; Lally, Sara E.; Shields, Jerry A. (2012a): American Joint Committee on Cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes. In: *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 28 (5), S. 313–323. DOI: 10.1097/IOP.0b013e3182611670.
- Shields, Carol L.; Kaliki, Swathi; Furuta, Minoru; Mashayekhi, Arman; Shields, Jerry A. (2012b): Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 32 (7), S. 1363–1372. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8.
- Shields, Carol L.; Kels, Jane Grant; Shields, Jerry A. (2015): Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. In: *Clinics in dermatology* 33 (2), S. 183–196. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.010.
- Shields, J. A.; Rodrigues, M. M.; Sarin, L. K.; Tasman, W. S.; Annesley, W. H. (1976): Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors. In: *Transactions. Section on Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology* 81 (5), S. 871–881.
- Shields JA; Shields CL (2015): Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. In: *Ophthalmology*, S. pp. 414-28.
- Singh, Arun D.; Topham, Allan (2003): Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. In: *Ophthalmology* 110 (5), S. 956–961. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
- Singh, Arun D.; Kalyani, Partho; Topham, Allan (2005): Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. In: *Ophthalmology* 112 (10), S. 1784–1789. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.06.011.
- Singh, Arun D.; Turell, Mary E.; Topham, Allan K. (2011): Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. In: *Ophthalmology* 118 (9), S. 1881–1885. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind, Ch (2009): TNM. Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York: Wiley.
- Virgili, Gianni; Gatta, Gemma; Ciccolallo, Laura; Capocaccia, Riccardo; Biggeri, Annibale; Crocetti, Emanuele et al. (2007): Incidence of uveal melanoma in Europe. In: *Ophthalmology* 114 (12), S. 2309–2315. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
- Vonk, David Thomas; Kim, Yongbok; Javid, Cameron; Gordon, John D.; Stea, Baldassarre (2015): Prescribing to tumor apex in episcleral plaque iodine-125 brachytherapy for medium-sized choroidal melanoma: A single-institutional retrospective review. In: *Brachytherapy*. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.05.002.
- Weis, Ezekiel; Shah, Chirag P.; Lajous, Martin; Shields, Jerry A.; Shields, Carol L. (2006): The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. In: *Arch. Ophthalmol.* 124 (1), S. 54–60. DOI: 10.1001/archophth.124.1.54.
- Wilkinson, D. A.; Kolar, M.; Fleming, P. A.; Singh, A. D. (2008): Dosimetric comparison of 106Ru and 125I plaques for treatment of shallow (or=5 mm) choroidal melanoma lesions. In: *Br J Radiol* 81 (970), S. 784–789. DOI: 10.1259/bjr/76813976.

## **8. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird mein Lebenslauf in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 9. Danksagung

Zu aller erst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Gisbert Richard für das Überlassen dieses interessanten Promotionsthemas und das entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Auch möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. med. Bettina Fuisting herzlichen Dank für die Unterstützung bei der Bearbeitung dieses Themas aussprechen, insbesondere dafür, dass sie als ständige Ansprechpartnerin für mich da war und mir immer mit Rat zur Seite stand.

Weiter möchte ich mich gerne bei Frau Dr. Sibylle Adam bedanken für die statistische Unterstützung und das Heranführen an die selbstständige statistische Auswertung.

Ein weiterer Dank gilt meiner Freundin und Kommilitonin Juliane Katharina Möhl für die kollegiale Zusammenarbeit an diesem Thema, für die vielen gemeinsamen Stunden im Archiv der Augenklinik und die aufmunternden Worte.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie dafür bedanken, dass sie mir meine Ausbildung ermöglicht haben und mir auch als „Fach-Fremde“ beim Schreiben dieser Arbeit unermüdlich bei Seite standen und mir ihre liebevolle Unterstützung gaben.

Zum Schluss gilt auch ein besonderer Dank Florian, der mir in allen Lebenslagen die Motivation gab, weiterzumachen.

## **10. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....