

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen,  
Ärztlicher Direktor Professor Dr. M. Röcken

Epidemiologie und Verlauf von Patienten  
mit Aderhautmelanom in der  
Universitäts-Hautklinik Tübingen (1976-2014)

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Fischer, Susanne Renate Elisabeth

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. K. Eigentler

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Süsskind

Tag der Disputation: 27.04.2018

# Inhaltsverzeichnis

1	Einführung .....	10
1.1	Epidemiologie und Lokalisation .....	10
1.2	Ätiologie .....	11
1.3	Histologie .....	12
1.4	Prognostische Faktoren .....	12
1.5	Symptome und Diagnose .....	13
1.6	Verlauf der Erkrankung .....	15
1.7	Therapie .....	15
1.7.1	Behandlung des Primärtumors .....	16
1.7.2	Therapie der Metastasen: .....	19
1.8	Ziel der Analyse .....	23
2	Methodik .....	24
2.1	Patienten .....	24
2.2	Datenakquise .....	24
2.3	Studiendesign .....	25
2.4	Datenverarbeitung .....	25
2.5	Statistische Methoden .....	26
3	Auswertung .....	28
3.1	Beschreibung des Kollektivs .....	28
3.2	Metastasierung .....	30
3.3	Überlebenszeiten .....	32
3.3.1	Gesamtüberleben der Kohorte .....	32
3.3.2	Recurrence-free survival aller Patienten .....	33
3.3.3	Recurrence-free survival ausschließlich der Patienten mit Fernmetastasierung .....	34
3.3.4	Zeit von der Metastasierung bis zum Tod .....	35
3.3.5	Überlebenszeiten Lebermetastasen versus andere Organmetastasen .....	35
3.4	Abhängigkeit vom Alter .....	37
3.4.1	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter .....	38
3.5	Vergleiche zwischen den Geschlechtern .....	41

3.5.1	Allgemeiner Vergleich.....	41
3.5.2	Gesamtüberlebenszeit.....	42
3.5.3	Recurrence-free survival.....	43
3.5.4	Metastasierung .....	44
3.6	Therapie.....	44
3.6.1	Therapie des Primärtumors .....	44
3.6.1.1	Operative Therapie .....	46
3.6.1.2	Radiotherapie.....	46
3.6.1.3	Anzahl der Therapiearten.....	47
3.6.1.4	Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Therapien.....	48
3.6.1.5	Erste Therapie.....	49
3.6.1.6	Überleben in Abhängigkeit der ersten Therapie .....	50
3.6.1.7	Überlebenszeit in Abhängigkeit der ersten Therapie: Bulbuserhaltend versus Bulbusentfernung.....	51
3.6.1.8	Überlebenszeit in Abhängigkeit der Therapieart insgesamt: Bulbuserhaltende Therapie versus Bulbusentfernung.....	53
3.6.2	Therapie Metastasen .....	54
3.6.2.1	Polychemotherapie .....	55
3.6.2.2	Monochemotherapie .....	56
3.6.2.3	Zeit von der Metastasierung bis zum Tod in Abhängigkeit der Anzahl der Therapien .....	56
3.6.2.4	Erste Therapie Metastasen .....	58
3.6.2.5	Überlebenszeiten in Abhängigkeit der ersten Therapie.....	58
3.6.2.6	Überlebenszeit bei Metastasierung mit und ohne Therapie ...	59
4	Diskussion .....	61
4.1	Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich.....	61
4.2	Limitationen dieser Arbeit.....	77
5	Zusammenfassung .....	78
6	Literatur.....	79
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	85
8	Danksagung.....	86

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 - Altersverteilung bei Erstdiagnose in Jahren - Histogramm (n=128) .....	29
Abbildung 2 - Anzahl betroffener Organsysteme-Histogramm (n=128).....	31
Abbildung 3 - Verteilung der von Fernmetastasen betroffenen Organsysteme in Prozent – ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung n=(108) .....	31
Abbildung 4 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Jahren- Gesamtkollektiv (n=128).....	32
Abbildung 5 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Jahren- Gesamtkollektiv (n=128).....	33
Abbildung 6 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Jahren- ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108).....	34
Abbildung 7 - Kaplan-Meier-Kurve der Zeit von der Metastasierung bis zum Tod in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108) .....	35
Abbildung 8 - Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lebermetastasierung in Jahren-ausschließlich Patienten mit alleiniger Lebermetastasierung bzw alleiniger extrahepatischer Metastasierung (n=40) .	36
Abbildung 9 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit von Leberbeteiligung in Jahren-ausschließlich Patienten mit alleiniger Lebermetastasierung bzw alleiniger extrahepatischer Metastasierung (n=40) .	37
Abbildung 10 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter in Jahren -Gesamtes Kollektiv (n=128) .....	39
Abbildung 11 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit vom Alter in Jahren- Gesamtkollektiv (n=128) .....	39
Abbildung 12 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit vom Alter in Jahren- ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108) .....	40
Abbildung 13 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit des Geschlechts in Jahren-Gesamtkollektiv (n=128) .....	42
Abbildung 14 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit des Geschlechts in Jahren- Gesamtkollektiv (n=128).....	43
Abbildung 15 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit der Anzahl an Primärtherapien in Jahren- ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127).....	48
Abbildung 16 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survivals in Abhängigkeit der Anzahl der Therapien in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127).....	49
Abbildung 17 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit der ersten Therapie in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127)	50

Abbildung 18 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit der Ersttherapie in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127).....	51
Abbildung 19 - Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der ersten Therapie (bulbuserhaltend ja/nein) in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127).....	52
Abbildung 20 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit der ersten Therapie (bulbuserhaltend ja/nein) in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127) .....	52
Abbildung 21 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtherapie in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127 ...	53
Abbildung 22 - Kaplan-Meier-Kurve der Recurrence-free survival in Abhängigkeit der Primärtherapie in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127).....	54
Abbildung 23 - Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeit nach Metastasierung in Abhängigkeit der Anzahl an Therapien in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108) .....	57
Abbildung 24 - Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeit der Patienten mit Fernmetastasierung in Abhängigkeit der ersten Therapie in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108).....	59
Abbildung 25 - Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit bei Fernmetastasierung in Abhängigkeit der Durchführung einer Therapie in Jahren- ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108) .....	60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Epidemiologische Kriterien-Gesamtkohorte (n=128) .....	28
Tabelle 2 - Überlebensraten- Gesamtkollektiv (n=128) .....	33
Tabelle 3 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Lebermetastasierung- ausschließlich Patienten mit alleiniger Lebermetastasierung bzw alleiniger extrahepatischer Metastasierung: (n=40) .....	36
Tabelle 4 - Metastasierung in Abhängigkeit vom Alter-Gesamtkollektiv (n=128) .....	37
Tabelle 5 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter- Gesamtkollektiv (n=128)/ ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108) .....	38
Tabelle 6 - Epidemiologische Kriterien und Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht-Gesamtkollektiv (n=128).....	41
Tabelle 7 - Lokalisation der Metastasen in Abhängigkeit vom Geschlecht- Gesamtkollektiv (n=128).....	44
Tabelle 8 - Behandlungsmethoden des Primärtumors insgesamt- Gesamtkollektiv (n=128).....	44
Tabelle 9 - Verschiedene Therapieformen der operativen Therapie- Gesamtkollektiv (n=128).....	46
Tabelle 10 - Verschiedene Therapieformen der Radiotherapie-Gesamtkollektiv (n=128).....	46
Tabelle 11 - Anzahl an Primärtherapien-Gesamtkollektiv (n=128) .....	47
Tabelle 12 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Anzahl an Primärtherapien in Jahren-Gesamtkollektiv (n=128) - 1=eine Therapie, 2=zwei oder mehr Therapien .....	48
Tabelle 13 - Erste Therapie des Primärtumors-Gesamtkollektiv (n=128) .....	49
Tabelle 14 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit der ersten Therapie in Jahren- Gesamtkollektiv (n=128).....	50
Tabelle 15 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit der ersten Therapie (bulbuserhaltend ja/nein) in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127).....	51
Tabelle 16 - Überleben in Abhängigkeit der Art der Primärtherapie insgesamt in Jahren-Gesamtkollektiv (n=128) .....	53
Tabelle 17 - Verschiedene Therapiearten der Behandlung von Fernmetastasen insgesamt-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108) .....	54
Tabelle 18 - Anzahl der Therapiearten bei Fernmetastasierung-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108) .....	55
Tabelle 19 - Verschiedene Polychemotherapieschemata .....	55
Tabelle 20 - Verschiedene Monochemotherapieschemata .....	56
Tabelle 21 - Überlebenszeit nach Metastasierung in Abhängigkeit der Anzahl an Therapien in Jahren, 0= keine Therapie, 1= eine Therapie, 2= mindestens 2 Therapien-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108) .....	56

Tabelle 22 - Erste Therapie der Metastasen-Gesamtkollektiv (n=128).....	58
Tabelle 23 - Ablative und non-ablative Therapieformen .....	58
Tabelle 24 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit der ersten Therapie der Metastasen in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108) .....	58
Tabelle 25 - Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Therapie der Metastasen in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108).....	59

## Abkürzungsverzeichnis

BAP1	Breast cancer 1 associated protein 1
BOLD	Chemotherapieschema mit Bleomycin, Vincristin und Dacabazin
BRCA1	Breast Cancer 1
COMS	Collaborative ocular melanoma study
CT	Computertomographie
CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
DDP	Cisplatin
DNA	Desoxyribunukleinsäure
DTIC	Dacarbazin
GNA11	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11
GNAQ	Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha
Gy	Gray
HMB45	homatropine methylbromide 45
ID	Identifizierung
m	männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NRas	Rat sarcoma
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Standard Deviation
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TACP	Transarterielle Chemoperfusion
UV	Ultraviolettstrahlung
w	weiblich
ZDO	Zentrum für Dermatookologie Tübingen
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einführung

## 1.1 Epidemiologie und Lokalisation

Das Aderhautmelanom ist insgesamt ein seltener Tumor mit schlechter Prognose. Die Inzidenz beträgt weltweit circa 4-7/1.000.000 Einwohner pro Jahr, in Deutschland sind es etwa 500 Neuerkrankungen pro Jahr. Damit ist es der häufigste maligne, primär intraokuläre Tumor beim Erwachsenen [1, 2]. Oft wird das Aderhautmelanom mit dem Ziliarkörper- und Irismelanom als Uvealmelanom zusammengefasst. Die Lokalisation des Melanoms auf der Choroidea ist jedoch mit circa 85% am häufigsten [3].

Laut einer großen US-amerikanischen Studie tritt das Melanom der Uvea bei Männern ein wenig häufiger auf als bei Frauen. Bei Männern sind es 5,9/1.000.000 Einwohner und bei Frauen 4,5/1.000.000 Einwohner [4].

Setzt man das Aderhautmelanom in Bezug zum kutanen malignen Melanom, beträgt sein Anteil an allen Melanomen etwa 3% [5]. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu [1]. Das linke und das rechte Auge sind ungefähr gleich häufig betroffen [1], der Befall beider Augen ist eine Rarität [6]. In der Regel tritt dieser Tumor nach dem 50. Lebensjahr auf [7, 8]. Die Inzidenz des Aderhautmelanoms blieb in den letzten Jahren weitgehend stabil, im Gegensatz zur steigenden Inzidenz des malignen Melanoms der Haut [1]. Bei Kindern kommen Aderhautmelanome nur äußerst selten vor [9]. 97,8 % der Patienten sind Kaukasier, dunkelhäutige Menschen erkranken um ein Vielfaches seltener. Die Inzidenz ist in Europa ungefähr gleich häufig wie in den USA [10], allerdings scheint es ein Nord-Süd-Gefälle zu geben. Im Norden von Europa kommen Aderhautmelanome häufiger vor als im Süden, was eventuell mit der helleren Farbe der Iris zusammenhängt [11].

## 1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Aderhautmelanoms ist noch nicht vollständig geklärt, es entsteht aus entarteten Melanozyten der Choroidea. Dies kann sowohl de novo, als auch in bereits vorhandenen Nävi geschehen [12]. Auch in der Iris und dem Ziliarkörper können Melanozyten entarten, dies passiert aber wesentlich seltener [3]. Eine familiäre Komponente scheint keine große Rolle zu spielen [12], allerdings gibt es einige Risikofaktoren. Dazu gehört zum Beispiel das Vorhandensein eines Nävus der Choroidea oder eines Nävus fuscocoeruleus ophthalmomaxillaris [3]. Außerdem kann eine hell gefärbte Iris die Entstehung eines Aderhautmelanoms begünstigen [11]. Auch eine kongenitale Melanozytose, Neurofibromatose [13] und Melanozytome stellen Risikofaktoren dar [14]. Die UV-Strahlung scheint bei der Entstehung des Aderhautmelanoms keinen derart großen Einfluss, wie beim malignen Melanom der Haut zu haben [1].

Es gibt neue Erkenntnisse, die zeigen, dass bestimmte genetische Faktoren eine Rolle bei der Tumorentstehung spielen. Dabei unterscheidet sich die Genetik des Aderhautmelanoms von der des malignen Melanoms der Haut [15]. Man unterscheidet zwischen Klasse 1 und Klasse 2 Melanomen. Klasse 1 Melanome sind diejenigen, die ein niedriges Metastasierungsrisiko besitzen, Klasse 2 jene mit einem hohen Risiko [15]. Sehr wichtig sind dabei chromosomale Veränderungen, allen voran die Monosomie 3, welche zu einer schlechteren Prognose und frühen Metastasierung des Tumors führt. Auf dem verbliebenen Chromosom 3 fand man in 85% der Klasse 2 Melanome eine Mutation des BRCA1-associated protein 1 (BAP1) [16]. Es handelt sich dabei um einen Tumorsuppressor, welcher die Funktion verschiedener Proteine reguliert. Auch das Hinzukommen eines Teiles am q-Arm des Chromosom 8 erhöht das Metastasierungsrisiko. Dagegen führt das Hinzukommen eines Teils am p-Arm des Chromosom 6 zu einem niedrigeren Metastasierungsrisiko [15, 16].

Außerdem fand man in 83% der Fälle Mutationen in zwei G-Proteinen, GNAQ und GNA11. Man nimmt an, dass diese Mutationen zur Entstehung von

Aderhautmelanomen führen, indem sie in Proliferation, Differenzierung und Apoptose eingreifen [17].

### 1.3 Histologie

In der Immunhistochemie lassen sich einige Aderhautmelanome als S100-positiv und HMB45-positiv identifizieren. Es zeigt sich jedoch, im Vergleich zum Melanom der Haut, ein uneinheitliches Muster. So sind zum Beispiel manche Aderhautmelanome für beide Marker negativ. Das kutane Melanom hingegen ist meistens, das heißt bei guter Differenzierung, für beide Marker positiv [18].

Histologisch lassen sich drei verschiedene Tumortypen unterscheiden:

- Überwiegend aus Spindelzellen bestehend
- Überwiegend aus Epitheloidzellen bestehend
- Gemischtzellig (aus Spindel- und Epitheloidzellen bestehend) [19]

Am häufigsten findet sich der gemischtzellige Typ, mit Abstand am seltensten ist der epitheloidzellige Typ [19].

### 1.4 Prognostische Faktoren

Prognostisch ungünstige Faktoren sind ein höheres Alter des Patienten bei Diagnosestellung, ein großer Durchmesser des Primärtumors (>14 mm), extrasklerales Wachstum, Ziliarkörperbefall und histopathologischer Epitheloidzell-Typ. Des Weiteren erwiesen sich lymphozytäre Infiltrate, Durchbrechung der Bruch-Membran und stark pigmentierte Tumoren als ungünstig. Eine große Rolle spielen außerdem die chromosomalen Aberrationen. Vor allem die Monosomie 3, welche eine hohe Metastasierungsrate und somit eine sehr schlechte Prognose aufweist [20–22].

Besteht eine Disomie 3 ist das Metastasierungsrisiko sehr gering [8]. Interessanterweise zeigte eine Studie einen Zusammenhang zwischen systemischen Autoimmunerkrankungen und der Gesamtüberlebenszeit beim metastasierten Aderhautmelanom. Patienten mit einer systemischen Autoimmunerkrankung überlebten nach Auftreten von Metastasen länger als Patienten ohne Autoimmunerkrankung. Man geht davon aus, dass die Erkrankung die Aktivität von Metastasen beeinflusst, der genaue Mechanismus ist unklar [23].

Das Aderhautmelanom unterscheidet sich somit einerseits biologisch, als auch hinsichtlich des Therapieansprechens und der Prognose deutlich vom malignen Melanom der Haut. Es bildet eine eigenständige Gruppe innerhalb der Melanome [18].

## 1.5 Symptome und Diagnose

Die Symptome des Aderhautmelanoms hängen von der Lage des Tumors ab, oft wird es zufällig bei Routineuntersuchungen beim Augenarzt entdeckt [8, 19]. Gelegentlich wird der Tumor aufgrund von Funktionseinschränkungen, wie zum Beispiel einem Gesichtsfeldausfall, bemerkt. Bei Beteiligung der Makula kommt es zum Visusabfall und Metamorphopsien [19]. In manchen Fällen entsteht eine tumorferne, exsudative Begleitmotio, welche sich als Schatten im Gesichtsfeld äußert. Gelegentlich werden auch Lichtblitze durch Reizungen der Netzhaut wahrgenommen. Es gibt jedoch auch Tumore, die in der Fundusperipherie lokalisiert sind, keine Funktionseinschränkungen verursachen und oft erst spät entdeckt werden [8, 19].

In der Fundoskopie erscheint das Aderhautmelanom meist als pigmentierter, subretinaler, selten auch amelanotischer Tumor. Hat der Tumor die Bruch-Membran durchbrochen, wächst er pilzförmig, was als pathognomonisch für das Aderhautmelanom gilt. Auch orangefarbene Lipofuszinablagerungen sind typisch [8, 19, 24]. Die Diagnose wird meist mittels indirekter Ophthalmoskopie gestellt

[19]. Daneben kommen auch die Diaphanoskopie, Echographie und Fluoreszenzangiographie, sowie in manchen Fällen eine MRT zum Einsatz [19]. Mithilfe der Fluoreszenzangiographie lässt sich das Gefäßsystem des Tumors darstellen. Die Echographie zeigt meist einen niedrigreflektierenden Tumor [19]. Eine Biopsie ist zur Diagnosesicherung nur selten notwendig, in der Regel ist das klinische Bild beweisend [8, 12, 25]. Jedoch kann sie in ausgewählten Fällen, aufgrund molekulargenetischen Veränderungen des Tumors, richtungsweisend bezüglich der Prognose sein [12]. Das Metastasierungsrisiko durch Verschleppung der Tumorzellen durch den Stichkanal ist als gering einzustufen [8].

Das Aderhautmelanom wird in der Regel analog der Tumordicke klassifiziert: Als klein bezeichnet man es, wenn die Dicke 3 mm nicht überschreitet. Mittelgroß ist ein Tumor, dessen Dicke 3-8 mm beträgt. Von einem großen Tumor spricht man bei einer Dicke von > 8 mm [12].

Für das Aderhautmelanom wurde auch eine TNM-Klassifikation erarbeitet, sie besteht aus:

- Tumorgöße T 1-4
- Befall regionärer Lymphknoten N0/N1
- Fernmetastasen M0/M1 [26]

Der Tumor metastasiert vorwiegend hämatogen, nur im Falle eines Tumordurchbruchs Richtung subkonjunktival ist mit Metastasen der regionären Lymphknoten zu rechnen [18].

## 1.6 Verlauf der Erkrankung

Aderhautmelanome sind langsam wachsende Tumore, es wurde eine mittlere Tumorverdopplungszeit von 30-80 Tagen ermittelt [2]. Nur wenige Patienten (1-3%) haben bei der Diagnose bereits Metastasen [16]. Jedoch geht man davon aus, dass durch den fehlenden intraokulären Lymphabfluss schon früh nicht detektierbare Mikrometastasen in die Blutbahn gelangen. Mit Abstand am häufigsten ist mit über 90% die Leber von Organmetastasen betroffen, der Grund dafür ist noch unklar [22]. Die Gesamtprognose hängt unter anderem von der Größe des Primärtumors und dessen Dicke ab [18]. Nach Fernmetastasierung beträgt die mediane Überlebenszeit weniger als 6 Monate [19].

## 1.7 Therapie

Für das Aderhautmelanom gibt es keine einheitliche, wirksame Therapie, sondern diese wird individuell auf den jeweiligen Fall abgestimmt. Dabei spielen vor allem Tumorgröße und -lokalisierung eine Rolle [19]. Vor der Therapie sollte ein Staging durchgeführt werden, da im Falle einer generalisierten Metastasierung eventuell anders vorgegangen wird. Dieses besteht aus Oberbauchsonographie, Röntgen-Thorax (bei pulmonalen Symptomen) und Laborwerten der Leberenzyme. Bei Verdacht auf Metastasen werden eventuell CT- und MRT-Aufnahmen veranlasst [18, 24]. Bei der Therapie des Primärtumors wird versucht, die Funktion des Auges zu erhalten. Diese Therapie wird von Ophthalmologen durchgeführt, während die Metastasen des Aderhautmelanoms überwiegend in dermatoonkologischen Zentren behandelt werden [18]. Man geht davon aus, dass sich bereits vor Beginn der Therapie Mikrometastasen gebildet haben, sodass die Primärtherapie keinen Einfluss auf die Metastasierungsrate hat [24].

### 1.7.1 Behandlung des Primärtumors

#### Strahlentherapie

##### Brachytherapie:

Diese bulbuserhaltende Behandlung ist die häufigste Primärtherapie des Aderhautmelanoms, sie wird vor allem bei kleineren Tumoren angewendet (Tumorprominenz bis circa 6,5 mm) [24]. Es erfolgt eine Bestrahlung mit kleinem Abstand zwischen Tumor und Strahlenquelle. Dabei wird ein Applikator, welcher mit  $^{125}\text{I}$  oder  $^{106}\text{Ru}$  beladen ist, auf die Sklera aufgenäht. Es handelt sich um eine Kontakttherapie. Bei Tumoren, die eine Dicke von 6 mm überschreiten, sollte  $^{125}\text{I}$  verwendet werden, da die Dosisverteilung in diesem Fall besser ist [8]. Der Applikator gibt in die Richtung des Tumors Betastrahlen ab und destruiert diesen. Die Bestrahlungszeit beträgt im Durchschnitt 3-4 Tage, es wird eine Dosis von 100 Gy an der Tumorspitze empfohlen. Danach wird der Applikator wieder entfernt [8, 19, 24]. Bei 80-90% der Patienten kann ein Rückgang des Tumors erzielt werden [24]. Diese Behandlung birgt einige Komplikationen, wie zum Beispiel eine exsudative Amotio, intraokulare Blutungen, Strahlenretinopathie, Katarakt und Sekundärglaukom. Diese Komplikationen können den Visus stark beeinträchtigen. Die Nebenwirkungen steigen mit zunehmender Größe des Melanoms sowie steigender Strahlendosis an. Außerdem hängen sie stark von der Lokalisation des Tumors ab [8, 19, 24].

##### Teletherapie/Protonentherapie:

Die Protonentherapie wird seit den 70er Jahren eingesetzt. Diese Form der Teletherapie ist sehr aufwändig, sie wird nur an wenigen Zentren der Welt durchgeführt, es ist ein Cyclotron nötig. Vor der Behandlung müssen metallische Marker um den Tumor herum und auf die Sklera aufgenäht werden. Von einer äußeren Quelle werden Protonen und Helium-Ionen beschleunigt und exakt auf den Tumor gerichtet, wodurch das umgebende Gewebe geschont wird. Es

werden durchschnittlich 60 Gy appliziert. Die Behandlung ist sowohl für kleine als auch für größere Tumoren anwendbar. Es wird eine Tumorkontrolle von über 90% erreicht. Die Nebenwirkungen sind vergleichbar einer Brachytherapie [8, 25, 27].

Stereotaxie:

Unter Stereotaxie versteht man eine Bestrahlungsart, bei welcher mithilfe eines räumlichen Koordinatensystems die korrekte Ausrichtung der Bestrahlungsfelder eingestellt wird [28]. Es handelt sich um eine sehr exakte Strahlenbehandlung [29]. Eine Möglichkeit ist die Behandlung mittels Gamma-Knife, es zerstört den Tumor durch Gamma-Strahlung und kommt meist bei großen Aderhautmelanomen zum Einsatz [7]. Außerdem kann die Bestrahlung auch nur durch einen Linearbeschleuniger (LINAC) mit Photonen erfolgen. Dabei werden Elektronen mittels eines elektrischen Feldes beschleunigt [29]. Ähnlich funktioniert das Cyber-Knife, wobei es sich um eine sehr neue Methode handelt; auch hier wird die Indikation vor allem bei größeren Tumoren gestellt. Es besteht aus einem Linearbeschleuniger und einem Roboterarm [12, 30]. Die Immobilisierung des Auges wird durch eine retrobulbäre Injektion von Anästhetika erreicht, dies ist der einzige invasive Teil der Cyber-Knife-Behandlung [12, 30]. Alle Methoden schonen das umliegende Gewebe [31, 32], sie werden bisher nur in wenigen Zentren praktiziert. Die Tumorkontrolle der Methoden scheint ähnlich erfolgreich wie bei der Brachytherapie zu sein [8].

### Chirurgische Therapie

Enukleation:

Diese Behandlungsmethode war bis in die 1970er Jahre die häufigste. Sie wird immer noch bei großen Tumoren angewendet, bei denen eine bulbuserhaltende Therapie nicht mehr möglich ist [24]. Der Augapfel und Teile des Sehnervs werden entfernt, sodass das Sehvermögen unwiederbringlich zerstört wird. Das

Gesichtsfeld ist eingeschränkt, die Stereopsis geht verloren. Der Patient erhält nach der Operation üblicherweise ein Orbitaimplantat [24]. Mittlerweile wurde durch mehrere Studien bewiesen, dass die Enukleation in Hinblick auf die Metastasierung keinen Vorteil gegenüber einer bulbuserhaltenden Therapie erbringt [33].

Resektion:

Bei Tumoren, die für eine Strahlentherapie zu groß sind, kann eine transsklerale Tumorresektion angestrebt werden. Sie ist momentan die häufigste chirurgische Therapie beim Aderhautmelanom, die Netzhaut bleibt dabei intakt. Der Eingriff wird in therapeutischer Hypotonie durchgeführt, um intraokulare Blutungen zu vermeiden, weshalb nicht jeder Patient für die Behandlung in Frage kommt. Nach der Resektion folgt eine lokale Bestrahlung mittels Applikator [8, 34].

Eine weitere, neuere Methode stellt die transretinale Endoresektion dar. Dabei wird der Tumor zuerst vorbestrahlt, um eine Verschleppung der Tumorzellen zu vermeiden. Danach werden Glaskörper und Tumor entfernt und das Auge mit Silikonöl aufgefüllt. Diese Therapie wird nur bei großen Tumoren angewendet [8].

### Lasertherapie

Transpupilläre Thermotherapie:

Durch ein Kontaktglas, das auf das Auge aufgesetzt wird, werden Laserstrahlen auf den Tumor gelenkt. Es handelt sich um einen Diodenlaser, die Tumorzellen werden mittels Hyperthermie zerstört. Die Temperatur im Tumorgewebe beträgt circa 65°C. Diese Methode wird meist bei kleinen Tumoren angewendet, mit einer Tumorprominenz von unter 3 mm [8, 24, 25].

Laserkoagulation:

Mithilfe eines Lasers werden erst die zuführenden Blutgefäße des Tumors, und schließlich der Tumor selbst koaguliert. Auch dieses Verfahren wird nur bei kleinen Tumoren eingesetzt, die sich am hinteren Augenpol befinden [24, 25]. Die Behandlung muss eventuell wiederholt werden. Es kann zu Lokalrezidiven kommen, sodass eine engmaschige Nachbeobachtung empfohlen wird [24].

Man geht davon aus, dass sich bereits vor Beginn der Therapie Mikrometastasen gebildet haben, sodass die Primärtherapie keinen Einfluss auf die Metastasierungsrate hat [24].

#### 1.7.2 Therapie der Metastasen:

Das Aderhautmelanom metastasiert in der Regel hämatogen und häufig zuerst in die Leber. Sind einmal Metastasen aufgetreten, ist die Prognose infaust. Es gibt keinen kurativen Ansatz und keine Standardtherapie [22].

Die Patienten müssen regelmäßig zur Nachsorge, um eine Fernmetastasierung auszuschließen. Diese fokussiert hauptsächlich die Leber [8]. Alle 3-6 Monate werden Oberbauchsonographien durchgeführt, zusätzlich die Transaminasen im Blut bestimmt. Als Goldstandard zur Erkennung von Lebermetastasen gilt die Magnetresonanztomographie, welche bei auffälligen Sonographiebefunden eingesetzt wird [19]. Zwei bis drei Jahre nach der Primärtherapie des Tumors, werden die meisten Metastasen diagnostiziert. Prinzipiell können Metastasen jedoch auch noch nach vielen Jahren auftreten [12]. Da sich die Überlebenszeit rapide verschlechtert, sobald Fernmetastasen auftreten, ist es wichtig, eine effektive adjuvante Therapie anzuwenden. Früher wurden die Metastasen analog zu denen des kutanen malignen Melanoms behandelt. Dies brachte wenig Erfolg, da sich die Tumoren in mehreren Aspekten unterscheiden [19].

### Systemische Therapie der Metastasen:

Es gibt verschiedene Zytostatika, die beim metastasiertem Aderhautmelanom eingesetzt werden. Die meisten wurden aus der Therapie des kutanen malignen Melanoms übernommen, doch die Ansprechrate ist im Vergleich dazu viel geringer [22]. Folgende Wirkstoffe stehen zur Verfügung:

#### **Monochemotherapie**

- Dacarbazin (DTIC)
- Carmustin (in Kombination mit Tamoxifen)
- Fotemustin
- Cisplatin (DDP)
- Doxorubicin

#### **Polychemotherapie**

- Bleomycin, Vincristin und Dacarbazin (BOLD)
- Gemcitabin und Treosulfan
- Carboplatin und Paclitaxel

Eine Remission wird nur selten erzielt, gelegentlich kann der Progress der Erkrankung verhindert werden [22]. Die höchste Ansprechrate zeigte sich laut Pföhler et al. mit 28,6% bei der Polychemotherapie Gemcitabin und Treosulfan [35]. Bei in-vitro-Experimenten mit Treosulfan plus Gemcitabin oder Cytarabin zeigten sich sogar Ansprechraten von 70-86%. Die der Einzelsubstanzen waren niedriger [36]. Die Toxizität dieser Kombination ist schwach [2]. Die Wirkung beruht vermutlich darauf, dass Treosulfan die DNA alkyliert, und durch Gemcitabin und Cytarabin die DNA-Reparaturmechanismen nicht mehr

funktionieren [22]. Mit der zusätzlichen Gabe von Cisplatin zu den genannten Stoffen sollte die DNA-Alkylierung verstärkt werden. Das Ergebnis war aber lediglich eine erhöhte Toxizität, die sich vor allem hämatologisch äußerte, ohne verstärkte Wirkung [37]. Dacarbazin, welches bei der Behandlung des kutanen malignen Melanoms oft verwendet wird, wirkt beim Aderhautmelanom nur schlecht [22].

Gelegentlich verwendet man Kombinationen von Zytostatika mit Interferon-alpha und Interleukin-2 [22]. Ein weiterer Ansatz ist die Applikation von Interleukin-2 in Kombination mit Histamin-Dihydrochlorid, worüber derzeit noch geforscht wird [8].

Die BOLD-Polychemotherapie, mit oder ohne Interferon-alpha, zeigte keine hohe Wirksamkeit und außerdem starke Nebenwirkungen [38].

Eine weitere systemische Therapie, welche in den letzten Jahren zunehmend durchgeführt wird, ist die Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern oder Tyrosinkinase-Inhibitoren. Ein Antikörper, der analog zum kutanen malignen Melanom häufig eingesetzt wird, ist Ipilimumab, ein CTLA-4-Antikörper [19]. Es gibt nur wenige Studien zu diesem Thema, sodass die Wirksamkeit noch nicht klar belegt ist [39].

Momentan wird für Hochrisiko-Patienten mit einer festgestellten Monosomie 3 ein Impfstoff entwickelt, der die Metastasierung verhindern soll. Dieser basiert auf immunologischen Erkenntnissen aus der Melanom-Therapie der Haut, und dessen Wirksamkeit wird zurzeit in Studien überprüft [40].

### Regionale Chemotherapie der Metastasen

Da in der Regel die Leber zuerst von Metastasen befallen wird, gibt es Ansätze, diese gezielt zu behandeln. Einer davon ist die Transarterielle Chemoembolisation (TACE). Lebermetastasen werden zu 90% von der A. hepatica versorgt, das gesunde Gewebe jedoch überwiegend von der V. porta. Deswegen wird über A. hepatica das arterielle Gefäßbett des Tumors mit

bestimmten Substanzen, wie Ölemulsionen, embolisiert. Danach wird ein Zytostatikum, meist Cisplatin, zugeführt. Durch die blockierten Gefäße reichert es sich in der Leber an. Dadurch erreicht man eine hohe Konzentration des Zytostatikums im Tumor, mildert die systemischen Nebenwirkungen und reduziert die Durchblutung der Metastase. Damit kann man für Palliativpatienten einen guten Effekt erzielen [2, 41, 42].

Ein anderes Verfahren ist die Transarterielle Chemoperfusion (TACP). Dabei handelt es sich um die intrahepatische Applikation von meist Fotemustin. Damit wurde bei 30% der Patienten mit intakter Leberfunktion eine Remission erreicht, die im Median 11 Monate betrug [2].

Die Selektive interne Radioembolisation (SIRT) ist eine palliative Therapiemethode, welche bei inoperablen Lebermetastasen eingesetzt wird. Dabei werden kleine Partikel, welche mit dem Betastrahler Yttrium-90 markiert sind, in die Leberarterie eingeführt. Diese bestehen vorwiegend aus Kunstharz oder Glas und haben im Durchschnitt einen Durchmesser von 30 µm. So kommt es zu einer Embolisation der Arterie, wodurch der Tumor keine Blutversorgung mehr erhält und ischämisch wird. Zusätzlich wird dieser mit 30-90 Gy von innen bestrahlt. Da das umliegende Gewebe, im Gegensatz zum Tumor, seine Blutversorgung hauptsächlich aus dem venösen Gefäßsystem erhält, wird dieses geschont. Damit die radioaktiven Partikel nicht in den Magen-Darm-Trakt abströmen, werden Kollateralen vorab verschlossen [43–45]. Eine vollständige Remission der Metastase wird dadurch in der Regel nicht erzielt, jedoch kommt es zu einer Lebensverlängerung von mehreren Monaten und einer Verbesserung der Lebensqualität. Außerdem können vormals inoperable Metastasen mit diesem Verfahren verkleinert und eventuell einer Resektion zugänglich gemacht werden [45].

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die Radiofrequenzablation (RFA). Es handelt sich um eine Methode, bei der eine Sonde in den Tumor eingebracht wird. Sowohl die Platzierung der Elektrode, als auch der Vorgang selbst wird mittels CT-, MRT- oder Sonographie kontrolliert. Mithilfe einer elektrischen Wechselspannung wird eine Ionenbewegung und somit Reibungswärme erzeugt,

welche ab circa 60°C den Tumor durch Bildung einer Koagulationsnekrose zerstört. Die Radiofrequenzablation wird auch mit der Transarteriellen Chemoembolisation oder einer Chemotherapie kombiniert, was effektiver sein kann [46].

### Chirurgische Therapie

Bei ausschließlichem Befall der Leber wird versucht, die Metastasen operativ zu entfernen, was bei vollständiger Exzision die Überlebenszeit signifikant verlängert. Da die Metastasen die Leber aber oftmals diffus durchsetzen und beide Leberlappen befallen sind, kommen nur wenige Patienten dafür in Frage [8, 47].

## 1.8 Ziel der Analyse

Da das Aderhautmelanom eine seltene Erkrankung ist, ist die Datenlage zu diesem Thema sehr begrenzt. Es gibt nur wenige epidemiologische Daten, außerdem sind Ätiologie und Pathogenese noch nicht vollständig geklärt. Das maligne Melanom der Uvea unterscheidet sich biologisch vom Melanom der Haut, die Erkenntnisse können also nicht übertragen werden. Aufgrund dessen, existiert keine etablierte, adjuvante Therapie, was die Behandlung dieser Erkrankung erschwert. Die Überlebenszeit nach Metastasierung ist nach wie vor sehr kurz, die vorhandenen Behandlungen vorwiegend ineffektiv. Das Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung sowohl epidemiologischer, als auch klinischer Daten des Patientenkollektivs, das sich in der Nachsorge des Zentrums für Dermatookologie Tübingen befindet. Es sollen verschiedene Parameter untersucht werden, die zum besseren Verständnis der Epidemiologie und des Verlaufs der Erkrankung beitragen.

## 2 Methodik

### 2.1 Patienten

#### Einschlusskriterien

Diese retrospektive Datenanalyse beinhaltet Patienten, die zwischen dem 30.06.1976 und dem 15.11.2014 die gesicherte Diagnose eines Aderhautmelanoms erhielten. Sie wurden bis zum 10.04.2015 (letzter Vitalstatus) in der Universitäts-Hautklinik Tübingen, zumindest teilweise, behandelt, beziehungsweise befinden sich dort in der Nachsorge. Einige Patienten wurden anfangs in einem anderen Zentrum in Deutschland therapiert und später nach Tübingen überwiesen. Es wurden sowohl männliche als auch weibliche Patienten jeden Alters eingeschlossen, sowie metastasierte, als auch nicht metastasierte Aderhautmelanome.

#### Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zwar die gesicherte Diagnose eines Aderhautmelanoms erhielten, von welchen jedoch keine Arztbriefe mehr im SAP einsehbar, und somit keine weiteren Informationen verfügbar waren.

### 2.2 Datenakquise

Die Patientendaten stammen aus dem Zentralregister Malignes Melanom (ZMM). Alle Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Aderhautmelanoms wurden vorerst eingeschlossen.

## 2.3 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, epidemiologisch-deskriptive Datenanalyse. Die Analyse wurde mit historischen Kohorten verglichen.

## 2.4 Datenverarbeitung

Die bereits vorhandenen Listen des ZMM verfügten über folgende Parameter:

- Name
- Patienten ID
- Tumor ID
- Geburtsdatum
- Diagnosedatum
- Datum erste Fernmetastase
- letzter Tumorstatus
- letzter Vitalstatus
- Todesdatum

Durch Aktendurchsicht mithilfe des Klinikprogramms SAP wurden folgende Parameter ergänzt:

- Geschlecht
- Lokalisation des Tumors (rechts, links)

- Lokalisation eventuell vorhandener Metastasen (Leber, Peritonealkarzinose, Lunge, Weichteile, Nebenniere, Pankreas, Milz, Niere, Hirn, Knochen, andere Organe)
- Therapie des Primärtumors, erste Therapie
- Therapie der Metastasen, erste Therapie
- Genetische Analysen

In manchen Fällen konnte nicht jeder Parameter erfasst werden, z.B. Lokalisation des Tumors, die jeweiligen Patienten wurden trotzdem in die Analyse miteingeschlossen. Die Genetik des Tumors wurde leider nur bei zwölf Patienten analysiert, in acht Fällen handelte es sich dabei um eine Monosomie 3. Aufgrund der geringen Fallzahl ging dieser Parameter nicht in die Analyse mit ein, da kein valides Ergebnis zu erwarten war.

Die Daten wurden mithilfe des Tabellenprogramms Microsoft Excel erfasst und aufbereitet.

## 2.5 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22, in welche die Daten-Tabelle importiert wurde. Mithilfe von SPSS ließen sich noch weitere Parameter berechnen und Grafiken erstellen. Es handelt sich um eine deskriptive Auswertung, in welcher unter Anderem verschiedene Kohorten miteinander verglichen wurden. Es wurden bestimmte Merkmale berechnet, wie zum Beispiel der Anteil der Patienten mit Fernmetastasierung und deren Lokalisation.

Zur Berechnung der Überlebenszeiten wurde der Kaplan-Meier-Schätzer angewendet.

Folgende Überlebenszeiten wurden berechnet:

- **Gesamtüberleben:** Vom Datum der Erstdiagnose bis zum Todesdatum; bei Patienten, von denen kein Todesdatum bekannt war, wurde als

Endpunkt der letzte Vitalstatus verwendet. Diese Patienten wurden ab diesem Zeitpunkt als zensiert betrachtet.

- **Recurrence-free survival:** Vom Datum der Erstdiagnose bis zum Datum der Detektion der ersten Fernmetastase. Bei Patienten, bei welchen noch keine Fernmetastasen detektiert wurden, wurde der letzte Vitalstatus verwendet. Sie wurden von diesem Zeitpunkt als zensiert betrachtet. Zwei Patienten ohne Fernmetastasierung waren zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben, sie wurden ab dem Todesdatum als zensiert betrachtet.
- **Recurrence-free survival von Patienten mit Fernmetastasierung:** In diese Berechnung gingen ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung mit ein. Anfangspunkt war das Datum der Erstdiagnose und Endpunkt das Datum der Detektion der ersten Fernmetastase.
- **Liver metastasis-free survival:** Hier wurden ebenfalls ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung miteingeschlossen. Dabei wurde das Überleben nach Metastasierung in Abhängigkeit von hepatischem Befall berechnet. Anfangspunkt war das Datum der Detektion der ersten Fernmetastase und Endpunkt das Todesdatum, beziehungsweise der letzte Vitalstatus. Patienten, bei denen kein Todesdatum angegeben war, wurden ab diesem Zeitpunkt als zensiert betrachtet.
- **Überlebenszeit nach Fernmetastasierung:** Eingeschlossen wurden lediglich Patienten mit Fernmetastasierung, vom Datum der Detektion der ersten Fernmetastase bis zum Todesdatum, beziehungsweise letzter Vitalstatus. Patienten, von denen kein Todesdatum bekannt war, wurden ab diesem Zeitpunkt als zensiert betrachtet.

Um die Signifikanz unterschiedlicher Überlebenszeiten in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern zu bewerten, kam der Log-Rank-Test zur Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

Als Signifikanztest verschiedener Stichproben, wie zum Beispiel der Geschlechterverteilung, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

### 3 Auswertung

#### 3.1 Beschreibung des Kollektivs

Im Zentralregister für das Maligne Melanom ließen sich 149 Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Aderhautmelanoms identifizieren. Von 128 Patienten konnten die Daten aufbereitet werden, bei den übrigen 21 Patienten waren die Arztbriefe nicht mehr verfügbar. Der Grund dafür ist vermutlich die schon längere Zeit zurückliegende Behandlung.

Tabelle 1 - Epidemiologische Kriterien-Gesamtkohorte (n=128)

Variable	Häufigkeit	%	p-Wert
<b>Anzahl</b>	128	100	
<b>Geschlecht</b>			0,426
m	69	53,9	
w	59	46,1	
<b>Alter</b>			<b>0,004</b>
< 65	81	63,3	
> 65	47	36,7	
<b>Vitalstatus</b>			
lebend	67	52,3	
tot	61	47,7	
<b>Lokalisation Tumor</b>			
links	69	53,9	
rechts	56	43,8	

53,9% der Patienten waren männlich und 46,1% weiblich. Das Verhältnis kann mit 1,17:1 angegeben werden, dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 60,73 Jahre (SD 11,49). Das minimale Alter bei Erstdiagnose liegt bei 21,6 Jahren und das maximale bei 79,4 Jahren. Im Histogramm lässt sich ablesen, dass die meisten Patienten (19,53%) bei Erstdiagnose zwischen 55 und 60 Jahre alt waren. Das Alter bei Erstdiagnose ist nicht normalverteilt. Es gab signifikant mehr Patienten, bei denen das

Aderhautmelanom vor dem 65. Lebensjahr diagnostiziert wurde, als nach dem 65. Lebensjahr.

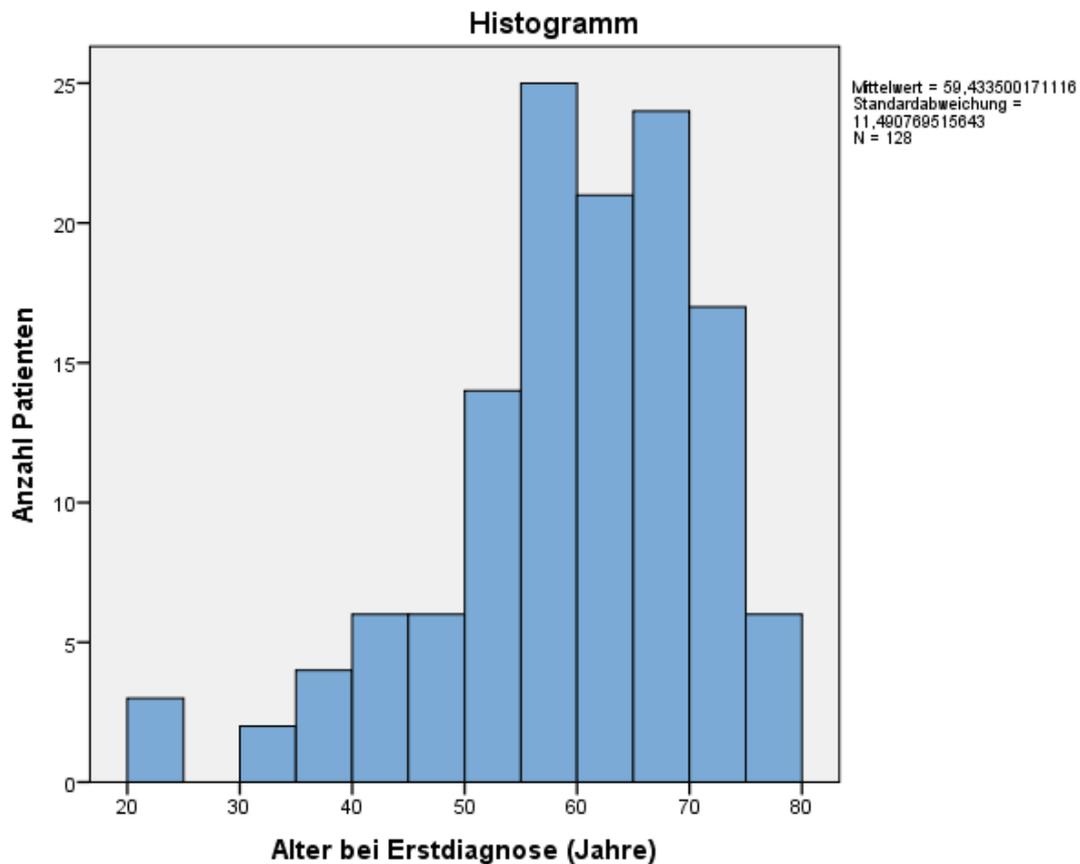


Abbildung 1 - Altersverteilung bei Erstdiagnose in Jahren - Histogramm (n=128)

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 61 Patienten (47,7%) bereits verstorben, 67 Patienten (52,3%) waren am Leben.

Bei 69 Patienten (53,9%) befand sich der Tumor im linken Auge, bei 56 Patienten (43,8%) im rechten Auge. Bei drei Patienten waren keine Angaben zur Lokalisation des Tumors vorhanden.

## 3.2 Metastasierung

Tabelle 2 - Kriterien zur Fernmetastasierung-Gesamtkohorte (n=128)- bzw „Leber“ ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

Variable	Häufigkeit	%
<b>Metastasierung</b>		
ja	108	84,4
nein	20	15,6
<b>Anzahl Organsysteme</b>		
1	37	28,9
2	21	16,4
>2	50	39,1
<b>Leber</b>		
ja	103	95,4
nein	5	4,6

108 Patienten (84,4%) hatten zum Zeitpunkt der Analyse Fernmetastasen.

Von den 108 Patienten mit Fernmetastasen waren 59 bereits verstorben (54,63%). Von den 20 Patienten ohne Fernmetastasierung waren es zwei, diese litten jedoch beide an einem Bronchial-Karzinom, sodass davon auszugehen ist, dass sie an dessen Folgen verstorben sind.

Bis zu acht Organsysteme wiesen Metastasen auf, bei einem großen Teil der Kohorte (39,1%) sind es mehr als zwei.

Im Median weist jeder Patient der Kohorte zwei betroffene Organsysteme auf. Auch wenn lediglich die Patienten mit Fernmetastasierung berücksichtigt werden beträgt der Median zwei.

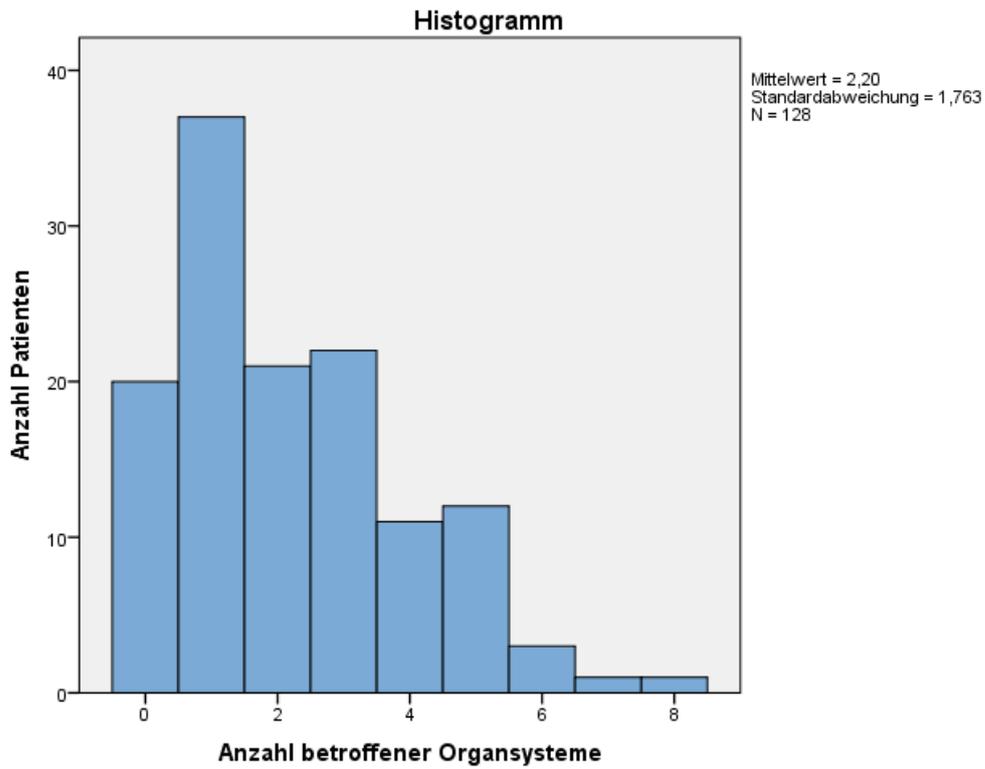


Abbildung 2 - Anzahl betroffener Organsysteme-Histogramm (n=128)

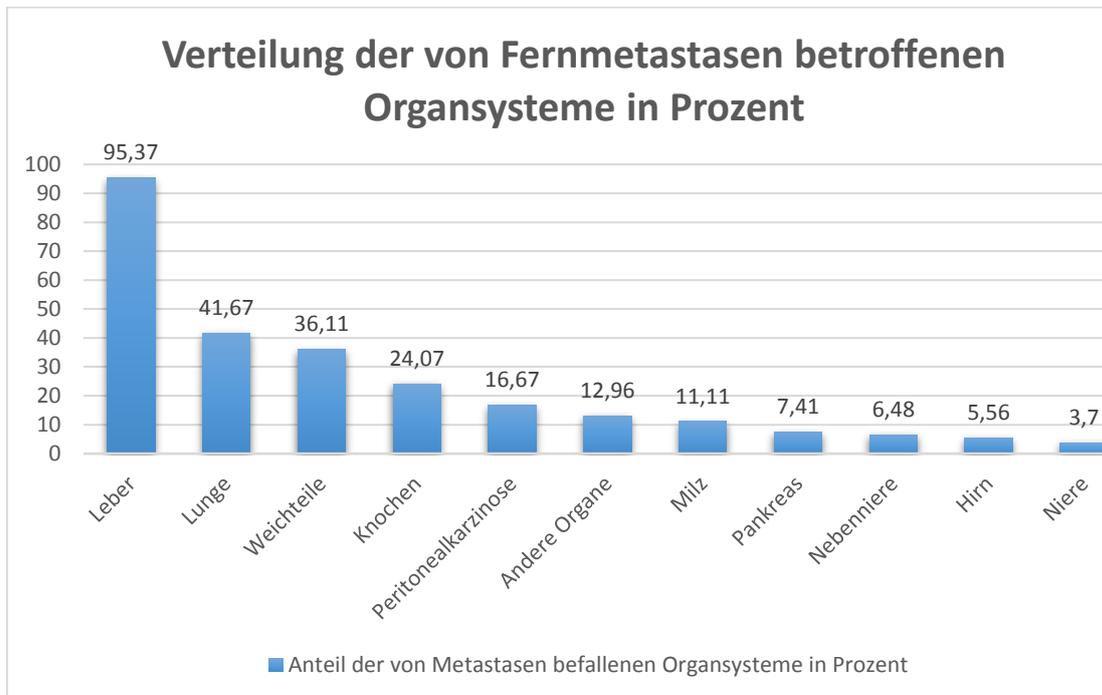


Abbildung 3 - Verteilung der von Fernmetastasen betroffenen Organsysteme in Prozent – ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung n=(108)

Mit Abstand am häufigsten war mit 95,37% die Leber von Organmetastasen betroffen. Danach kamen Lunge (41,67%), Weichteile (36,11%) und Knochen (24,07%). Am seltensten waren mit 3,7% die Nieren betroffen. Unter die Weichteilmetastasen fallen auch Lymphknotenmetastasen. „Andere Organe“ beinhaltet zum Beispiel den Magen, die Schilddrüse, die Hoden und den Dünndarm. Bei 32,4% der Patienten mit Fernmetastasierung war ausschließlich die Leber befallen.

### 3.3 Überlebenszeiten

#### 3.3.1 Gesamtüberleben der Kohorte

Der Median der Gesamtüberlebenszeit aller Patienten beträgt 7,97 Jahre (0,11 bis 36,68 Jahre). Das 5-Jahres-Überleben liegt bei circa 66,3%.

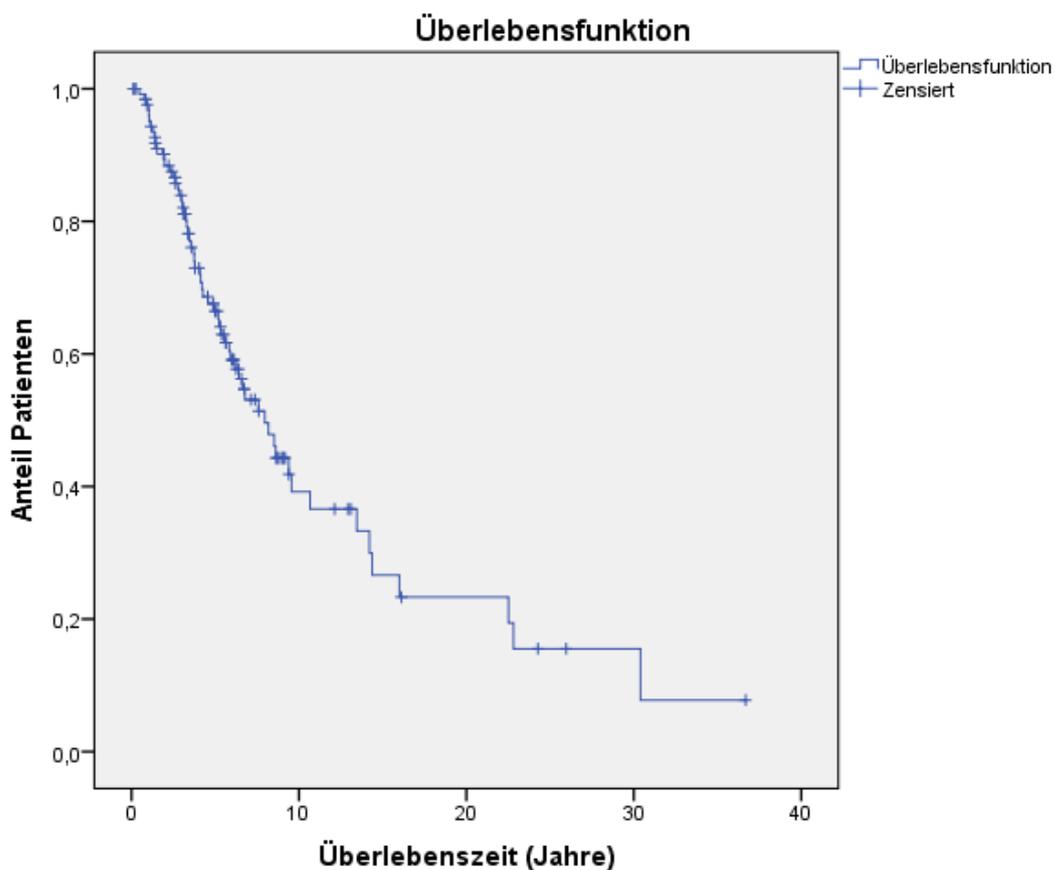


Abbildung 4 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Jahren-Gesamtkollektiv (n=128)

Tabelle 2 - Überlebensraten- Gesamtkollektiv (n=128)

1-Jahres-Überleben	3-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	10-Jahres-Überleben
97%	83%	66,3%	39%

### 3.3.2 Recurrence-free survival aller Patienten

5 Patienten hatten bei Diagnosestellung bereits Metastasen. Bei einem Patienten wurde 14 Tage später eine Metastase diagnostiziert. Das mediane Recurrence-free survival beträgt 3,92 Jahre (0,0 bis 29,99 Jahre). Das 5-Jahres-Risiko aller Patienten der Kohorte, eine Metastasierung zu entwickeln, beträgt 60,5%.

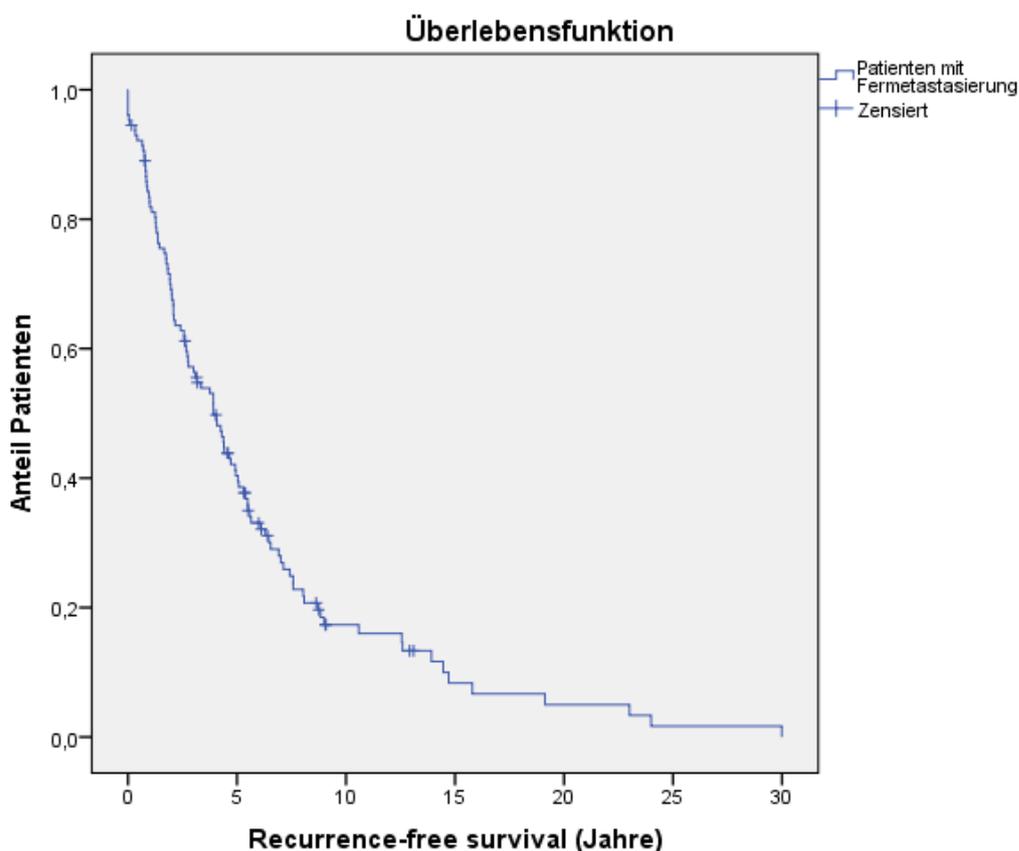


Abbildung 5 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Jahren- Gesamtkollektiv (n=128)

### 3.3.3 Recurrence-free survival ausschließlich der Patienten mit Fernmetastasierung

Im Median tritt bei den Patienten mit Fernmetastasierung die erste Metastase nach 2,77 Jahren auf (0,0 bis 29,99 Jahre).

Nach einem Jahr leiden 21,3% der Patienten an Metastasen, nach fünf Jahren 69,4% und nach 10 Jahren sind es circa 90%.

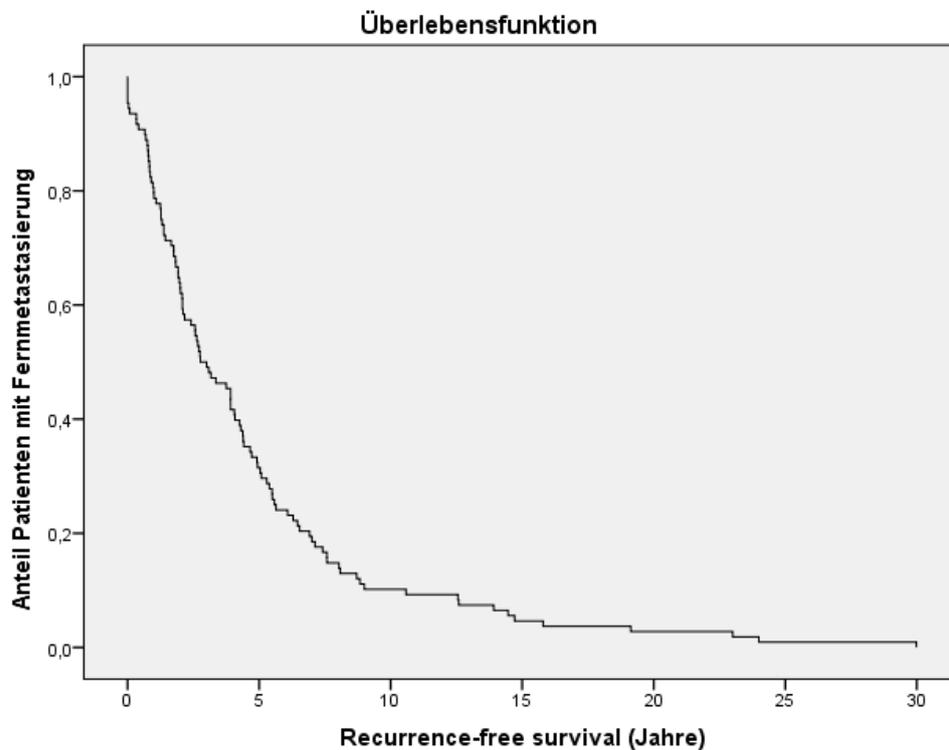


Abbildung 6 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Jahren- ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

### 3.3.4 Zeit von der Metastasierung bis zum Tod

Die Zeit vom Auftreten der ersten Fernmetastase bis zum Tod der Patienten beträgt im Median 1,42 Jahre (0,0 bis 12,68 Jahre).

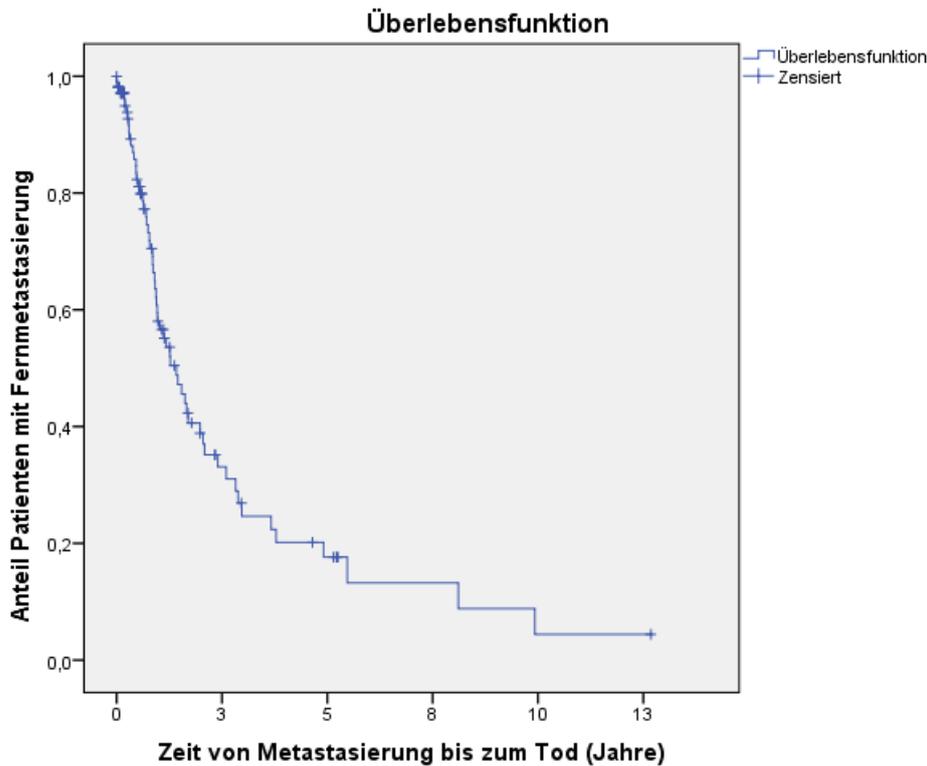


Abbildung 7 - Kaplan-Meier-Kurve der Zeit von der Metastasierung bis zum Tod in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

### 3.3.5 Überlebenszeiten Lebermetastasen versus andere Organmetastasen

Um den Einfluss des Leberbefalls auf die Überlebenszeit, beziehungsweise auf das Recurrence-free survival, berechnen zu können, wurden lediglich jene Patienten zur Analyse herangezogen, die entweder an einer alleinigen hepatischen Metastasierung, oder an einer alleinigen extrahepatischen Metastasierung litten. Dabei ergab sich, dass der Median der Überlebenszeit nach Metastasierung ohne Leberbefall länger war, als bei hepatischer Metastasierung. Auch im Recurrence-free survival jener ausgewählten Patienten ergab sich dahingehend ein Unterschied. Das Signifikanzniveau konnte jedoch in beiden Fällen nicht erreicht

werden, da die Fallzahl, vor allem jener Patienten mit ausschließlich extrahepatischem Befall (5 Fälle), zu gering war.

Tabelle 3 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Lebermetastasierung- ausschließlich Patienten mit alleiniger Lebermetastasierung bzw. alleiniger extrahepatischer Metastasierung: (n=40)

Beteiligung Leber (ausschließlich)	Häufigkeit	%	Medianes Überleben (Jahre)	Recur-rence-free survival (Jahre)
Ja	35	87,5	0,90 (0,03-12,68)	2,75 (0,04- 24)
nein	5	12,5%	5,47 (0,29- 5,47)	4,39 (2,08- 13,92)

p-Wert	0,976	0,654
--------	-------	-------

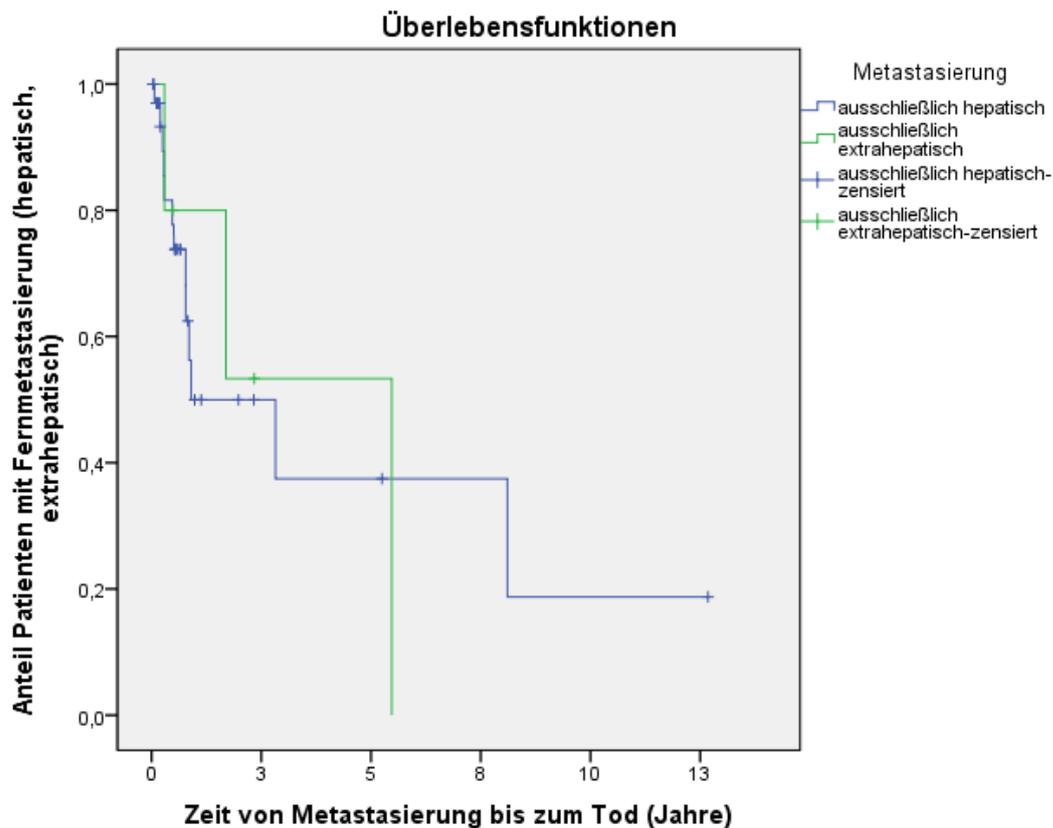


Abbildung 8 - Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lebermetastasierung in Jahren- ausschließlich Patienten mit alleiniger Lebermetastasierung bzw. alleiniger extrahepatischer Metastasierung (n=40)

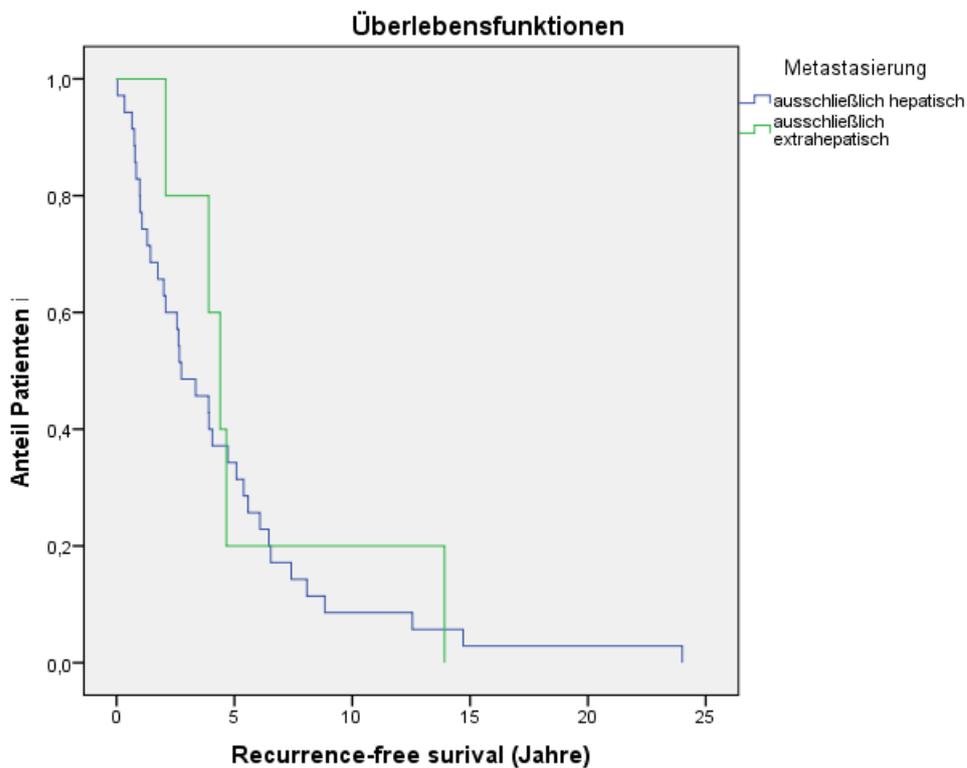


Abbildung 9 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit von Leberbeteiligung in Jahren-ausschließlich Patienten mit alleiniger Lebermetastasierung bzw. alleiniger extrahepatischer Metastasierung (n=40)

### 3.4 Abhängigkeit vom Alter

Tabelle 4 - Metastasierung in Abhängigkeit vom Alter-Gesamtkollektiv (n=128)

Metastasisierung	Alter < 65		Alter > 65	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Ja	72	88,89	36	76,6
nein	9	11,11	11	23,4
Gesamt	81	100	47	100

p-Wert	0,065
--------	-------

Patienten, die bei der Erstdiagnose jünger als 65 Jahre sind, leiden häufiger an Metastasen. Das Signifikanzniveau wird jedoch nicht erreicht.

### 3.4.1 Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter

Tabelle 5 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter- Gesamtkollektiv (n=128)/ ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	<b>Medianes Überleben aller Patienten in Jahren</b>	<b>Medianes Recurrence-free survival aller Patienten in Jahren</b>	<b>Medianes Recurrence-free survival von Patienten mit Fernmetastasierung in Jahren</b>
<b>&lt; 65</b>	8,18 (0,11-36,68)	4,38 (0-29,99)	3,92 (0-29,99)
<b>&gt; 65</b>	7,97 (0,25-16)	2,57 (0-14,46)	1,75 (0-14,46)
<b>p-Wert</b>	0,383	0,239	<b>0,002</b>

Das mediane Gesamtüberleben sowie das Recurrence-free survival in Abhängigkeit vom Alter unterscheidet sich zwischen den beiden Altersgruppen nicht signifikant. Bei der Berechnung des medianen Recurrence-free survival ausschließlich jener Patienten mit Fernmetastasierung besteht jedoch ein signifikanter Unterschied. Bei den Patienten unter 65 Jahre dauert es länger, bis sich Metastasen entwickeln.

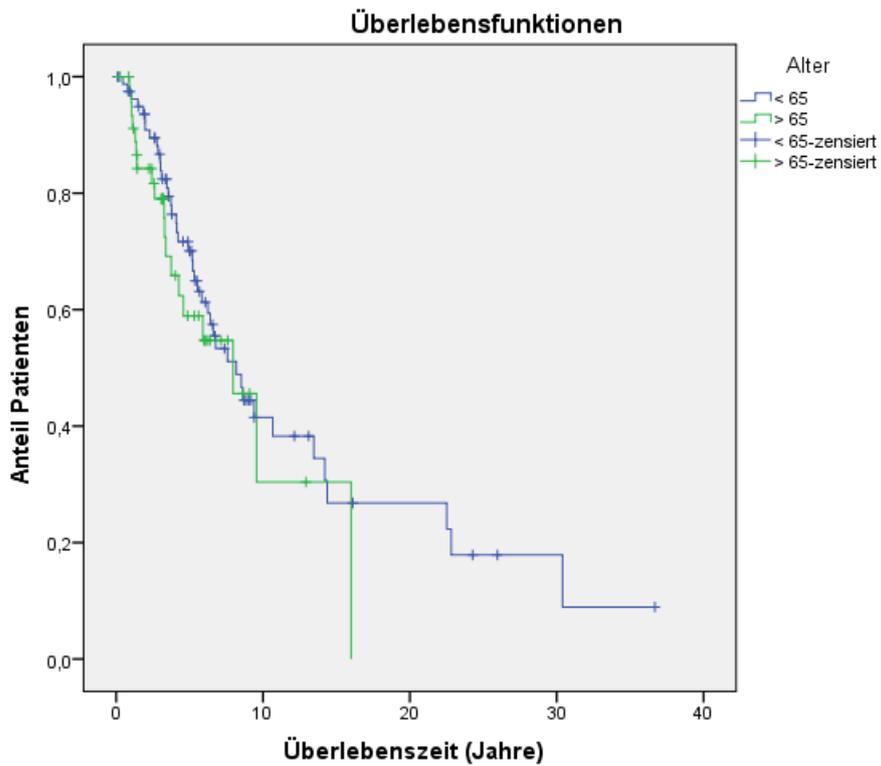


Abbildung 10 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter in Jahren - Gesamtes Kollektiv (n=128)

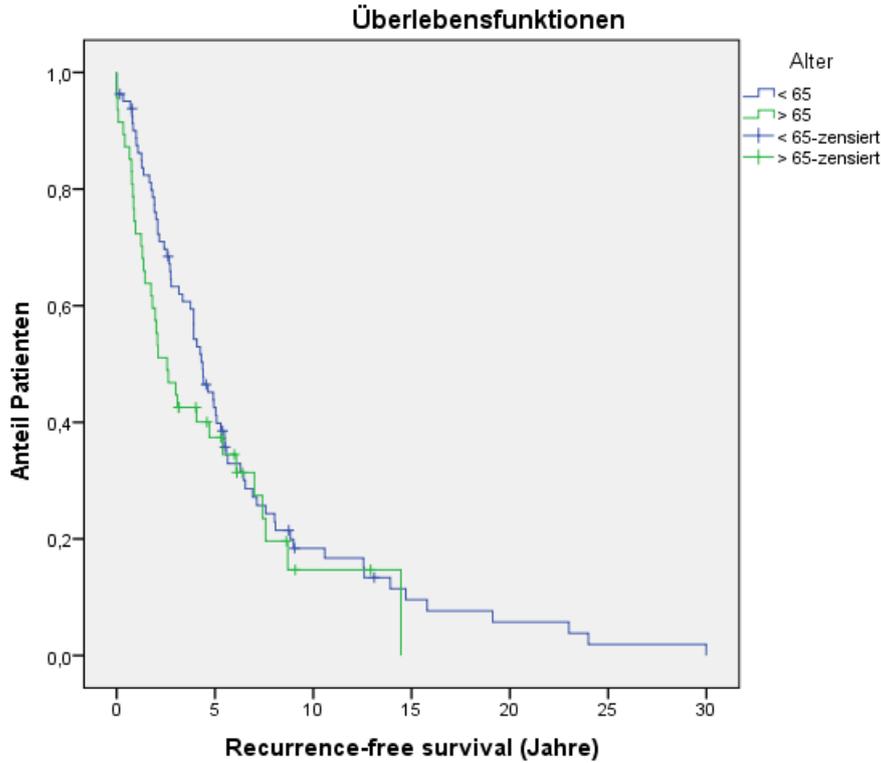


Abbildung 11 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit vom Alter in Jahren - Gesamtkollektiv (n=128)

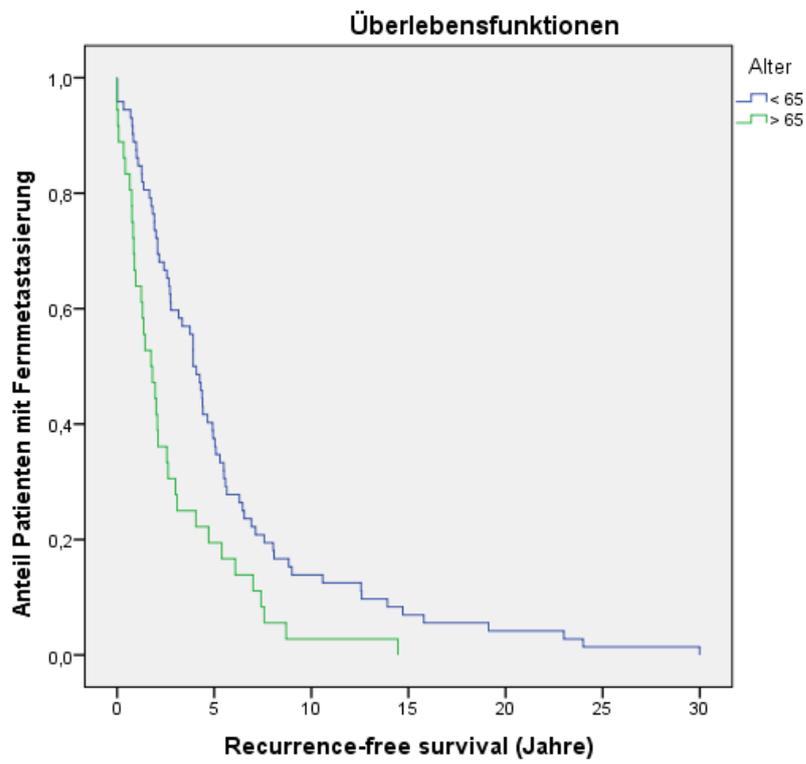


Abbildung 12 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit vom Alter in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

### 3.5 Vergleiche zwischen den Geschlechtern

#### 3.5.1 Allgemeiner Vergleich

*Tabelle 6 - Epidemiologische Kriterien und Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht-Gesamtkollektiv (n=128)*

Variable	Anzahl/Alter (Median)/Überleben in Jahren (Median)		% / SD		p-Wert
	m	w	m	w	
<b>Anzahl</b>	69	59	53,91	46,09	0,426
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	62,33	58,65	SD 11,17	SD 11,81	0,434
<b>Vitalstatus</b>					0,083
<b>lebend</b>	41	26	59,42	44,07	
<b>tot</b>	28	33	40,58	55,93	
<b>Metastasierung</b>	57	51	82,61	86,44	0,552
<b>Recurrence-free survival</b>	3,91 (0,04- 15,79)	4,3 (0- 29,99)			0,697
<b>Gesamtüberleben</b>	13,46 (0,16- 22,82)	6,61 (0,11 - 36,68)			0,429

Zwischen den Geschlechtern lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die Frauen der Kohorte erkrankten etwas früher als die Männer, außerdem sind mehr Frauen zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben. Dies deckt sich mit dem deutlich niedrigeren Wert des Gesamtüberlebens. Das Signifikanzniveau wird jedoch in beiden Fällen nicht erreicht.

### 3.5.2 Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit zwischen den Geschlechtern unterscheidet sich nicht signifikant.

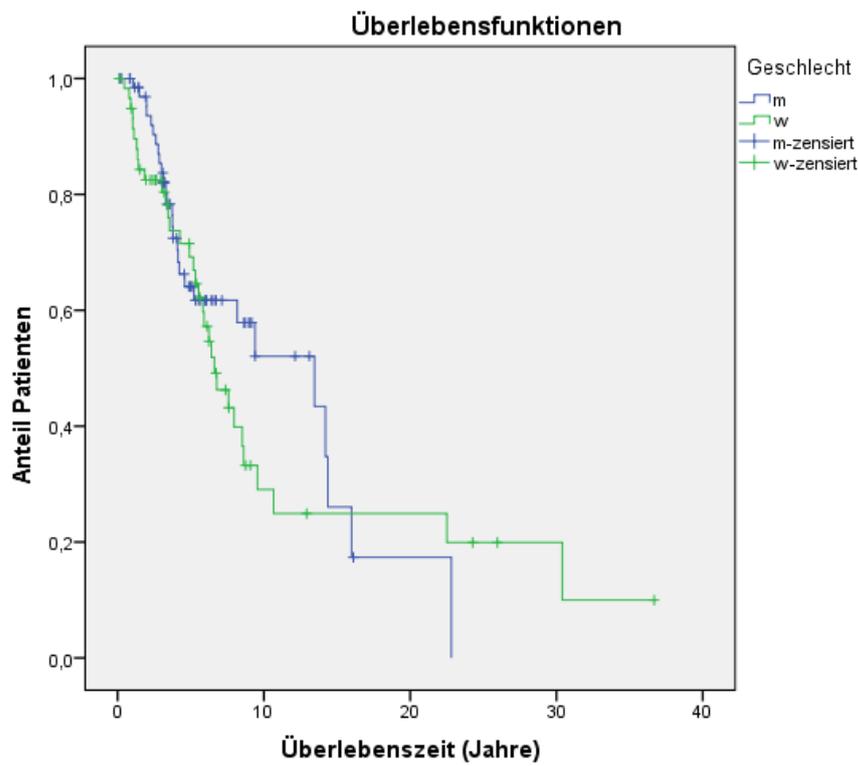


Abbildung 13 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit des Geschlechts in Jahren-Gesamtkollektiv (n=128)

### 3.5.3 Recurrence-free survival

Auch das Recurrence-free survival zwischen den Geschlechtern unterscheidet sich nicht signifikant.

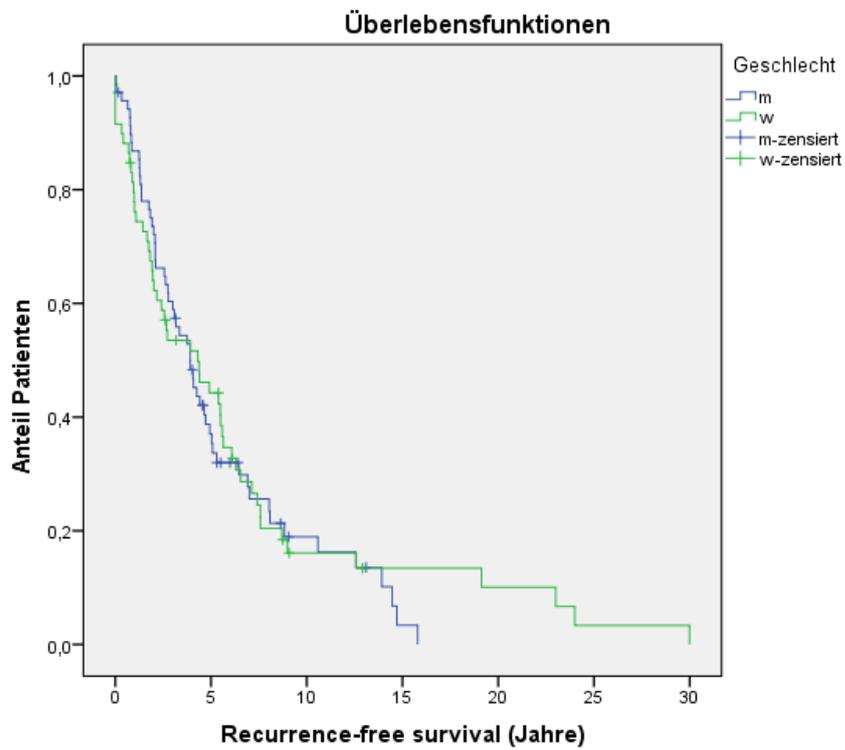


Abbildung 14 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit des Geschlechts in Jahren- Gesamtkollektiv (n=128)

### 3.5.4 Metastasierung

Tabelle 7 - Lokalisation der Metastasen in Abhängigkeit vom Geschlecht-Gesamtkollektiv (n=128)

Lokalisation	Anzahl		%		p-Wert
	m	w	m	w	
<b>Leber</b>	53	50	76,81	84,75	0,259
<b>Lunge</b>	19	26	27,54	44,07	0,051
<b>Knochen</b>	17	9	24,64	28,81	0,188
<b>Peritonealkarzi- nose</b>	11	7	15,94	11,86	0,508
<b>Weichteile</b>	21	18	30,43	30,51	0,993
<b>Nebenniere</b>	5	2	7,25	3,39	0,339
<b>Milz</b>	5	7	7,25	11,86	0,372
<b>Pankreas</b>	4	4	5,8	6,78	0,819
<b>Niere</b>	2	2	2,9	3,39	0,873
<b>Gehirn</b>	2	2	2,9	3,39	0,521
<b>Andere Organe</b>	8	6	11,59	10,17	0,797

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lokalisation der Metastasen im Geschlechtervergleich.

## 3.6 Therapie

### 3.6.1 Therapie des Primärtumors

Tabelle 8 - Behandlungsmethoden des Primärtumors insgesamt-Gesamtkollektiv (n=128)

Therapieart	Häufigkeit	%
<b>Operativ</b>	88	68,75%
<b>Radiotherapie</b>	68	53,12%
<b>Lasertherapie</b>	12	9,375%
<b>Immuntherapie</b>	4	3,125%
<b>Bulbuserhaltend</b>	58	45,31%
<b>Keine</b>	1	0,78%

Am häufigsten wurde der Primärtumor operativ (mittels einer oder auch zwei Therapieformen) behandelt. 68,8% der Patienten erhielten eine Enukleation,

transsklerale Resektion, transretinale Endoresektion, Exenteratio orbitae oder eine nicht näher bezeichnete Exzision.

1. An zweiter Stelle kommt mit 53,9% die Strahlentherapie, diese beinhaltet die Brachytherapie (Ruthenium-Plaque-Therapie), Stereotaxie, Gamma-Knife-Behandlung, Protonenbestrahlung und eine nicht näher bezeichnete Radiatio.

9,4% der Patienten erhielten eine Lasertherapie, entweder eine Laserkoagulation oder eine Transpupilläre Thermotherapie.

3,1% der Patienten wurden mittels Immuntherapie in Form von Interferon-alpha therapiert.

### 3.6.1.1 Operative Therapie

*Tabelle 9 - Verschiedene Therapieformen der operativen Therapie-Gesamtkollektiv (n=128)*

<b>Operative Therapieform</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>%</b>
Enukleation	67	52,34
Transsklerale Resektion	2	1,56
Transretinale Endoresektion	18	14,06
Exenteratio orbitae	3	2,34
Exzision	3	2,34

Von den operativen Methoden wurde mit 52,34% mit Abstand die Enukleation am häufigsten durchgeführt. Danach kommt die Transretinale Endoresektion, mit welcher 14,84% der Patienten behandelt wurden. Fünf Patienten erhielten zwei verschiedene chirurgische Therapien.

### 3.6.1.2 Radiotherapie

*Tabelle 10 - Verschiedene Therapieformen der Radiotherapie-Gesamtkollektiv (n=128)*

<b>Strahlentherapieform</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>%</b>
Brachytherapie	38	29,68
Stereotaxie (nicht näher bezeichnet)	18	14,06
Protonenbestrahlung	3	2,3
Gamma-Knife-Therapie	5	3,9
Radiatio (nicht näher bezeichnet)	8	6,25

Die häufigste Radiotherapie ist die Brachytherapie, sie wurde bei 28,9% der Patienten angewendet. Eine nicht näher bezeichnete stereotaktische Bestrahlung

erhielten 14,8% der Patienten. Bei 6,3% war als Primärtherapie eine Radiatio, ebenfalls ohne genauere Beschreibung, angegeben.

Vier Patienten erhielten zwei verschiedene Formen der Strahlentherapie.

### 3.6.1.3 Anzahl der Therapiearten

*Tabelle 11 - Anzahl an Primärtherapien-Gesamtkollektiv (n=128)*

<b>Anzahl Therapiearten</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	1	0,78%
<b>1</b>	84	65,63%
<b>2</b>	31	24,22%
<b>3</b>	9	7,03%
<b>4</b>	3	2,34%

Die meisten Patienten (64,06%) erhielten nur eine Primärtherapie. 25% erhielten zwei verschiedene, 7,81% drei verschiedene und 2,34% sogar vier verschiedene Primärtherapien. Ein Patient erhielt keine Primärtherapie.

Von den Patienten, die nur eine Primärtherapie erhielten, war es in 62,2% der Fälle eine Enukleation. 21,95% der Patienten erhielten eine Brachytherapie. Die weiteren Therapien waren in absteigender Reihenfolge Stereotaxie, Gamma-Knife, Exenteratio orbiata, Radiatio, Protonentherapie und Exzision.

### 3.6.1.4 Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Therapien

Tabelle 12 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Anzahl an Primärtherapien in Jahren-Gesamtkollektiv (n=128) - 1=eine Therapie, 2=zwei oder mehr Therapien

Anzahl Therapien	Häufigkeit	%	Medianes Überleben (Jahre)	Recurrence-free survival (Jahre)
1	84	65,63	6,61 (0,11- 36,68)	3,09 (0 -29,99)
2	43	33,59	9,39 (1,47-16)	4,92 (0,84-14,46)

<b>p-Wert</b>	0,509	0,129
---------------	-------	-------

Es lässt sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit und im Recurrence-free survival bezüglich einer oder mehrerer Therapien feststellen.

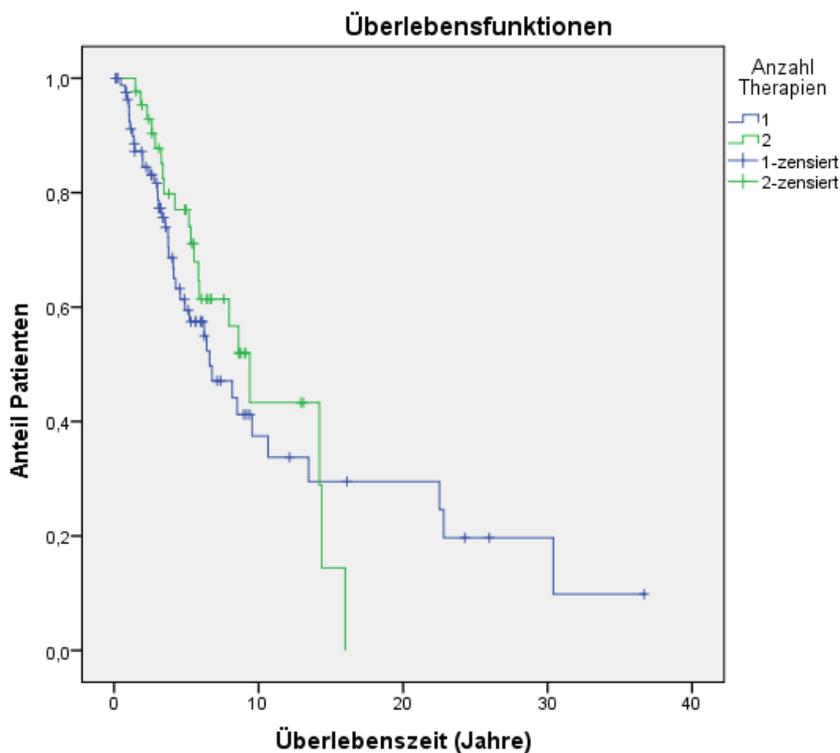


Abbildung 15 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit der Anzahl an Primärtherapien in Jahren- ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127)

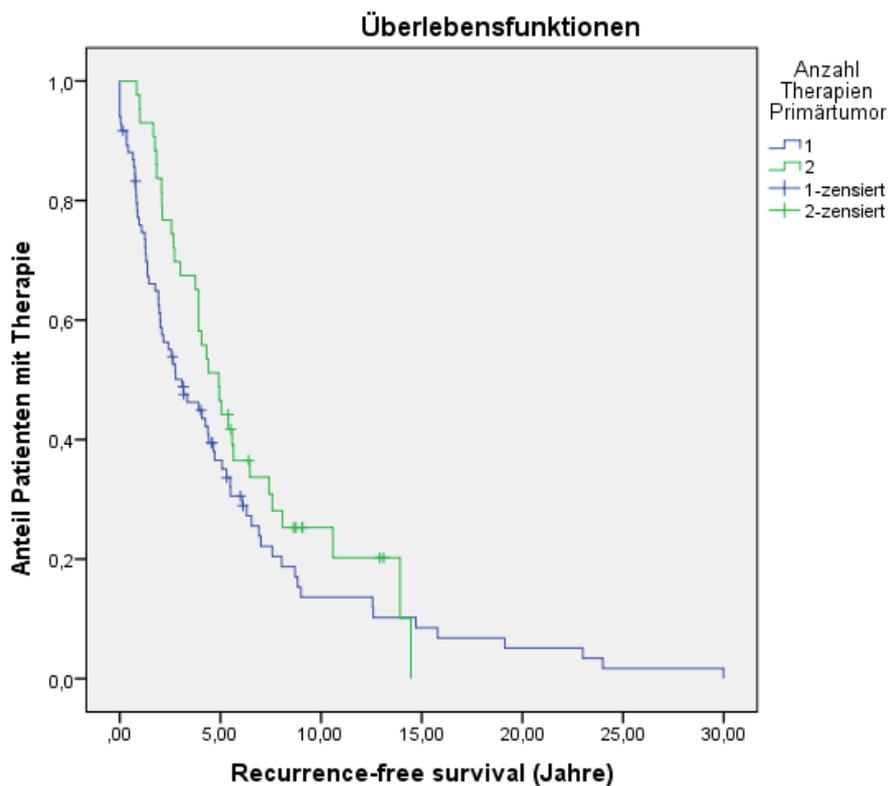


Abbildung 16 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survivals in Abhängigkeit der Anzahl der Therapien in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127)

### 3.6.1.5 Erste Therapie

Tabelle 13 - Erste Therapie des Primärtumors-Gesamtkollektiv (n=128)

Therapieart	Häufigkeit	%
Lasertherapie	4	3,13
OP	61	47,66
Radiatio	60	46,88
OP+Radiatio	2	1,56
Keine Therapie	1	0,78

Als erste Therapie wurde am häufigsten, zu fast gleichen Teilen, eine operative oder eine Radiotherapie angewendet.

### 3.6.1.6 Überleben in Abhängigkeit der ersten Therapie

Tabelle 14 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit der ersten Therapie in Jahren-Gesamtkollektiv (n=128)

Therapieart	Medianes Gesamtüberleben (Jahre)	Medianes Recurrence-free survival (Jahre)
Lasertherapie	14,37 (9,08-16,0)	14,46 (9,08-14,46)
OP	8,18 (0,11-36,68)	3,75 (0-29,99)
Radiatio	6,78 (0,46-22,82)	3,92 (0-14,71)
OP+Radiatio	- (1,85-5,9)	- (0,99-5,39)

p-Wert	0,157	0,095
--------	-------	-------

In Abhängigkeit von der Primärtherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit.

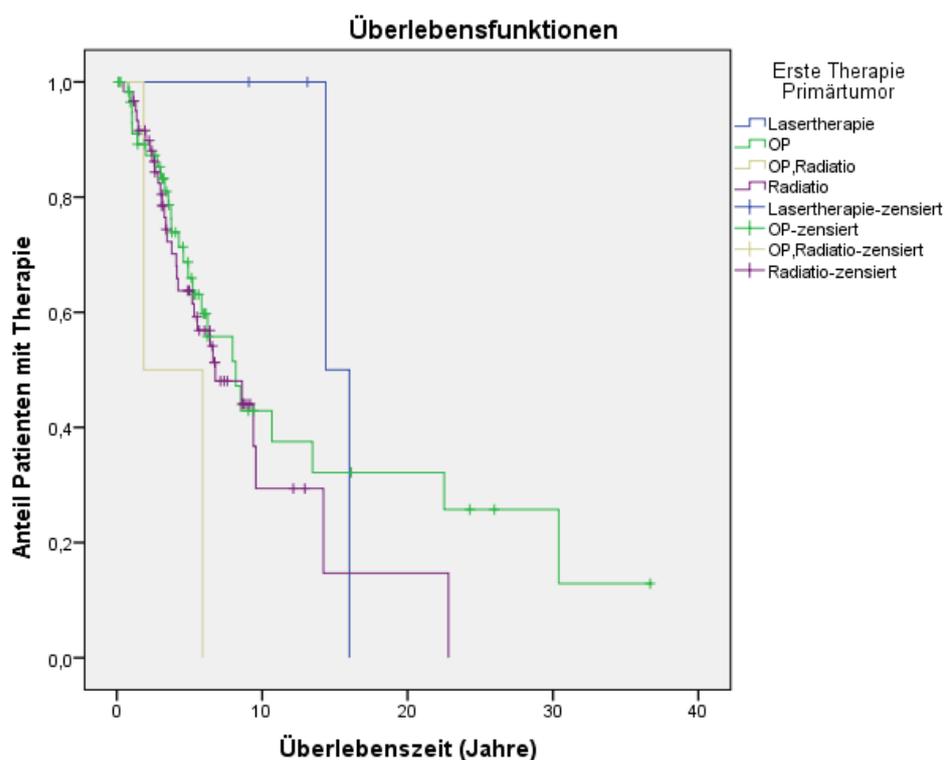


Abbildung 17 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit der ersten Therapie in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127)

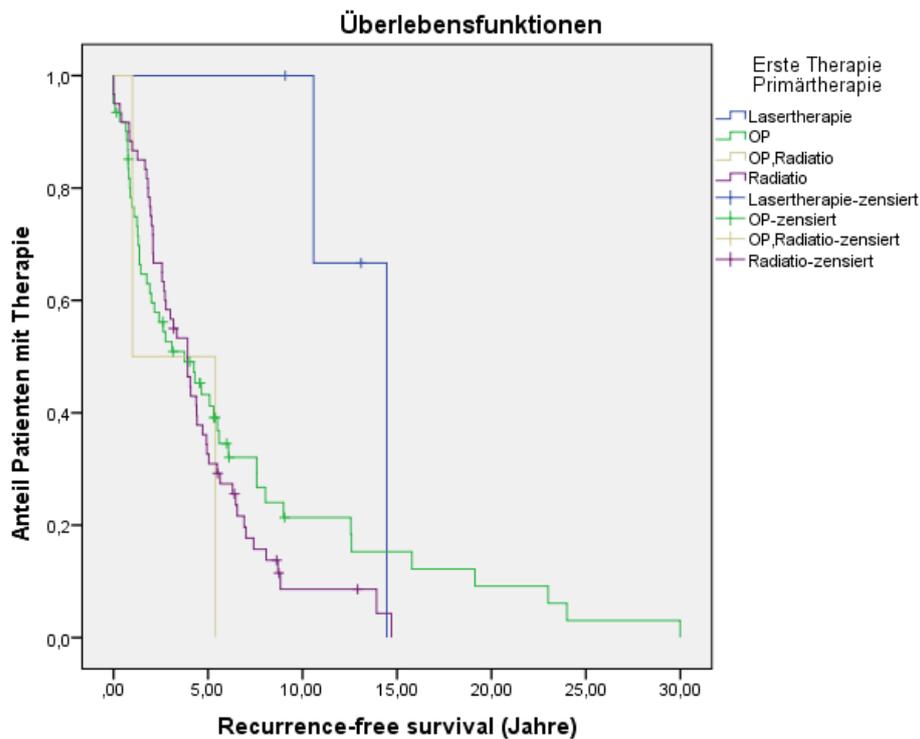


Abbildung 18 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit der Ersttherapie in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127)

### 3.6.1.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit der ersten Therapie: Bulbuserhaltend versus Bulbusentfernung

Tabelle 15 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit der ersten Therapie (bulbuserhaltend ja/nein) in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127)

Erste Therapie Bulbuserhaltend	Häufigkeit	%	Medianes Gesamtüberleben (Jahre)	Medianes Recurrence-free survival (Jahre)
Ja	71	55,91%	8,61 (0,46-22,82)	4,08 (0-14,71)
Nein	56	44,09%	8,16 (0,11-36,68)	2,75 (0-29,99)

p-Wert	0,695	0,991
--------	-------	-------

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten zwischen einer bulbuserhaltenden Ersttherapie oder einer Bulbusentfernung.

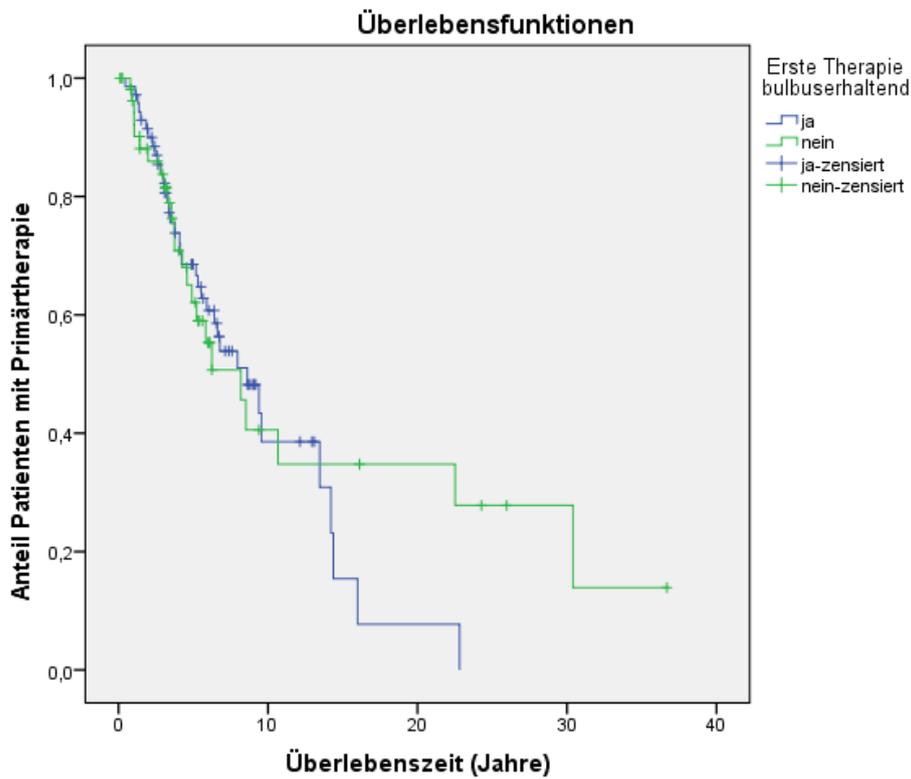


Abbildung 19 - Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der ersten Therapie (bulbuserhaltend ja/nein) in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127)

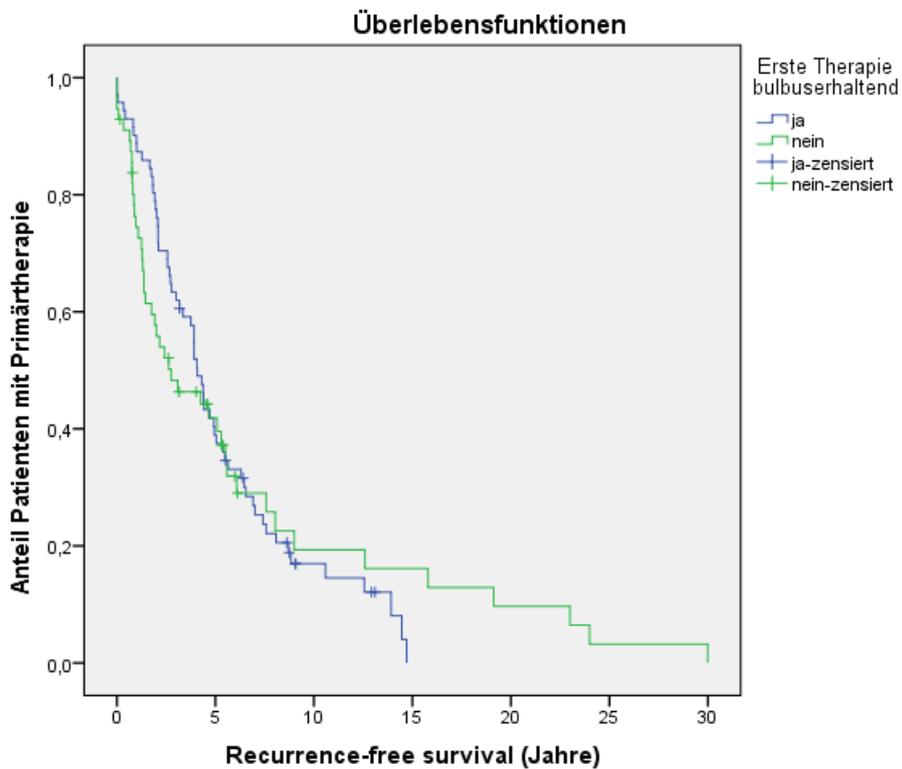


Abbildung 20 - Kaplan-Meier-Kurve des Recurrence-free survival in Abhängigkeit der ersten Therapie (bulbuserhaltend ja/nein) in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127)

### 3.6.1.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Therapieart insgesamt: Bulbuserhaltende Therapie versus Bulbusentfernung

Tabelle 16 - Überleben in Abhängigkeit der Art der Primärtherapie insgesamt in Jahren-Gesamtkollektiv (n=128)

Bulbuserhaltende Therapie	Häufigkeit	%	Medianes Überleben (Jahre)	Medianes progressionsfreies Überleben (Jahre)
Ja	58	45,31	6,78 (0,46-22,82)	3,92 (0-14,71)
Nein	69	53,91	8,18 (0,11-36,68)	3,92 (0-29,99)

<b>p-Wert</b>	0,55	0,433
---------------	------	-------

13 Patienten wurden im Verlauf noch enukleiert. Die Überlebenszeit bei bulbuserhaltender Therapie insgesamt unterscheidet sich nicht signifikant vom Überleben nach Entfernung des Bulbus. Das Recurrence-free survival ist vergleichbar.

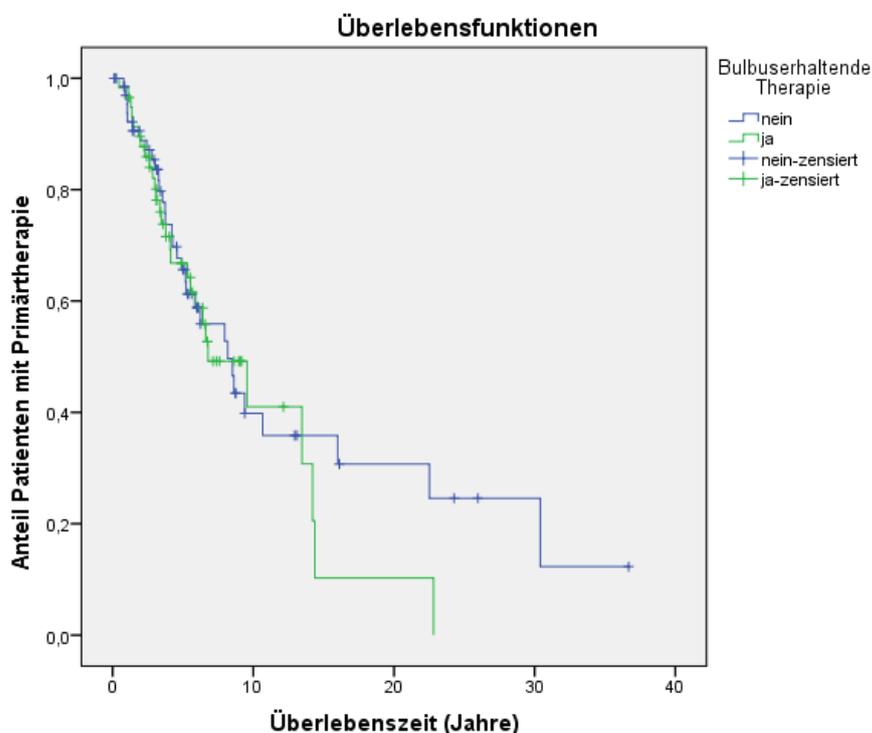


Abbildung 21 - Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtherapie in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127)

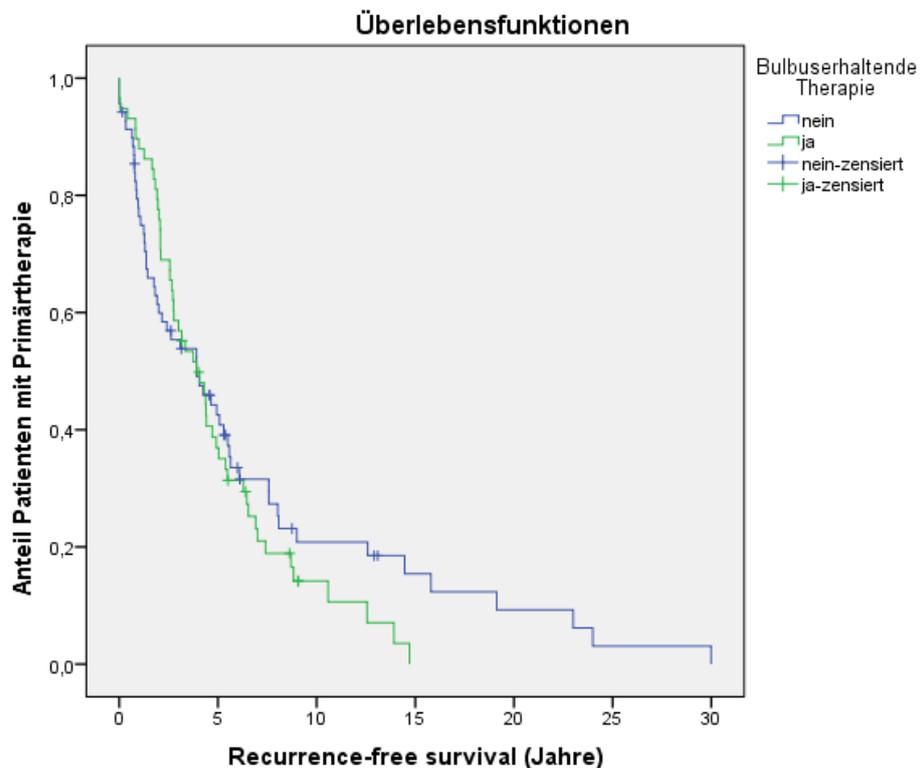


Abbildung 22 - Kaplan-Meier-Kurve der Recurrence-free survival in Abhängigkeit der Primärtherapie in Jahren-ausschließlich Patienten mit Therapie (n=127)

### 3.6.2 Therapie Metastasen

Tabelle 17 - Verschiedene Therapiearten der Behandlung von Fernmetastasen insgesamt-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

Therapie	Häufigkeit	%
<b>Operativ</b>	26	24,07%
<b>Polychemotherapie</b>	57	52,78%
<b>Monochemotherapie</b>	23	21,30%
<b>Radiatio</b>	9	8,33%
<b>Immuntherapie</b>	21	19,44%
<b>Radiofrequenzablation</b>	10	9,26%
<b>Selektive interne Radiotherapie</b>	9	8,33%
<b>Transarterielle Chemoembolisation</b>	33	30,56%
<b>Chemosaturation</b>	1	0,93%
<b>Transarterielle Chemoperfusion</b>	5	4,63%
<b>Proteinkinaseinhibitor</b>	3	2,78%
<b>keine</b>	14	12,96%

Von den 108 Patienten mit Metastasierung erhielten 94 Patienten (87,04%) eine Therapie der Metastasen. Bei einigen Patienten wurden mehrere Therapien kombiniert. Der Großteil der Patienten mit Metastasen wurde mit einer Polychemotherapie behandelt (51,85%). 30,56% erhielten eine transarterielle Chemoembolisation und bei 24,07% der Patienten wurden die Metastasen operativ behandelt. Eine Monochemotherapie wurde bei 21,30% durchgeführt.

*Tabelle 18 - Anzahl der Therapiearten bei Fernmetastasierung-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)*

<b>Anzahl Therapiearten der Metastasen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	14	12,96
<b>1</b>	38	35,19
<b>2</b>	25	23,15
<b>3</b>	18	16,67
<b>4</b>	9	8,33
<b>5</b>	4	3,70

51,85% der Patienten mit Fernmetastasierung erhielten mehr als eine Therapieform zur Behandlung der Metastasen.

### 3.6.2.1 Polychemotherapie

*Tabelle 19 - Verschiedene Polychemotherapieschemata*

<b>Therapie</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>%</b>
<b>BOLD</b>	31	28,70%
<b>GemTreo</b>	17	15,74%
<b>Carboplatin, Paclitaxel</b>	18	16,67%

Die am häufigsten angewendete Polychemotherapie war jene nach dem BOLD-Schema.

### 3.6.2.2 Monochemotherapie

Tabelle 20 - Verschiedene Monochemotherapieschemata

Therapie	Häufigkeit	%
Fotemustin	1	0,93%
DTIC	16	14,81%
Cisplatin	4	3,70%
Doxorubicin	1	0,93%

Bei den Monochemotherapien war DTIC (Dacarbazine) das am häufigsten angewandte Zytostatikum.

### 3.6.2.3 Zeit von der Metastasierung bis zum Tod in Abhängigkeit der Anzahl der Therapien

Tabelle 21 - Überlebenszeit nach Metastasierung in Abhängigkeit der Anzahl an Therapien in Jahren, 0= keine Therapie, 1= eine Therapie, 2= mindestens 2 Therapien-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

Anzahl Therapien	Häufigkeit	%	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
0	14	12,96	0,39 (0- 0,54)
1	38	35,19	0,91 (0,06-12,68)
2	56	51,85	1,66 (0- 9,93)

<b>p-Wert</b>	< 0,0001
---------------	----------

Patienten mit Fernmetastasierung, die mehr als eine Therapie erhielten, lebten signifikant länger, als Patienten die keine oder nur eine Therapie erhielten.

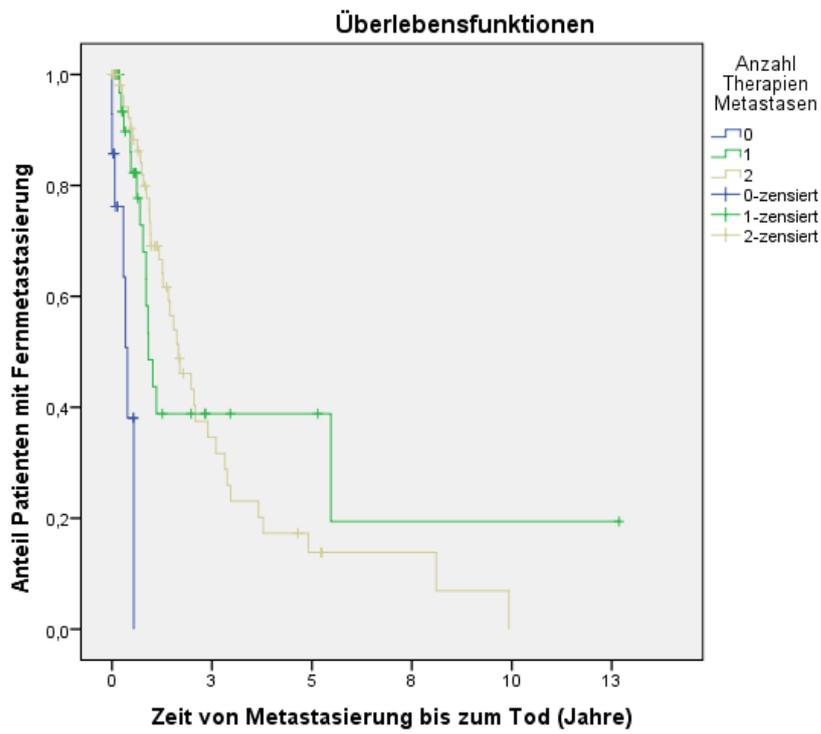


Abbildung 23 - Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeit nach Metastasierung in Abhängigkeit der Anzahl an Therapien in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

### 3.6.2.4 Erste Therapie Metastasen

Tabelle 22 - Erste Therapie der Metastasen-Gesamtkollektiv (n=128)

Therapieart	Häufigkeit	%
<b>Ablativ</b>	27	25
<b>Non-ablativ</b>	67	62,04
<b>Keine Therapie</b>	14	12,96

Tabelle 23 - Ablative und non-ablative Therapieformen

<b>Ablative Therapie</b>	<b>Non-ablative Therapie</b>
Operative Resektion	Chemotherapie
Radiofrequenzablation	Chemoembolisation/-perfusion/-saturation
	Selektive interne Radiotherapie
	Immuntherapie
	Proteinkinaseinhibitoren
	Radiatio

Die meisten Patienten mit Fernmetastasierung (62%) erhielten eine non-ablative Ersttherapie. Ein Viertel erhielt eine ablative Therapie und 12,96% keine Therapie.

### 3.6.2.5 Überlebenszeiten in Abhängigkeit der ersten Therapie

Tabelle 24 - Überlebenszeiten in Abhängigkeit der ersten Therapie der Metastasen in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

Therapieart	Medianes Überleben von Metastasierung bis Tod (Jahre)
Ablativ	2,88 (0,04-12,68)
Non-ablativ	0,94 (0-5,47)
Keine Therapie	0,39 (0-0,54)

<b>p-Wert</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
---------------	--------------------

Das Gesamtüberleben der Patienten mit Fernmetastasen war signifikant länger, wenn die erste Therapie ablative war, im Vergleich zur non-ablative Therapie.

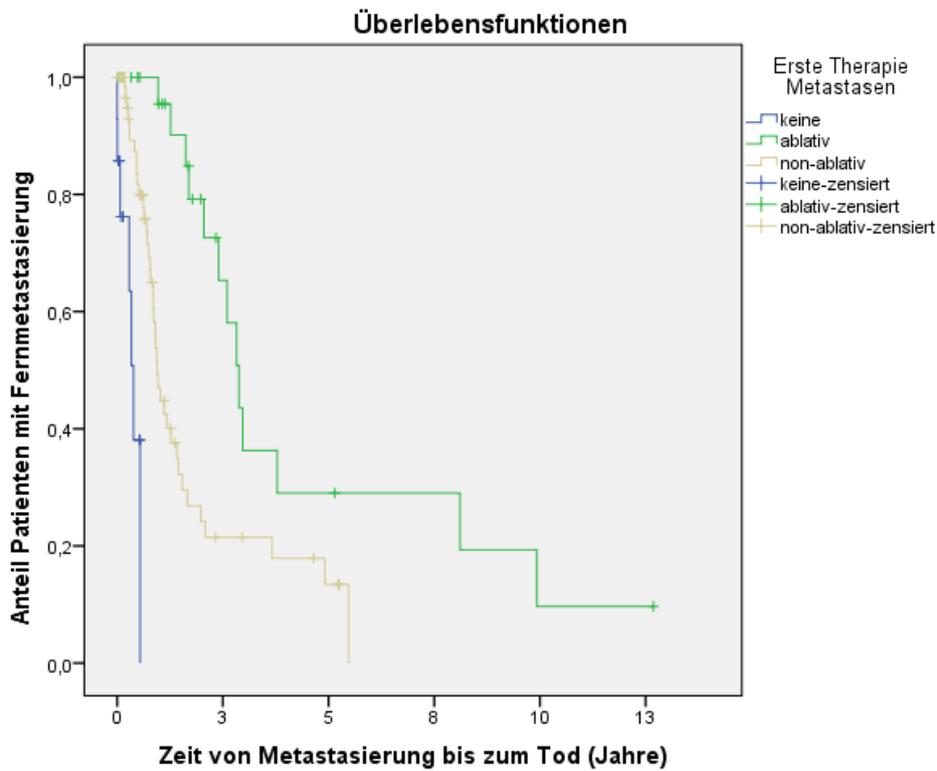


Abbildung 24 - Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeit der Patienten mit Fernmetastasierung in Abhängigkeit der ersten Therapie in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

### 3.6.2.6 Überlebenszeit bei Metastasierung mit und ohne Therapie

Tabelle 25 - Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Therapie der Metastasen in Jahren-ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

Therapie	Häufigkeit	%	Medianes Überleben (Jahre)
Ja	94	87,04	1,54 (0-12,68)
Nein	14	12,96	0,39 (0-0,54)

<b>p-Wert</b>	<b>&lt;0,0001</b>
---------------	-------------------

Das Überleben ist nach Behandlung der Metastasen signifikant verlängert, gegenüber einer Nichtbehandlung.

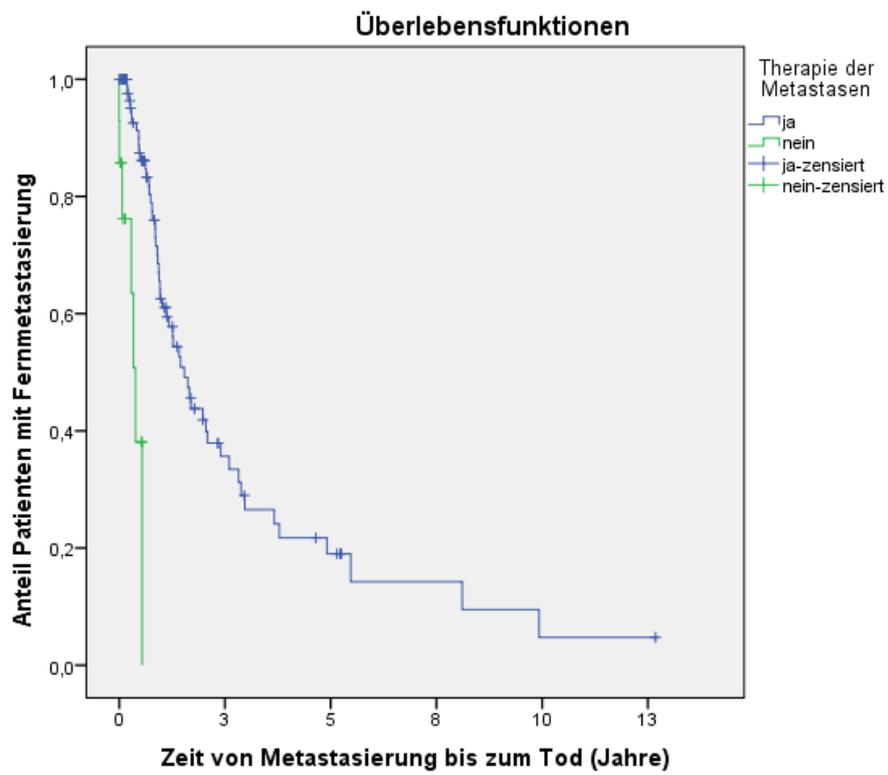


Abbildung 25 - Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit bei Fernmetastasierung in Abhängigkeit der Durchführung einer Therapie in Jahren- ausschließlich Patienten mit Fernmetastasierung (n=108)

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich

Die Kohorte des ZDO schneidet verglichen mit anderen in der Literatur beschriebenen Kohorten (zum Beispiel Virgili et al. [48], Schmittel et al. [49], Mahendraraj et al. [4] etc), in einigen Parametern schlechter ab. Dies ist dadurch bedingt, dass die analysierte Kohorte einen weitaus höheren Anteil an Patienten mit Fernmetastasierung aufweist, als dies in der Vergleichsliteratur der Fall ist. Nun stellt sich die Frage, warum dieses Missverhältnis besteht.

Die Ergebnisse wurden vermutlich durch die sogenannte „negative Selektion“ verzerrt. Damit ist gemeint, dass Fälle mit schwerwiegenderen Ausprägungen, wie zum Beispiel Fernmetastasierung, eher im ZDO behandelt werden. Die Fälle, die keine intensivierete Nachsorge benötigen, weil es sich zum Beispiel um einen kleinen, komplett resezierten Tumor handelt, werden in der Regel vom niedergelassenen Ophthalmologen kontrolliert und im ZDO möglicherweise nie gesehen. Dies liegt an den Prinzipien der Nachsorge, die bisher in Deutschland, zum Beispiel mittels einer Leitlinie, noch nicht flächendeckend vergleichbar ist. Oft werden die Patienten erst im metastasierten Stadium im ZDO vorgestellt, somit gehen deutlich mehr prognostisch ungünstige Fälle in die Analyse mit ein, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann.

Das analysierte Kollektiv zeigt orientierend dieselben epidemiologischen Kriterien wie in der Vergleichsliteratur. Geschlechter- und Altersverteilung liegen im Bereich der anderen Kohorten [4, 48, 50].

Einige Studien ermittelten, dass geringfügig mehr Männer betroffen sind; andere ergaben jedoch ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis [4, 11, 34, 50, 50]. Im Datensatz zeigte sich ein Verhältnis von m:w 1,17:1, das Signifikanzniveau wird allerdings nicht erreicht. Es zeichnet sich somit kein eindeutiger Trend ab.

Singh et al fanden heraus, dass Aderhautmelanome nur in sehr seltenen Fällen bei Personen, die jünger als 20 Jahre alt sind, vorkommen (0,8%) [9]. Im analysierten Kollektiv ist der jüngste Patient 21 Jahre alt, auffälligerweise leidet er unter Xeroderma pigmentosum und hatte bereits in jungem Alter mehrere

Hauttumoren. In einer Publikation wird eine 31-Jährige Patientin mit Xeroderma pigmentosum beschrieben, welche an einem massiven Irismelanom litt. Ein Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen ist denkbar [51].

Nur drei Personen (2,34%) des untersuchten Kollektivs sind unter 30 Jahre alt, was bestätigt, dass die Erkrankung typischerweise erst im späteren Lebensalter auftritt.

Insgesamt wird in der Vergleichsliteratur bis zum 55. Lebensjahr eine Erhöhung der Inzidenz beschrieben, die bis zum 75. Lebensjahr ungefähr stabil bleibt und danach wieder absinkt [11]. In dem analysierten Datensatz verhielt es sich ähnlich, die meisten Patienten erhielten die Erstdiagnose im Alter zwischen 55 und 60 Jahren, der Median liegt bei 60,73 Jahren. Bei Damato et al. liegt das mediane Erkrankungsalter bei 62,8 Jahren [50], bei Bedikian et al. sind es 59 Jahre [52] und bei Singh et al. 62 Jahre [5]. Im analysierten Datensatz waren signifikant mehr Patienten unter 65 Jahre alt als über 65 Jahre alt. Dies zeigt, dass es sich nicht unbedingt um einen Tumor des hohen Alters handelt. Die Tatsache, dass die Inzidenz nach dem 75. Lebensjahr wieder sinkt [11], könnte damit zusammenhängen, dass ältere Menschen eventuell Augenärzte aufgrund von Immobilität seltener aufsuchen. Außerdem wird eine beginnende Symptomatik, wie zum Beispiel ein Visusverlust, oft nicht mehr abgeklärt.

Es ließ sich kein signifikanter Einfluss durch das Geschlecht auf epidemiologische Charakteristika feststellen. Auffällig war jedoch, dass der Altersmedian bei Erstdiagnose bei Frauen um 3,68 Jahre geringer war, auch wenn dieses Ergebnis nicht das Signifikanzniveau erreichte. Ein Erklärungsansatz wäre, dass Frauen generell eher früher einen Arzt aufsuchen, und so die Diagnose auch früher gestellt werden kann. In der Vergleichsliteratur finden sich hierzu keine Angaben.

Trotz der im Hinblick auf die Metastasierung, schlechteren Ergebnisse, sind die epidemiologischen Kriterien des Datensatzes vergleichbar mit denen anderer Kohorten, was zeigt, dass es sich um ein repräsentatives Kollektiv handelt.

In der Kohorte des ZDO war die Mehrzahl der Tumoren im linken Auge lokalisiert. Allerdings wird in der Vergleichsliteratur einstimmig von einer ausgeglichenen Seitenverteilung gesprochen [1, 4], sodass von einem Zufall auszugehen ist.

Nur ein geringer Prozentsatz (1-3%) der Patienten hat laut Vergleichsliteratur bei der Diagnosestellung bereits detektierbare Metastasen [16]. Bei Pach et al. sind es 2,2% [53], Mahendraraj et al. ermitteln 1,6% Patienten mit Fernmetastasierung [4]. Allgemein wurde dieser Parameter nur in sehr wenigen Studien bestimmt.

Im Tübinger Kollektiv war der Prozentsatz mit 3,9% der Patienten geringfügig höher. Vermutlich aus dem Grund, dass Patienten, bei denen bereits bei der Diagnosestellung der Primärerkrankung eine Metastase detektiert wird, direkt in ein spezialisiertes Zentrum wie das ZDO überwiesen werden.

Das Melanom des Auges führt letztendlich bei circa 50% der Patienten im weiteren Verlauf zu Organmetastasen, da vermutlich schon früh Mikrometastasen in die Blutbahn geschwemmt werden [16, 54, 55]. Shields et al. sprechen lediglich von 30% der Patienten. Dabei beziehen sie sich auf ein großes Kollektiv von fast 5000 Patienten. Eventuell waren aufgrund der hohen Anzahl auch viele günstige Verläufe der Erkrankung miteingeschlossen. Außerdem ist die Publikation schon über 20 Jahre alt, es könnte sein, dass manche Metastasen damals, aufgrund qualitativ eingeschränkter Bildgebungsverfahren, noch nicht detektiert werden konnten [56].

Im vorliegenden Datensatz ist der Prozentsatz mit 84,4% der Patienten mit Organmetastasen zum Zeitpunkt der Analyse sehr viel höher. Sowohl der höhere Wert der Metastasierung bei Diagnosestellung, als auch zum Zeitpunkt der Analyse, kann wieder mit der eingangs erklärten negativen Selektion am ZDO erklärt werden.

Im diskutierten Gesamtkollektiv war bei 80,5% aller Patienten die Leber von einer Fernmetastasierung betroffen, beziehungsweise 95,4% der Patienten mit tatsächlich aufgetretener Metastasierung. In der Vergleichsliteratur gibt es diesbezüglich unterschiedliche Angaben, einerseits wird sie mit über 90% angegeben, was mit den analysierten Daten übereinstimmt [16]. Auch die

Kohorte von Eskelin et al. zeigt einen hohen Prozentsatz an Patienten mit Leberbeteiligung von 92% [57], Kath et al. ermittelten 87% [58].

Bei Rietschel et al. hingegen sind es nur 77,3% [59] und bei Hsueh et al. sogar nur 70% [47]. Dies ist im Vergleich gering. Die unterschiedlichen Zahlen können mit der unterschiedlichen Fallzahl der Studien zusammenhängen. Außerdem werden am ZDO mehrere moderne Ansätze verfolgt, die Lebermetastasen zu behandeln. Zum Beispiel wird in Tübingen die Radiofrequenzablation durchgeführt, weswegen eventuell Patienten mit Lebermetastasierung eher am ZDO behandelt werden.

Warum gerade die Leber der Hauptort für Fernmetastasen des Aderhautmelanoms ist, ist noch nicht vollständig geklärt. Ein Ansatz ist, dass die Tumorzellen ein bestimmtes Molekül, den IGF-1-Rezeptor exprimieren. Es handelt sich dabei um einen Rezeptor des Insulin-like growth factor, welcher in hohem Maße in der Leber produziert wird [16]. Es zeigte sich, dass einige Aderhautmelanome den Chemokinrezeptor CCR7 exprimieren, was häufiger zu Lebermetastasierung führt. Man nimmt an, dass CCR7 an der Regulation der Migration und Adhäsion von Tumorzellen beteiligt ist. Vor allem in der Leber befinden sich die Liganden des Chemokinrezeptors, was die Affinität der Metastasen zur Leber mittels Chemotaxis erklären könnte [60].

Barak et al. fanden heraus, dass die Höhe der Marker Osteopontin, melanoma inhibitory activity (MIA) und S-100-beta im Serum mit dem Auftreten von Lebermetastasen korreliert [61].

In seltenen Fällen tritt das Problem auf, dass ein Patient sowohl an einem Aderhaut-, als auch an einem kutanen Melanom erkrankt und Metastasen entwickelt, die man nicht eindeutig einem der beiden Tumoren zuordnen kann. Dies ist insofern problematisch, weil sich die Therapieformen unterscheiden. In solchen Fällen gibt es die Möglichkeit, die Metastasen auf Mutationen zu untersuchen.

Van Raamsdonk et al. beschrieben, dass in Metastasen von Aderhautmelanomen häufig GNAQ oder GNA11 Mutationen gefunden wurden. In Metastasen des kutanen Melanoms dagegen sind es meist BRAF- oder NRAS-Mutationen, diese kommen beim Aderhautmelanom nicht vor [62].

Im analysierten Kollektiv waren bei 65,7% der Patienten mit Fernmetastasierung mindestens zwei Organsysteme befallen, was auf die hohe Aggressivität dieser Tumorerkrankung schließen lässt. Hsueh et al. ermittelten jedoch nur einen Prozentsatz von 28% der Patienten, bei welchen mindestens zwei Organsysteme befallen sind [47]. Ähnliche Zahlen lieferten Valpione et al., mit 28,9% bzw 29,4% (zwei Kohorten) [63].

Hier wird wieder deutlich, dass am ZDO die gravierenderen Fälle, mit einer höheren Zahl an betroffenen Organsystemen, behandelt werden, als an anderen Kliniken.

Im Median hat jeder Patient des Kollektivs zwei Organsysteme, die von Fernmetastasierung betroffen sind. Dazu finden sich in der Vergleichsliteratur nur wenige Zahlen.

Außer der Leber waren am häufigsten die Lungen, die Weichteile, inklusive Lymphknoten und Haut, sowie die Knochen betroffen.

In der Vergleichsliteratur wird als häufiger Metastasierungsort zusätzlich noch das ZNS angegeben [19]. Im analysierten Kollektiv jedoch waren ZNS-Metastasen mit 4,7% recht selten und ausschließlich im Gehirn lokalisiert.

In dieser Kohorte zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lokalisation von Metastasen in Abhängigkeit des Geschlechts. Dennoch fiel auf, dass Frauen häufiger an Lungen-, und Männer häufiger an Knochenmetastasen litten. Dazu gibt es in der Vergleichsliteratur keine Daten.

Kaliki et al. beschreiben, dass die Metastasierungsrate bei jüngeren Menschen niedriger sei als bei älteren [64]. Dies ließ sich im vorliegenden Datensatz nicht bestätigen, hier hatten die unter 65-Jährigen häufiger Metastasen als die älteren Patienten, das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht. Auch diese Auffälligkeit kann durch die negative Selektion erklärt werden. Junge Patienten, die an einem metastasierten Aderhautmelanom leiden, werden vermutlich eher an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen, als alte, multimorbide Patienten mit einem ohnehin schon schlechten Allgemeinzustand.

Geht die gesamte Kohorte des ZDO in die Berechnung mit ein, auch jene Patienten die zum Zeitpunkt der Analyse keine Metastasen hatten, beträgt das mediane Recurrence-free survival 3,91 Jahre. In der Vergleichsliteratur finden sich dazu bisher keine Angaben. Verglichen mit dem kutanen malignen Melanom ist das jedoch kurz [65].

Berechnet man das Recurrence-free survival nur jener Patienten, die letztendlich an Fernmetastasen litten, ergibt sich ein Wert von 2,77 Jahre. Auch dieser Zeitraum ist im Vergleich zu anderen Kohorten eher kurz.

Eskelin et al. ermittelten einen Wert von 2,75 Jahren (92% Leberbeteiligung) [57], Hsueh et al. 3,75 Jahre (70% Leberbeteiligung) [47] und Kath et al. 3 Jahre (87% Leberbeteiligung) [58].

Hier fällt auf, dass die Zeitspanne des Recurrence-free survival in diesem Vergleich umso kürzer ist, je höher die Leberbeteiligung ist.

Sowohl die Kohorte des ZDOs als auch jene von Eskelin et al. weisen eine sehr hohe Leberbeteiligung sowie das kürzeste Recurrence-free survival auf. Dahingegen weist die Kohorte von Hsueh et al. lediglich eine Leberbeteiligung von 70% und das längste Recurrence-free survival in diesem Vergleich auf [47]. Auch in der Kaplan-Meier-Analyse der Kohorte des ZDOs zeigt sich dahingehend ein Unterschied, allerdings erreicht dieser das Signifikanzniveau nicht, was vor allem daran liegen mag, dass lediglich fünf Patienten mit Fernmetastasierung keinen hepatischen Befall zeigten.

Insgesamt könnte man den Schluss ziehen, dass die Metastasierung der Leber früher stattfindet, als die der anderen Organsysteme. Schon aus früheren Publikationen ist bekannt, dass die Leber in der Regel der erste Metastasierungsort ist [2]. Im Vergleich zum kutanen Melanom ist dieser Anteil sehr viel höher [18].

Dies bedeutet, dass der Fokus der Nachsorge auf der Leber liegen sollte. Mittels Sonographie, oder in Verdachtsfällen auch MRT, sollten engmaschige Kontrollen stattfinden. Da der Zeitraum der Detektion der ersten Metastase in der untersuchten Kohorte zwischen 0 und 30 Jahren stattfand, ist es schwierig, geeignete Zeitabstände der Kontrollen festzulegen. Da jedoch trotzdem die

meisten Metastasen innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach der Diagnose auftreten [12], sollte man in dieser Zeit eine intensive Nachsorge betreiben, z.B. halbjährliche Sonographien. Später könnte dann der Abstand vergrößert werden. Eskelin et al. fanden heraus, dass einige Patienten mit Lebermetastasen erhöhte Leberenzyme (AST, ALP, AP) sowie erhöhte LDH-Werte aufwiesen. Eine Erhöhung der Serum-AP konnte als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden [57].

Bezüglich des Einflusses des Geschlechts zeigten Zloto et al., dass Männer früher und öfter an Metastasen leiden [66]. Im analysierten Kollektiv verhielt es sich jedoch anders, hier litten Frauen geringfügig öfter an Metastasen, was jedoch nicht signifikant war. Das Recurrence-free survival war bei Frauen etwas länger, was sich mit den Ergebnissen von Zloto et al. deckt, jedoch ist auch dieses Ergebnis nicht signifikant, sodass sich keine eindeutige Aussage treffen lässt.

Auffällig war, dass das Recurrence-free survival bei den Patienten mit Metastasierung unter 65 Jahre signifikant verlängert war, gegenüber dem der über 65-Jährigen. Ähnliche Ergebnisse erhielt auch Kath et al., er setzte die Grenze jedoch bereits bei 50 Jahren [58]. Warum dies so ist, ist unklar. Ein Erklärungsansatz wäre, dass das Immunsystem von jüngeren Menschen deutlich aktiver und effektiver ist als das älterer Menschen. Dies zeigt sich generell in der erhöhten Prävalenz von zum Beispiel Infektionen oder Krebserkrankungen im Alter [67]. Das Immunsystem der jüngeren Patienten scheint in der Lage zu sein, eine Metastasierung länger hinauszuzögern. Daraus könnte man ableiten, dass Patienten über 65 Jahre noch engmaschigere Kontrollen benötigen als die jüngeren Patienten.

Das mediane Gesamtüberleben der Kohorte des ZDO beträgt 7,97 Jahre, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 66,3%. Vor allem im Vergleich zum kutanen Melanom ist das gering, bei der Literaturstudie über das maligne Melanom der Haut von Svedman et al. ließen sich Überlebensraten zwischen 80 und über 90% feststellen, wenn alle Tumorstadien mit einbezogen wurden, wie es in diesem Datensatz der Fall ist [65].

Auch im Vergleich zu anderen Kohorten mit Aderhautmelanomen ist das schlechter: Virgili et al. ermittelten bei ihrem Kollektiv (5788 Fälle) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68,9% [48]. Schmittel et al. berechneten 74,6% (191 Fälle, 15,9% Metastasen) [49], Chew et al 73% (308 Fälle) [54], Mahendraraj et al. 79,8% (7516 Fälle) [4], Shields et al. 80% (5000 Fälle) [56] und Singh et al. sogar 81,6% (4070 Fälle) [5].

Zum einen kann das schlechtere Gesamtüberleben am ZDO an der deutlich geringeren Fallzahl der Kohorte liegen. Zum anderen kann es auch durch die eingangs erklärte negative Vorselektion und die damit verbundene sehr hohe Metastasierungsrate bedingt sein. In fast allen oben genannten Kohorten wurde die Metastasierungsrate im Verlauf nicht bestimmt. Bei Schmittel et al. war sie mit 15,9% extrem gering [49].

Bezüglich des Geschlechts in Abhängigkeit des Gesamtüberlebens berichteten Zloto et al., dass die Mortalität aufgrund des Melanoms bei Männern höher sei [66]. Im vorliegenden Datensatz jedoch waren mehr Frauen als Männer zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben, außerdem war das Gesamtüberleben der Frauen kürzer. Beide Ergebnisse erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau, sodass man nicht von einem klaren Hinweis sprechen kann. Betrachtet man das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Alters, fällt auf, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten über 65 Jahren, zu jenen unter 65 Jahren gab. Die Ergebnisse von Myanmoto et al. und Damato et al, dass das Gesamtüberleben sich mit dem Alter verkürzt [68, 69], konnten in diesem Kollektiv nicht bestätigt werden.

Wobei man sagen kann, dass ältere Patienten per se oft eine kürzere Überlebenszeit haben, bedingt durch häufiger auftretende Komorbiditäten, welche die Lebenserwartung verkürzen.

Im diskutierten Kollektiv wurde der Primärtumor in der Ersttherapie zu fast gleichen Teilen operativ oder mittels Radiotherapie behandelt. Genauso verhielt es sich bei Mahendraraj et al. [4]. Dies ist aber eher ungewöhnlich, bei Schmittel et al. erhielten 70% eine primäre Radiotherapie [49]. Allgemein wird in der Vergleichsliteratur aktuell die Brachytherapie als häufigste Primärtherapie

aufgeführt [24, 70]. Der Anteil der Patienten mit einer operativen Primärtherapie sank in den letzten Jahren, zu Gunsten der Radiotherapie [5].

Circa ein Drittel der Patienten aus Tübingen erhielten mehrere Therapien sequenziell, wobei insgesamt die operative Therapie am häufigsten angewendet wurde. Bei der operativen Therapie handelte es sich meistens um Enukleationen, bei der Radiotherapie wurde am häufigsten die Brachytherapie durchgeführt.

Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurde überprüft, ob es die Überlebenszeit und das Recurrence-free survival signifikant verlängert, wenn mehr als eine Primärtherapie angewendet wird. Dies ist nicht der Fall. Die Tatsache, dass über ein Drittel der Patienten bis zu vier Primärtherapien erhielten, kann dadurch erklärt werden, dass in manchen Fällen vor einer Operation die Tumormasse erst verkleinert werden musste. Außerdem dachte man, dass zum Beispiel eine Nachbestrahlung Überlebensvorteile bringen könnte. In anderen Fällen versuchte man es erst mit einer bulbuserhaltenden Therapie und enukleierte dann letztendlich doch.

Es fällt auf, dass im analysierten Kollektiv über die Hälfte der Patienten im Endeffekt eine Enukleation erhielten, obwohl dies nicht der aktuelle Standard ist. Dies kann damit erklärt werden, dass der Datensatz auch weiter zurückliegende Fälle enthält (bis Diagnosedatum 1976). In der Vergleichsliteratur ist beschrieben, dass bis in die 1970er Jahre die Enukleation die häufigste Primärtherapie war [19, 24]. Außerdem werden, wie bereits schon erwähnt, die schwerwiegenderen Fälle im ZDO Tübingen behandelt, bei welchen zum Beispiel eine Enukleation, aufgrund der großen Ausdehnung des Tumors, unter Umständen die einzige Therapiemöglichkeit ist. Auch gibt es Fälle, bei welchen zuerst eine Brachytherapie und anschließend eine Enukleation durchgeführt wurde, vermutlich aufgrund der hohen Aggressivität des Tumors.

Bei der Analyse, ob die Überlebenszeit und das Recurrence-free survival abhängig von der Ersttherapie sind, ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer Operation, einer Radiotherapie, einer Laserbehandlung und einer kombinierten operativen und Radiotherapie feststellen. Man geht davon aus, dass sich schon früh Mikrometastasen bilden, sodass die Art der Ersttherapie für das Gesamtüberleben nicht relevant ist [24], was auch auf dieses Kollektiv zutrifft.

Ferner wurden die Überlebenszeiten von den bulbuserhaltenden Therapieformen (Resektion, Radiotherapie, Immuntherapie, Lasertherapie) mit denen der Enukleationen verglichen. Dabei zeigten sich weder in der Ersttherapie, noch in der Therapie insgesamt (13 Patienten wurden im Verlauf noch enukleiert) signifikante Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit, sowie dem Recurrence-free survival. Wie auch bereits in der Vergleichsliteratur beschrieben, ist es für das Überleben des Patienten unerheblich, ob das Auge enukleiert wird oder nicht [33]. Dies wurde 2006 ebenfalls schon in der COMS-Studie gezeigt [71].

Natürlich macht es für die Sehleistung, und damit für das Ausmaß der Behinderung im Alltag des Patienten, einen erheblichen Unterschied, ob ein Auge enukleiert wird oder nicht. Die Lebensqualität eines Patienten, der ein Auge verloren hat, ist nicht zuletzt nur durch die fehlende Sehfähigkeit des entfernten Auges geschmälert. Ferner können auch kosmetische Aspekte, sowie der Umgang mit der Prothese sehr belastend sein. Hinzu kommt die Sorge vollständig zu erblinden, falls es zu einem Schaden am gesunden Auge kommt. Bei den bulbuserhaltenden Therapien kommt es in der Regel nicht zum vollständigen Verlust der Sehleistung. Ob es zu einer Sehminderung kommt oder nicht, hängt vor allem von der Lokalisation und der Größe des Tumors ab [19]. Hat der Tumor jedoch eine bestimmte Größe überschritten ( $> 8\text{mm}$ ), oder ist die Prognose des Visus aufgrund einer Lokalisation nahe des Sehnervs ohnehin schlecht, werden auch heute noch Enukleationen durchgeführt [32].

Die 5-Jahres-Überlebensrate blieb in den letzten 20 Jahren, trotz Paradigmenwechsel in der Primärtherapie von der Enukleation zur bulbuserhaltenden Therapie, weitgehend stabil [32]. Dies weist nochmals darauf hin, dass, wenn die Umstände es zulassen, die bulbuserhaltende Therapie einer Enukleation vorgezogen werden sollte.

Allgemein wurden am ZDO ungefähr dieselben Therapiemethoden angewandt wie in der Vergleichsliteratur, außer dass die Enukleationen etwas häufiger durchgeführt wurden. Auch hier wird wieder bestätigt, dass es für das Gesamtüberleben der Patienten unerheblich ist, welche Primärtherapie gewählt wird.

Bei der Kohorte des ZDO betrug die Zeit von der Diagnose der ersten Fernmetastase bis zum Tod im Median 1,42 Jahre. Dies erscheint gering, vor allem im Hinblick auf die Überlebenszeiten des kutanen Melanoms [65]. Im Vergleich zu anderen Kohorten ist es aber ein durchaus akzeptabler Wert. So ermittelten Rietschel et al. 1,04 Jahre (ausschließlich Patienten mit Stage 4) [59], Eskelin et al. nur 0,7 Jahre (alle Patienten verstorben) [57]. Bei Hsueh et al. waren es 0,92 Jahre (alle Patienten verstorben) [47] und bei Kath et al. 0,75 Jahre (22 Patienten verstorben, 2 am Leben) [58], bei Rajpal et al. sogar nur 0,68 Jahre (35 Fälle) [72].

Erfreulicherweise lebten in der Kohorte des ZDO sieben Patienten sogar noch länger als fünf Jahre.

Insgesamt lässt sich die Aussage treffen, dass das Überleben nach Auftreten der ersten Metastase aller zum Vergleich herangezogenen Kohorten kurz ist, die Kohorte des ZDO schneidet dabei etwas besser ab. Dass die Überlebenszeit am ZDO länger ist, könnte am relativ hohen Anteil der ablativen Therapiemethoden liegen, was noch ausführlich erläutert wird. Außerdem sind die Arbeiten der Vergleichsliteratur alle schon mindestens 10 Jahre alt, die Therapiekonzepte haben sich jedoch mittlerweile geändert.

Rietschel et al. identifizierten mehrere Faktoren, die zu einem verlängerten Überleben führten: Alter bei Erstdiagnose unter 60 Jahre, lange Zeit zwischen Erstdiagnose und Metastasierung, Erstpräsentation der Metastasen in der Lunge oder in Weichteilen, operative oder intrahepatische Therapie, und das weibliche Geschlecht [59].

Kim et al. ermittelten, dass das Überleben nach Metastasierung signifikant verlängert wird, wenn die Metastasen zu einem Zeitpunkt entdeckt werden, wenn diese noch asymptomatisch sind. Allerdings kommt dieser Effekt durch eine lead-time bias zustande [73].

Die Überlebenszeit bei hepatischem Befall, im Vergleich zur Metastasierung anderer Organsysteme, stellte sich im Tübinger Kollektiv als kürzer heraus. Doch auch dieser Unterschied ist aufgrund der geringen Fallzahl ausschließlich

extrahepatischer Metastasierung nicht signifikant. Eine ähnliche Beobachtung jedoch machten bereits Kath et al. [58], Rajpal et al. [72] und Hsueh et al. [47]. Auch Valpione et al zeigen, dass eine Leberbeteiligung mit einer schlechteren Prognose einhergeht [63]. Dies unterstützt das Ergebnis, dass die Überlebenszeit bei hepatischer Metastasierung kürzer ist als bei Metastasierung anderer Organsysteme.

In der Tübinger Kohorte betrug die Überlebenszeit von der Detektion der ersten Fernmetastase bei Leberbeteiligung bis zum Tod circa 1,27 Jahre, dies deckt sich mit den Ergebnissen von Kodjikian et al., die 1,25 Jahre ermittelten [74].

Für die Therapie der Metastasen gibt es mehrere Ansätze. In unserer Auswertung wurde bei der Ersttherapie zwischen einer ablativen und einer non-ablativen Therapie unterschieden. Bei der ablativen Therapie, welche aus operativer Resektion oder Radiofrequenzablation besteht, wird die Metastase in der Regel entfernt oder zerstört. Diese Therapie ist aber nur bei bestimmten Metastasen, beziehungsweise bestimmten Lokalisationen möglich. Um eine Resektion durchführen zu können, muss es sich möglichst um einzelne, solitäre Metastasen handeln, die gut zugänglich sind. Im Tübinger Kollektiv war dies zum Beispiel bei einzelnen Leber- oder Lungenmetastasen, sowie bestimmten Weichteilmastasen der Fall. Die RFA wird bisher fast ausschließlich bei Lebermetastasen angewendet [75]. Bei der non-ablativen Therapie, zu welcher Chemotherapie, Radiatio, Immuntherapie, SIRT, Chemosaturation, TACE, TACP sowie der Einsatz von Proteinkinaseinhibitoren gehört, wird die Metastase nicht entfernt, sondern lediglich so behandelt, dass sie kleiner wird und im besten Fall komplett verschwindet.

Von den 108 Patienten, die Fernmetastasen aufwiesen, erhielten 94 eine Therapie. Die Ersttherapie bestand zu einem deutlich höheren Anteil aus einer non-ablativen Therapie, nur ein Viertel der Patienten wurden ablativ behandelt. Dieser Unterschied kommt dadurch zustande, dass die meisten Metastasen nicht die Kriterien für eine ablative Therapie erfüllen. Auch bei Hsueh et al. erhielten nur 21% eine ablative (operative) Therapie [47]. Bei Kath et al. waren es 16,7% [58], bei Rietschel et al. 19% [59] bei Eskelin et al. lediglich 9,9% [57]. Bei

Bedikian et al. wurden sogar ausschließlich non-ablative Verfahren verwendet [52]. Hier fällt auf, dass der Anteil an ablativen Therapiemethoden am ZDO höher ist. Außerdem kam in keiner der oben genannten Kohorten die Radiofrequenzablation zum Einsatz, vermutlich da diese ein relativ neues Verfahren ist.

Bei der Analyse der Überlebenszeiten, bezogen auf die Ersttherapie der Filiae, ergab sich, wie zu erwarten, in der Tübinger Kohorte ein signifikanter Unterschied zwischen der ablativen und der non-ablativen Therapie. Die Patienten, welche eine ablative Ersttherapie der Metastasen erhielten, lebten im Median 1,94 Jahre länger, im Vergleich zu Patienten, die mit einer non-ablativen Therapie behandelt wurden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Rietschel et al. [59] und Hsueh et al. [47].

Es lässt die Aussage zu, dass es sich lohnt Metastasen, wenn möglich, zu reseziieren oder mittels RFA zu behandeln, um eine möglichst lange Überlebenszeit zu erreichen.

Über die Hälfte jener Patienten des Tübinger Kollektivs, bei welchen Fernmetastasen auftraten, erhielten mindestens zwei verschiedene Therapien. Allein diese Kenntnis zeigt, wie ineffektiv die aktuelle Erstlinientherapie ist. Des Weiteren zeigte sich, dass jene Patienten, welche mehr als eine Therapie erhielten, nach der Detektion der ersten Metastase signifikant länger überlebten. Dies ist aber vermutlich nicht mit der besseren Effektivität mehrerer Therapien zu erklären. Es liegt eher daran, dass Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand noch zusätzliche Therapien erhielten, beziehungsweise bei jenen Patienten, die schnell verstarben, nicht mehr die Möglichkeit bestand, mehrere Therapien zu kombinieren.

Bei Rietschel et al. erhielten 41% der Patienten eine systemische Chemotherapie. Es fiel auf, dass ein komplettes Ansprechen jedoch nur durch eine lokale Therapie, wie die lokale Chemotherapie oder eine Operation erreicht wurde [59]. Auch bei Bedikian et al. bekam der Großteil der Patienten als First-

Line-Therapie eine intravenöse Chemotherapie [52]. Im Tübinger Kollektiv wurden insgesamt ebenfalls die meisten Patienten mit einer Chemotherapie behandelt.

Insgesamt wurde am ZDO am häufigsten die Polychemotherapie angewandt. Allerdings scheint es auch im Vergleich zur Literatur kein einheitliches Schema zu geben, verschiedene Substanzen kommen zur Anwendung. Das gängigste Schema in dieser Kohorte war das BOLD-Schema. Nathan et al. ermittelten eine Ansprechrate von 20%, jedoch kam es unter anderem zu starker pulmonaler Toxizität [76]. Pyrhonen et al. erzielten bei Patienten nach zwei Zyklen BOLD eine Überlebenszeit von 12 Monaten [77]. Andere Methoden am ZDO waren die Kombinationen Carboplatin und Paclitaxel, sowie Gemcitabin und Treosulfan.

Schmittel et al. ermittelten mit der Kombination aus Gemcitabin und Treosulfan ein progressionsfreies Überleben von circa drei Monaten, im Gegensatz zu zwei Monaten mit Treosulfan alleine [78]. Über die Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Sorafenib berichten Bathia et al. über ein längeres stabiles Krankheitsbild bei manchen Patienten [79].

Neben der Polychemotherapie kommen natürlich auch Monochemotherapeutika prinzipiell in Frage. Dabei handelt es sich um Dacarbazin, Fotemustin, Cisplatin oder Doxorubicin. Diese haben den Vorteil einer geringeren Toxizität, bei akzeptierter geringerer Effektivität.

Die zweithäufigste Therapie der Metastasen war im Tübinger Kollektiv die transarterielle Chemoembolisation, sie kam jedoch lediglich bei Lebermetastasen zur Anwendung und wurde häufig mit anderen Therapiemethoden kombiniert. Das Ziel hierbei ist es, die Tumormasse zu verringern. Diese lokoregionäre Therapie zeigte in verschiedenen Studien gute Ergebnisse. Bedikian und Legha et al. ermittelten bei einer Kohorte von Patienten mit Lebermetastasen eine Ansprechrate der Chemoembolisation von 36%, im Gegensatz zu systemischen Chemotherapeutika mit nur 1%. Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 14,5 Monaten bei den Patienten, die auf die Therapie ansprachen [52]. Eine neuere Art der Therapie ist die Immuntherapie. In Tübingen wurde sie bei

ungefähr einem Fünftel der Patienten angewendet. Es handelte sich dabei um die Antikörper Ipilimumab, Pembrolizumab und Nivolumab, sowie alpha-Interferon und PEG-Interferon.

Die Behandlung mit dem CTLA4-Antikörper Ipilimumab ist beim kutanen Melanom inzwischen Standard und verlängert die Überlebenszeit signifikant [80]. Bis heute gibt es erst wenige Erfahrungen über die Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms mit Ipilimumab. Es scheint zumindest bei einigen Patienten anzuschlagen und die Überlebenszeit zu verlängern [80, 81]. Im analysierten Kollektiv erhielten acht Patienten als Zusatztherapie Ipilimumab und zwei Patienten eine Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab. Ein Patient erhielt Pembrolizumab.

In Studien über das kutane Melanom zeigte sich die Überlegenheit der PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab. Auch die Kombination aus Nivolumab/Pembrolizumab und Ipilimumab ist einer alleinigen Ipilimumab-Therapie überlegen, jedoch treten signifikant häufiger Nebenwirkungen auf [82]. Inwieweit diese Erkenntnisse auf die Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms übertragen werden können ist noch unklar.

Eine weitere lokoregionäre Therapieform ist die Selektive interne Radiotherapie (SIRT). Diese non-ablative Methode wurde bei neun Patienten des Tübinger Kollektivs durchgeführt.

Kucuk et al. zeigten, dass eine SIRT die Überlebenszeit bei inoperabler hepatischer Metastasierung verlängern kann. Sie bezieht sich jedoch nicht auf das metastasierte Aderhautmelanom [43].

Neben den häufiger angewendeten non-ablativen Therapieoptionen stellen ablative Therapien eine wichtige Säule in der Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms dar. Insbesondere die Radiofrequenzablation scheint hier einen hohen Stellenwert zu haben. Mariani et al. zeigten, dass sie eine parenchymsparende Alternative zur Leberresektion darstellt. Außerdem kann die RFA auch bei Patienten, deren Allgemeinzustand eine größere Operation nicht zulässt, angewendet werden [83].

Im analysierten Kollektiv erhielten zehn Patienten eine Radiofrequenzablation einer Lebermetastase, jedoch neun davon in Kombination mit anderen Therapiemethoden.

Der Effekt einzelner Therapien auf das Überleben der Patienten ist sehr schwierig zu beurteilen. Die meisten Patienten erhielten mehrere Therapieformen hintereinander, sodass durch den retrospektiven Charakter dieser Analyse kein Rückschluss auf einzelne Therapien gezogen werden kann. Es wäre dafür eine prospektive Studie notwendig gewesen, um eine mögliche Stichprobenverzerrung auszuschließen.

Natürlich stellt sich aufgrund der schlechten Prognose die Frage, ob Patienten im metastasierten Stadium überhaupt behandelt werden sollten. Bei der Analyse der Überlebenszeit nach Metastasierung stellte sich heraus, dass diese bei Behandlung im Median um 1,15 Jahre verlängert ist im Vergleich zur Nichtbehandlung. Dies zeigt, dass sich eine Therapie der Metastasen lohnt, und wenn möglich bei jedem Patienten eingeleitet werden sollte. Einschränkend ist in dieser Auswertung jedoch zu berücksichtigen, dass trotzdem 12,96% der Patienten mit Fernmetastasierung keine Behandlung erhielten. Eventuell kam dies durch eine ablehnende Haltung der Patienten gegenüber einer strapaziösen Therapie, beziehungsweise durch einen schlechten Allgemeinzustand zustande.

Trotz den verschiedensten Optionen, die auch im Kollektiv des ZDOs angewendet wurden, lässt sich zumindest sagen, dass eine operative Exzision oder ablativ Methode zur Prognoseverbesserung gewählt werden sollte. Dies impliziert jedoch ein regelmäßiges Staging, um Einzelmetastasen frühzeitig zu erkennen.

## 4.2 Limitationen dieser Arbeit

Eine Einschränkung dieser Arbeit ist das retrospektive Design, die Patienten konnten nicht direkt befragt werden. Die Datengewinnung mittels Durchsicht von teilweise lückenhaften Arztbriefen birgt Fehlerquellen.

Eine spezifische Analyse der Überlebenszeiten in Abhängigkeit einer bestimmten Therapie war nicht möglich, da ein Großteil der Patienten mehrere Therapien hintereinander erhielt. So konnten die Effekte einzelner Therapien nicht ermittelt werden. Dies wäre nur mittels einer prospektiven randomisiert-kontrollierten Studie möglich gewesen.

Allgemein ist eine Schwäche der Studie die relativ überschaubare Fallzahl, was der Seltenheit der Erkrankung geschuldet ist. Lediglich fünf Patienten mit Fernmetastasierung hatten keinen hepatischen Befall, weshalb ein signifikantes Ergebnis in der Überlebenszeit nicht zustande kam.

Ein weiterer Punkt ist die sogenannte negative Selektion, die vermutlich auch zum schlechteren Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Kohorten geführt hat.

Außerdem waren die begrenzten Informationen der Arztbriefe sowie die manchmal jahrzehntelang zurückliegende Behandlung ein Problem. Es ließen sich zum Beispiel keinerlei Informationen zur Irisfarbe der Patienten finden. Auch eine genetische Testung wurde nur bei den wenigsten Patienten durchgeführt, sodass dieser Parameter nicht in die Analyse mit eingehen konnte. Des Weiteren bestand eine Schwierigkeit darin, dass die Patienten manchmal nicht komplett im ZDO behandelt worden waren, sodass einige Informationen teilweise nur ungenau zur Verfügung standen.

Die extrem lange Nachbeobachtungszeit bietet allerdings auch den Vorteil, dass der gesamte Krankheitsverlauf mancher Patienten genau beobachtet werden konnte.

## 5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven, deskriptiven Datenanalyse wurde eine Kohorte von 128 Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Aderhautmelanoms und der Behandlung/ Nachsorge am ZDO untersucht. Es zeigten sich prinzipiell dieselben epidemiologischen Charakteristika wie in der Vergleichsliteratur. Auffallend war jedoch, dass die Metastasierungsrate mit 84,4% deutlich höher lag, als jene, anderer Kohorten. Auch das Gesamtüberleben mit 7,97 Jahren sowie das Recurrence free survival mit 3,91 Jahre waren eher kürzer als in der Vergleichsliteratur. Dies kann einerseits auf die negative Vorselektion am ZDO, sowie die relativ überschaubare Fallzahl der Studie zurückgeführt werden kann. Prinzipiell wurden auch im vorliegenden Kollektiv dieselben Therapiemethoden wie bei anderen Kohorten angewandt, jedoch kam die Enukleation am ZDO doch häufiger zum Einsatz.

Es zeigte sich, analog zur Vergleichsliteratur, dass die Art der Primärtherapie, ob bulbuserhaltend oder nicht, keinerlei Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das Recurrence-free survival hat.

Das Überleben nach der Detektion der ersten Fernmetastase war am ZDO im Vergleich zu anderen Kohorten erfreulicherweise länger (1,42 Jahre). Dies liegt vermutlich daran, dass in Tübingen mehr ablative Verfahren zur Behandlung der Metastasen zum Einsatz kamen. In der Überlebensanalyse zeigte sich nämlich ein signifikanter Vorteil von ablativen im Vergleich zu non-ablativen Therapiemethoden. Deswegen scheint es sehr wichtig zu sein, Fernmetastasen früh zu detektieren, sodass noch die Chance auf ein ablatives Verfahren besteht. Dies bedeutet aber auch eine regelmäßige Nachsorge mit entsprechendem Staging. Der Fokus sollte dabei auf der Leber liegen, da der Anteil der Patienten mit hepatische Metastasierung sowohl im vorliegenden Kollektiv, als auch in anderen Kohorten bei über 90% lag.

Generell war jedoch die Beurteilung des Effekts einer bestimmten Therapie, durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit, sowie die fehlende Randomisierung, nur eingeschränkt möglich.

## 6 Literatur

- 1 *Swerdlow AJ*. Epidemiology of melanoma of the eye in the Oxford Region, 1952-78. *British journal of cancer* 1983; 47: 311 – 313
- 2 *Bechrakis N, Scheibenbogen C, Schmittel A*. Aderhautmelanom Adjuvante Therapie bei Hochrisikopatienten und neue Therapieansätze im metastasierten Stadium. *Der Ophthalmologe* 2002: 333 – 337
- 3 *Wu J, Brunner G, Celebi JT*. A melanoma subtype: uveal melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 64: 1185 – 1186
- 4 *Mahendraraj K, Lau CS, Lee I et al*. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2012). *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 2016; 10: 2113 – 2119
- 5 *Singh AD, Turell ME, Topham AK*. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118: 1881 – 1885
- 6 *Kowal J, Strzałka A, Markiewicz A et al*. Bilateral choroidal melanoma--case analysis and literature review. *Klinika oczna* 2015; 117: 92 – 95
- 7 *Bechrakis N, Anastassiou G, Bornfeld N et al*. Okuläre Melanome, Klinik und Lokalthherapie. *Der Onkologe* 2006: 213 – 221
- 8 *Anastassiou G, Bornfeld N*. Therapie des Aderhautmelanoms. *Der Onkologe* 2004: 737 – 744
- 9 *Singh AD, Shields CL, Shields JA et al*. Uveal melanoma in young patients. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 2000; 118: 918 – 923
- 10 *Singh AD, Topham A*. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003; 110: 956 – 961
- 11 *Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L et al*. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007; 114: 2309 – 2315
- 12 *Mueller A, Schaller U, Klingenstein A et al*. Intraokuläre Tumoren beim Erwachsenen: Melanom der Uvea. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2010: 227
- 13 *Singh AD, Potter P de, Fijal BA et al*. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 1998; 105: 195 – 198
- 14 *Reidy JJ, Apple DJ, Steinmetz RL et al*. Melanocytoma: nomenclature, pathogenesis, natural history and treatment. *Survey of ophthalmology* 1985; 29: 319 – 327
- 15 *Landreville S, Agapova OA, Harbour JW*. Emerging insights into the molecular pathogenesis of uveal melanoma. *Future oncology (London, England)* 2008; 4: 629 – 636

- 16 *Kaur J, Malik MA, Gulati R et al.* Genetic determinants of uveal melanoma. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2014; 35: 11711 – 11717
- 17 *van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB et al.* Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 2191 – 2199
- 18 *Jäckel A, Bock M, Deichmann M.* Therapie des metastasierten malignen Uveamelanoms. *Der Hautarzt* 2001: 98 – 103
- 19 *Kakkassery V, Adamietz I.* Maligne Melanome am Auge des Erwachsenen. *Der Onkologe* 2013: 419 – 430
- 20 *Field MG, Harbour JW.* Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Current opinion in ophthalmology* 2014; 25: 234 – 239
- 21 *Lagouros E, Salomao D, Thorland E et al.* Infiltrative T regulatory cells in enucleated uveal melanomas. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2009; 107: 223 – 228
- 22 *Schmittl A, Bechrakis N, Foerster M.* Medikamentöse Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms. *Der Onkologe* 2006: 222 – 229
- 23 *Ellerhorst JA, Cooksley CD, Grimm EA.* Autoimmunity and hypothyroidism in patients with uveal melanoma. *Melanoma research* 2001; 11: 633 – 637
- 24 *Schueler A, Bornfeld N.* Aktuelle Therapieaspekte intraokularer Tumoren. *Der Ophthalmologe* 2000: 207 – 222
- 25 Intraocular (Uveal) Melanoma Treatment (PDQ(R)): Patient Version. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Intraocular (Uveal) Melanoma Treatment (PDQ®): Patient Version. 2017 May 1. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65836/>
- 26 *Wittekind C MH.* TNM classification of malignant tumors, 7th edition. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010
- 27 *Gragoudas E, Li W, Goitein M et al.* Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 2002; 120: 1665 – 1671
- 28 *Reiser M, Bartenstein P, Hrsg.* Radiologie. 110 Tabellen. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011
- 29 *Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M et al.* LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003; 67: 199 – 206
- 30 *Mor JM, Semrau R, Baus W et al.* CyberKnife®: Eine neue Therapieoption bei uvealem Melanom. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2017

- 31 *Wackernagel W, Holl E, Tarmann L et al.* Local tumour control and eye preservation after gamma-knife radiosurgery of choroidal melanomas. *The British journal of ophthalmology* 2014; 98: 218 – 223
- 32 *Tarlan B, Kiratli H.* Uveal Melanoma: Current Trends in Diagnosis and Management. *Turkish journal of ophthalmology* 2016; 46: 123 – 137
- 33 *Diener-West M, Earle JD, Fine SL et al.* The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 2001; 119: 969 – 982
- 34 *Damato B.* Adjunctive plaque radiotherapy after local resection of uveal melanoma. *Frontiers of radiation therapy and oncology* 1997; 30: 123 – 132
- 35 *Pfohler C, Cree IA, Ugurel S et al.* Treosulfan and gemcitabine in metastatic uveal melanoma patients: results of a multicenter feasibility study. *Anti-cancer drugs* 2003; 14: 337 – 340
- 36 *Neale MH, Myatt N, Cree IA et al.* Combination chemotherapy for choroidal melanoma: ex vivo sensitivity to treosulfan with gemcitabine or cytosine arabinoside. *British journal of cancer* 1999; 79: 1487 – 1493
- 37 *Schmittl A, Scheulen ME, Bechrakis NE et al.* Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma research* 2005; 15: 205 – 207
- 38 *Kivela T, Suci S, Hansson J et al.* Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2003; 39: 1115 – 1120
- 39 *Luke JJ, Triozzi PL, McKenna KC et al.* Biology of advanced uveal melanoma and next steps for clinical therapeutics. *Pigment cell & melanoma research* 2015; 28: 135 – 147
- 40 *Schuler-Thurner B, Bartz-Schmidt, K.-U., Bornfeld, N.* Immuntherapie beim Aderhautmelanom: Vakzination gegen Krebs Multizentrische adjuvante Phase-III-Impfstudie mit Tumor-RNA-beladenen dendritischen Zellen bei neu diagnostizierten, großen Uveamelanomen. *Der Ophthalmologe* 2015: 1017 – 1021
- 41 *Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A et al.* Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In vivo (Athens, Greece)* 2009; 23: 131 – 137
- 42 *Lasserre A, Blohm L, Lasserre-Blohm, Hrsg.* Radiologie. Kurzlehrbuch zu GK 2 und 3 ; [neuer GK]. 3. Aufl. München: Urban & Fischer; 2003
- 43 *Kucuk ON, Soydal C, Lacin S et al.* Selective intraarterial radionuclide therapy with Yttrium-90 (Y-90) microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors. *World journal of surgical oncology* 2011; 9: 86

- 44 *Bienert M, McCook B, Carr BI et al.* 90Y microsphere treatment of unresectable liver metastases: changes in 18F-FDG uptake and tumour size on PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2005; 32: 778 – 787
- 45 *Schicha H, Schober O.* Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung ; Unter Mitarbeit von Markus Dietlein, Wolfgang Eschner, Carsten Kobe, Klaus Kopka, Bernd Neumaier, Burkhard Riemann, Matthias Schmidt, Lars Stegger, Matthias Weckesser. 7. Aufl. s.l.: Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften; 2013
- 46 *Pereira PL, Schmidt D, Trubenbach J et al.* Primary tumors of the liver: radiologic interventional procedures. Kongressband / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Kongress 2001; 118: 194 – 199
- 47 *Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ et al.* Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer* 2004; 100: 122 – 129
- 48 *Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L et al.* Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 2008; 126: 1413 – 1418
- 49 *Schmittel A, Bechrakis NE, Martus P et al.* Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2004; 40: 2389 – 2395
- 50 *Damato BE, Heimann H, Kalirai H et al.* Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA ophthalmology* 2014; 132: 605 – 613
- 51 *Johnson MW, Skuta GL, Kincaid MC et al.* Malignant melanoma of the iris in xeroderma pigmentosum. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 1989; 107: 402 – 407
- 52 *Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G et al.* Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer* 1995; 76: 1665 – 1670
- 53 *Pach JM, Robertson DM.* Metastasis from untreated uveal melanomas. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 1986; 104: 1624 – 1625
- 54 *Chew AL, Spilsbury K, Isaacs TW.* Survival from uveal melanoma in Western Australia 1981-2005. *Clinical & experimental ophthalmology* 2015; 43: 422 – 428
- 55 *Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM et al.* Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 2017; 11: 279 – 289
- 56 *Shields JA.* Management of uveal melanoma. A continuing dilemma. *Cancer* 1993; 72: 2067 – 2068

- 57 *Eskelin S, Pyrhonen S, Hahka-Kemppinen M et al.* A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer* 2003; 97: 465 – 475
- 58 *Kath R, Hayungs J, Bornfeld N et al.* Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer* 1993; 72: 2219 – 2223
- 59 *Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C et al.* Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23: 8076 – 8080
- 60 *van den Bosch T, Koopmans AE, Vaarwater J et al.* Chemokine receptor CCR7 expression predicts poor outcome in uveal melanoma and relates to liver metastasis whereas expression of CXCR4 is not of clinical relevance. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54: 7354 – 7361
- 61 *Barak V, Frenkel S, Kalickman I et al.* Serum markers to detect metastatic uveal melanoma. *Anticancer research* 2007; 27: 1897 – 1900
- 62 *van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G et al.* Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 2009; 457: 599 – 602
- 63 *Valpione S, Moser JC, Parrozzani R et al.* Development and external validation of a prognostic nomogram for metastatic uveal melanoma. *PLoS one* 2015; 10: e0120181
- 64 *Kaliki S, Shields CL, Mashayekhi A et al.* Influence of age on prognosis of young patients with uveal melanoma: a matched retrospective cohort study. *European journal of ophthalmology* 2013; 23: 208 – 216
- 65 *Svedman FC, Pillas D, Taylor A et al.* Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clinical epidemiology* 2016; 8: 109 – 122
- 66 *Zloto O, Pe'er J, Frenkel S.* Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54: 652 – 656
- 67 *Castelo-Branco C, Soveral I.* The immune system and aging: a review. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2014; 30: 16 – 22
- 68 *Miyamoto C, Balazsi M, Bakalian S et al.* Uveal melanoma: Ocular and systemic disease. *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society* 2012; 26: 145 – 149
- 69 *Damato B, Eleuteri A, Taktak AFG et al.* Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in retinal and eye research* 2011; 30: 285 – 295
- 70 *Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS et al.* Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer* 2016; 122: 2299 – 2312
- 71 *Hawkins BS.* Collaborative ocular melanoma study randomized trial of I-125 brachytherapy. *Clinical trials (London, England)* 2011; 8: 661 – 673

- 72 *Rajpal S, Moore R, Karakousis CP.* Survival in metastatic ocular melanoma. *Cancer* 1983; 52: 334 – 336
- 73 *Kim IK, Lane AM, Gragoudas ES.* Survival in patients with presymptomatic diagnosis of metastatic uveal melanoma. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960) 2010; 128: 871 – 875
- 74 *Kodjikian L, Grange J-D, Baldo S et al.* Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2005; 243: 985 – 993
- 75 *Pereira PL, Trubenbach J, Schmidt D.* Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2003; 175: 20 – 27
- 76 *Nathan FE, Berd D, Sato T et al.* BOLD+interferon in the treatment of metastatic uveal melanoma: first report of active systemic therapy. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 1997; 16: 201 – 208
- 77 *Pyrhonen S, Hahka-Kemppinen M, Muhonen T et al.* Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD), and human leukocyte interferon for metastatic uveal melanoma. *Cancer* 2002; 95: 2366 – 2372
- 78 *Schmittel A, Schmidt-Hieber M, Martus P et al.* A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2006; 17: 1826 – 1829
- 79 *Bhatia S, Moon J, Margolin KA et al.* Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512. *PloS one* 2012; 7: e48787
- 80 *Kelderman S, van der Kooij, Monique K, van den Eertwegh, Alfons J M et al.* Ipilimumab in pretreated metastatic uveal melanoma patients. Results of the Dutch Working group on Immunotherapy of Oncology (WIN-O). *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) 2013; 52: 1786 – 1788
- 81 *Khattak MA, Fisher R, Hughes P et al.* Ipilimumab activity in advanced uveal melanoma. *Melanoma research* 2013; 23: 79 – 81
- 82 *Schadendorf, D., Livingstone, E., Schilling, B. et al.* *Onkologe* (2015) 21: 965. doi:10.1007/s00761-015-3032-z. Therapie des malignen Melanoms
- 83 *Mariani P, Almubarak MM, Kollen M et al.* Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2016; 42: 706 – 712

## 7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die eingereichte Arbeit wurde unter der Betreuung von Herrn PD Dr. Thomas Eigentler durchgeführt. Er beriet mich in der Fragestellung und Gliederung der Arbeit.

Vom Zentralregister Malignes Melanom wurde eine Liste zur Verfügung gestellt, die Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Aderhautmelanoms am ZDO enthielt.

Die Aktendurchsicht durch das Klinikprogramm SAP und die Aufbereitung der Daten erfolgte durch mich selbst.

Die statistische Auswertung mithilfe des Statistikprogramms SPSS führte ich ebenfalls eigenständig durch, Herr PD Dr. Eigentler gab mir jedoch Hilfestellungen bei der Berechnung bestimmter Parameter, z.B. der Kaplan-Meier-Analyse.

Die Erstellung des Manuskriptes, einschließlich der Tabellen und Abbildungen erfolgte durch mich selbst. Auch die Literatur wurde selbstständig von mir ausgewählt.

Ich versichere, dass ich keine anderen Quellen, als die genannten verwendet habe. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen sind als solche gekennzeichnet.

Tübingen, den 15.11.2017

## 8 Danksagung

An erster Stelle geht mein Dank an meinen Betreuer Herrn PD Dr. Eigentler, der mir dieses seltene und interessante Thema überlassen hat. Er unterstützte mich stets sehr freundlich und geduldig und gab wichtige Anregungen und Hilfestellungen.

Des Weiteren danke ich meinen Eltern Martina und Dr. Thomas Fischer, die mich während des gesamten Studiums in jeglicher Hinsicht liebevoll unterstützten und mir emotionalen Rückhalt gaben.

Dies gilt natürlich auch für meinen Freund Consti Engelhard, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und damit einen großen Beitrag zum Gelingen der Arbeit leistete.

Außerdem möchte ich mich noch bei meinen Freundinnen Nici, Toni, Vane und Nelly bedanken, die immer ein offenes Ohr für mich hatten.