

Aus der Augenklinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Anselm Kampik

**Ergebnisse der Behandlung
von malignen Melanomen der Aderhaut
mit ¹⁰⁶Ruthenium-Applikatoren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gabriele Ursula Greber
aus Stuttgart

2005

Mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Anselm Kampik
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Martin Dugas Priv.-Doz. Dr. med. Heike Allgayer Prof. Dr. med. Peter Kaudewitz
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Stefanie Schriever
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	27. Januar 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	5
2.1	Patientengut	5
2.2	Behandlungszeitpunkt	7
2.3	Alter bei Diagnosestellung	9
2.4	Geschlechterverteilung	9
2.5	Tumorlokalisierung	10
2.6	Tumorhöhe	10
2.7	TNM-Klassifikation	12
2.8	Behandlungsplanung	13
2.8.1	Applikatoren	13
2.8.2	Diagnosestellung	15
2.8.3	Operationstechnik und stationäre Behandlung	15
2.8.4	Kontrolluntersuchungen	17
2.9	Statistische Verfahren	17
3	Ergebnisse	19
3.1	Tumorkontrolle	19
3.1.1	Regression	19
3.1.1.1	Regression von hohen Tumoren	21
3.1.1.2	Regression von niedrigen Tumoren	24

3.1.2	Rezidive	25
3.1.2.1	Definition des „Rezidivs“	25
3.1.2.2	Anzahl der Augen mit rezidivbildenden Tumoren	25
3.1.2.3	Lebensalter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt mit späterem Rezidiv	27
3.1.2.4	Zeitpunkt der Rezidivdiagnose	27
3.1.2.5	Tumorhöhe der rezidivbildenden Tumoren	28
3.1.2.6	Lokalisation der rezidivbildenden Tumoren	30
3.1.2.7	Behandlung der rezidivbildenden Tumoren	30
3.2	Metastasen	32
3.2.1	Inzidenz	32
3.2.2	Lokalisation der Metastasen	33
3.2.3	Ausgangshöhe der Primärtumoren bei Metastasenfällen	34
3.2.4	Regressionsverhalten der Tumoren bei Metastasenfällen	34
3.2.5	Metastasenfälle und Rezidive	35
3.3	Enukleationen	36
3.3.1	Inzidenz	36
3.3.2	Histologie	37
3.3.3	Enukleationsindikationen und histologische Befunde	37
3.3.4	Zeitpunkt der Enukleation	40
3.3.5	Tumorlokalisierung in enukleierten Augen	40
3.3.6	Alter bei Diagnosestellung und Enukleation	40
3.3.7	Tumorhöhe und Enukleation	41
3.3.7.1	Hohe Tumoren	41
3.3.7.2	Niedrige Tumoren	42

3.4	Mortalität	42
3.4.1	Häufigkeit von Todesfällen	42
3.4.2	Latenz vom Bestrahlungsende bis zum Tod	43
3.4.3	Lebensalter zur Todeszeit	44
3.4.4	Todesfälle bei Patienten mit Rezidiven	45
3.4.5	Todesfälle bei Patienten nach Eukleation	45
3.4.6	Todesfälle abhängig von der Tumorphöhe	45
3.4.6.1	Todesfälle bei Patienten mit hohen Tumoren	45
3.4.6.2	Todesfälle bei Patienten mit niedrigen Tumoren	45
3.5	Tumorlokalisation	46
3.5.1	Posteriore Tumoren	46
3.5.1.1	Anteil hoher Tumoren	47
3.5.1.2	Metastasenhäufigkeit	47
3.5.1.3	Häufigkeit von Eukleationen	47
3.5.1.4	Rezidive	47
3.5.1.5	Ziliarkörperbeteiligung	48
3.5.1.6	Sehschärfenentwicklung	48
3.5.1.7	Auftreten eines Neovaskularisationsglaukoms	48
3.5.2	Äquatoriale Tumoren	48
3.5.2.1	Anteil hoher Tumoren	49
3.5.2.2	Metastasenhäufigkeit	49
3.5.2.3	Häufigkeit von Eukleationen	49
3.5.2.4	Rezidive	49
3.5.2.5	Ziliarkörperbeteiligung	49
3.5.2.6	Sehschärfenentwicklung	49
3.5.2.7	Auftreten von Neovaskularisationsglaukomen	50

3.5.3	Anteriore Tumoren	50
3.5.3.1	Abhängigkeit von der Tumorhöhe	50
3.5.3.2	Metastasenhäufigkeit	50
3.5.3.3	Häufigkeit von E nukleationen	51
3.5.3.4	Rezidive	51
3.5.3.5	Ziliarkörperbeteiligung	51
3.5.3.6	Sehschärfenentwicklung	52
3.5.3.7	Auftreten von Neovaskularisationsglaukomen	52
3.6	Funktionelle Ergebnisse	53
3.6.1	Sehschärfe vor Strahlenbehandlung	53
3.6.2	Sehschärfenentwicklung nach Strahlenbehandlung	54
3.6.3	Sehschärfenentwicklung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	57
3.6.4	Sehschärfenentwicklung bei hohen und niedrigen Tumoren	59
3.6.5	Optikusatrophie	60
4	Diskussion	61
4.1	Geschlechterverteilung	61
4.2	Tumorlokalisation	61
4.3	Tumorhöhe	62
4.4	Bestrahlungsplanung	63
4.5	Tumorkontrolle	64
4.5.1	Regression	66
4.5.2	Rezidive	71
4.5.2.1	Zeitpunkt der Rezidivdiagnose	73
4.5.2.2	Lokalisation der rezidivbildenden Tumoren	73
4.5.2.3	Behandlung der rezidivbildenden Tumoren	74

4.6	Metastasen	76
4.6.1	Inzidenz	76
4.6.2	Lokalisation der Metastasen	78
4.6.3	Ausgangshöhe der Primärtumoren bei Metastasenfällen	79
4.6.4	Regressionsverhalten der Tumoren bei Metastasenfällen	80
4.6.5	Metastasenfälle und Rezidive	82
4.6.6	Tumorlokalisierung und Metastasen	83
4.7	Eukleationen	84
4.7.1	Inzidenz	84
4.7.2	Zeitpunkt der Eukleation	85
4.7.3	Tumorlokalisierung in enukleierten Augen	86
4.7.4	Alter bei Diagnosestellung und Eukleation	86
4.7.5	Tumorhöhe und Eukleation	87
4.8	Mortalität	88
4.8.1	Häufigkeit von Todesfällen	88
4.8.2	Metastasen als Todesursache	90
4.8.3	Lebensalter zur Todeszeit	91
4.8.4	Todesfälle bei Patienten nach Eukleation	92
4.9	Neovaskularisationsglaukome	93
4.10	Tumorlokalisierung	94
4.10.1	Posteriore Tumoren	94
4.10.2	Äquatoriale Tumoren	95
4.10.3	Anteriore Tumoren	95

4.11	Funktionelle Ergebnisse	96
4.11.1	Sehschärfe	96
4.11.2	Optikusatrophie	100
5	Tabellen und Graphiken	102
5.1	Tabellen	102
5.2	Graphiken	103
6	Zusammenfassung	105
7	Literaturverzeichnis	107
8	Danksagung	120
9	Lebenslauf	121

1 Einleitung

Das maligne Melanom der Aderhaut hat eine Inzidenz von 6 – 7 Fällen pro Jahr auf eine Million Einwohner [13, 14, 32]. Es stellt damit den häufigsten primären, bösartigen Tumor des Auges dar. Dies trifft jedoch nur für Weiße zu. Bei farbigen Individuen gilt ein malignes Melanom der Aderhaut als Rarität [31].

Aderhautmelanome sind meist noduläre Tumore [6]. Nach dem Durchbruch durch die Bruch'sche Membran können sie eine Pilzform annehmen. Seltener sind Tumoren mit diffus-flachem Wachstum. Sie gelten als bösartiger aufgrund ihres infiltrativen Wachstums und ihrer malignen Zytologie [19]. Charakteristisch ist das tumoreigene Gefäßsystem, das mittels Methoden zur Gefäßdarstellung und Ultraschall wichtige differentialdiagnostische Hinweise gibt. Die Tumoren sind aufgrund ihres Melaningehaltes häufig dunkel pigmentiert. Typisch sind Lipofuszinauflagerungen auf der Tumoroberfläche. Es existieren jedoch auch sogenannte „amelanotische“ Melanome, die kein Melanin produzieren und daher als helle Masse imponieren. Das maligne Aderhautmelanom wächst meist langsam und verdrängt die darüber befindliche Netzhaut, zerstört sie aber nur in seltenen Fällen [6]. Es verursacht meist eine tumornahe seröse Begleitablatio und wächst verdrängend mit Subluxation der Linse und manchmal auch Einbruch in die Vorderkammer. Extrasklerales Wachstum tritt selten auf.

Nach der Klassifikation von Callender 1931 [8] und deren Modifikation von McLean 1983 [45] werden spindelzellige von epitheloidzelligen oder gemischtzelligen Melanomen unterschieden. Der Spindelzell-A-Typ hat lange und schlanke Zellen mit schmalem Nukleus. Manche Autoren rechnen diesen Typ dem spindelzelligen Naevus zu. Der Spindelzell-B-Typ hat ovale Zellen mit einem ebensolchen Zellkern. Der Epitheloidzelltyp hat runde bis vielflächige Zellen mit rundem Zellkern. Die Mitosehäufigkeit nimmt vom ersten zum letzten Typ hin zu. Die einzelnen

Zelltypen können nebeneinander in einem Tumor vorkommen. Sie stellen wahrscheinlich verschiedene Stadien der Entdifferenzierung dar [70].

Als Tumorthherapie stand primär nur die Enukleation des betroffenen Auges zur Verfügung.

Den Nachweis, daß Aderhautmelanome, im Gegensatz zur damaligen Lehrmeinung, strahlensensibel sind, erbrachte Moore 1930 [49], indem er durch eine transsklerale Spickung mit Radiumnadeln eine Tumorverkleinerung auf ein Viertel der Ausgangsgröße erreichen konnte. Zwei der drei derart behandelten Augen mußten jedoch wegen der Strahlenschäden enukleiert werden. Sein Schüler Stallard [66] entwickelte eine Form der Kontaktbestrahlung wie sie im Prinzip heute noch verwendet wird. Er behandelte Aderhaut-Tumoren mit dem Gammastrahler $^{60}\text{Kobalt}$. Da bei den mit $^{60}\text{Kobalt}$ bestrahlten Augen ebenfalls beträchtliche Strahlenschäden auftraten, wurde mit weiteren Strahlern wie ^{103}Au , ^{103}Pa , ^{192}Ir und ^{125}Jod experimentiert. Der inzwischen häufig angewandte Betastrahler $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ wurde schließlich als Brachytherapie von Lommatzsch und Vollmar 1964 in die Melanomtherapie eingeführt [43]. Bei $^{106}\text{Ruthenium}$ besteht ein wesentlich steilerer Dosisleistungsabfall gegenüber $^{60}\text{Kobalt}$. Nicht befallene Gewebsanteile werden besser vor Strahlenschäden bewahrt.

Seit 1984 ist auch in Europa die transkutane Teilchenbestrahlung mit Protonen möglich. Mit dieser technisch und finanziell sehr aufwendigen Methode soll eine höhere Zielgenauigkeit des Bestrahlungsfeldes möglich sein und als Ergebnis weniger Lokalrezidive und geringere Strahlenretinopathie auftreten [5, 15, 24, 25, 73].

Als weitere Strahlentherapie wird jetzt auch in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München die Behandlung der Aderhautmelanome mit dem Gamma-Knife durchgeführt [50].

Als bulbuserhaltende Therapie wird neben der am häufigsten angewendeten Brachytherapie, vor allem bei kleinen flachen Tumoren, die Photokoagulation wirkungsvoll eingesetzt [47, 48, 65].

Die transpupilläre Thermotherapie verwendet einen Diodenlaser im Infrarotbereich. Im Tumor wird bei dieser Therapie eine Hyperthermie des Tumorgewebes zwischen 45° und 60° C erreicht. Bei noch fehlenden Langzeitresultaten soll, im Vergleich zur Brachytherapie, eine Verminderung der Schäden an gesundem Gewebe das Ziel sein. Die transpupilläre Thermotherapie ist bei kleinen flachen Tumoren am hinteren Pol indiziert [51, 61].

Als weitere Behandlungsmöglichkeit wird heute die Endoresektion, oder die transsklerale Resektion des Tumors, diese in systemischer Blutdruckdrosselung, angewendet. Diese Therapie bieten sich bei sehr großen Tumoren an, da bei einer Strahlenbehandlung dieser Augen durch die erforderliche hohe Strahlendosis schwere Komplikationen wie Blutungen, Nekrosen und Sekundärglaukome zu erwarten sind [20, 21]. Die Indikation für eine Endoresektion ist bei juxtapapillären Melanomen gegeben. Die Abtragung des Tumors findet im Rahmen einer Vitrektomie statt. Sowohl bei der transskleralen lokalen Resektion als auch bei der Endoresektion erfolgt eine zusätzliche niedrig dosierte Brachytherapie [11, 35].

Ziel der Arbeit ist es, den Krankheitsverlauf der Patienten mit malignem Melanom der Aderhaut und therapeutischer ¹⁰⁶Rutheniumbestrahlung auszuwerten, die im Bayerischen Tumorregister erfaßt sind.

Seit 1970 werden Klinikdaten der behandelten Patienten mit malignen Tumoren der Augen an das Tumorregister Bayerns gemeldet.

Im Zeitraum von 1970 bis April 1997 sind im Bayerischen Tumorregister 958 Patienten mit einem malignen Aderhautmelanom der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München ausreichend dokumentiert worden.

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientengut wurde in den Jahren 1983 bis 1994 erstmalig mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren bestrahlt.

Ausgewertet werden repräsentativ 80 dokumentierte Krankheitsverläufe von Patienten mit Wohnsitz in München, da die Einwohnermeldebehörde der Stadt München Rückmeldungen an das Tumorregister vornimmt.

Die Entscheidung, zu diesem Zeitpunkt die Auswertung der mit $^{106}\text{Ruthenium}$ bestrahlten Melanome in einem repräsentativen Patientengut vorzunehmen, wurde 1996 wegen des Erreichens der mittleren Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren getroffen (bei 46 % der Patienten lag ein Beobachtungszeitraum von mindestens 5 Jahren vor).

Daten von Patienten, denen ein von einem Melanom der Aderhaut befallenes Auge enukleiert wurde, haben Eckhardt A. [13] und Eckhardt K. [14] mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren ausgewertet.

In dieser Arbeit sollen Zusammenhänge zwischen der Therapie mittels $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren und Kriterien wie Tumorkontrolle, Inzidenz von notwendigen sekundären Enukleationen, Metastasenhäufigkeit und Mortalität untersucht werden.

Ferner wird der Einfluß von Tumorcharakteristika wie Tumorphöhe und Tumorlokalisation bei einer Therapie mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren auf die oben genannten Kriterien betrachtet.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren, wie Neovaskularisationsglaukom, Optikusatrophie und funktionelle Ergebnisse werden für einzelne Tumorcharakteristika beschrieben.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut

Das Bayerische Tumorregister erhielt bislang Informationen über Todesfälle der Tumorpatienten lediglich vom Einwohnermeldeamt der Stadt München. Die hier untersuchte Patientengruppe wurde daher auf Einwohner der Stadt München begrenzt. Es wurden damit die Todesfälle erfaßt, die nach der Behandlung ihren Wohnsitz weiterhin in München hatten. Die Patienten wurden auch dann erfaßt, wenn sie die Nachbeobachtung zu einem beliebigen Zeitpunkt abgebrochen hatten.

Tabelle 1: Eigenes Patientengut

	Patientenzahl
Patienten mit Augenmelanomen wohnhaft in München (1984 – 1993):	220
	abzüglich:
primäre Enukleation bei Patienten mit Aderhaut- und/oder Ziliarkörpermelanomen	115
Ausschlüsse	25
Aderhautmelanome mit ¹⁰⁶Ruthenium bestrahlt (1984 – 1993):	80

Im Oktober 1995 wurde eine Liste mit 220 Münchener Patienten mit „Augenmelanomen“ erstellt. Die primäre Enukleation des betroffenen Auges wurde bei 115 (52 %) dieser Patienten durchgeführt.

Die Daten von 25 behandelten Augen wurden aus den nachfolgend aufgeführten Gründen nicht in die Studie aufgenommen (entspricht „Ausschlüsse“ in Tabelle 1):

- 2 Patientinnen wurden nach der Diagnosenstellung in anderen Kliniken behandelt.

Die erste Patientin unterzog sich in Boston einer Protonenbestrahlung. Zum Zeitpunkt der Diagnose wurde der 30-jährigen Patientin wegen der Größe des Tumors sowohl in der Universitäts-Augenklinik München als auch in der Universitäts-Augenklinik Essen zu einer Enukleation geraten.

Die zweite Patientin erhielt in der Universitäts-Augenklinik Essen einen ^{106}Ru -Applikator.

- 6 Patienten schieden wegen der Lokalisation des malignen Melanoms aus (ein Irismelanom, fünf Bindehautmelanome).
- 2 Patienten hatten kein Aderhautmelanom sondern Aderhautmetastasen eines vorher bekannten Bronchial-Karzinoms bzw. eines Hautmelanoms.
- 1 Patient lehnte jegliche Therapie ab.
- 2 Patienten erhielten zusätzlich zum ^{106}Ru -Applikator eine Ziliarkörperexzision.
- 12 Patienten-Akten konnten nicht weiter verfolgt werden.

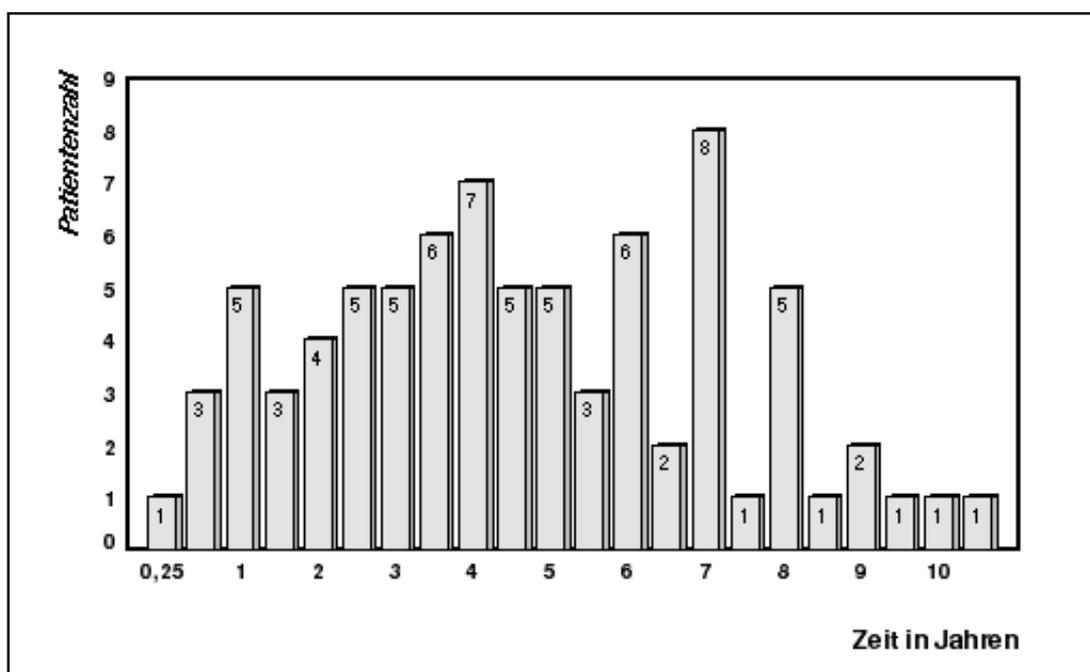
Es verblieben 80 von 220 Patienten mit Aderhautmelanomen, deren Daten zur Bearbeitung zur Verfügung standen. Der Behandlungszeitraum dieser 80 Patienten lag zwischen April 1984 und September 1993.

Als Einschlußkriterium in die Studie galt:

- das Vorliegen eines Aderhautmelanoms,
- die Therapie bestehend in einer Strahlenbehandlung mit ^{106}Ru -Applikatoren,
- der/die Patient(in) war beim Münchner Einwohnermeldeamt gemeldet.

80 Patienten erfüllten diese Vorgaben. Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt zum letzten Auswertungszeitpunkt Mai 1997 bei 4,8 Jahren, der Median liegt bei 4,5 Jahren. 37 von 80 (46 %) Augen wurden mindestens 5 Jahre lang beobachtet. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit lag bei 3 Monaten, die längste bei 10,5 Jahren (siehe Graphik 17).

Graphik 17: Nachbeobachtungszeit nach Strahlenbehandlung



2.2 Behandlungszeitpunkt

Die Indikation zur Strahlenbehandlung mit einem ^{106}Ru -Applikator war bei der sicheren Diagnose eines Aderhautmelanoms gegeben. Diese Behandlung erfolgte bei 67 von 80 (84 %) Augen innerhalb der ersten drei Monate nach der Diagnosenstellung in der Klinik. In dieser Gruppe befanden sich alle hohen Tumoren die eine Höhe von mehr als 6,5 mm aufwiesen.

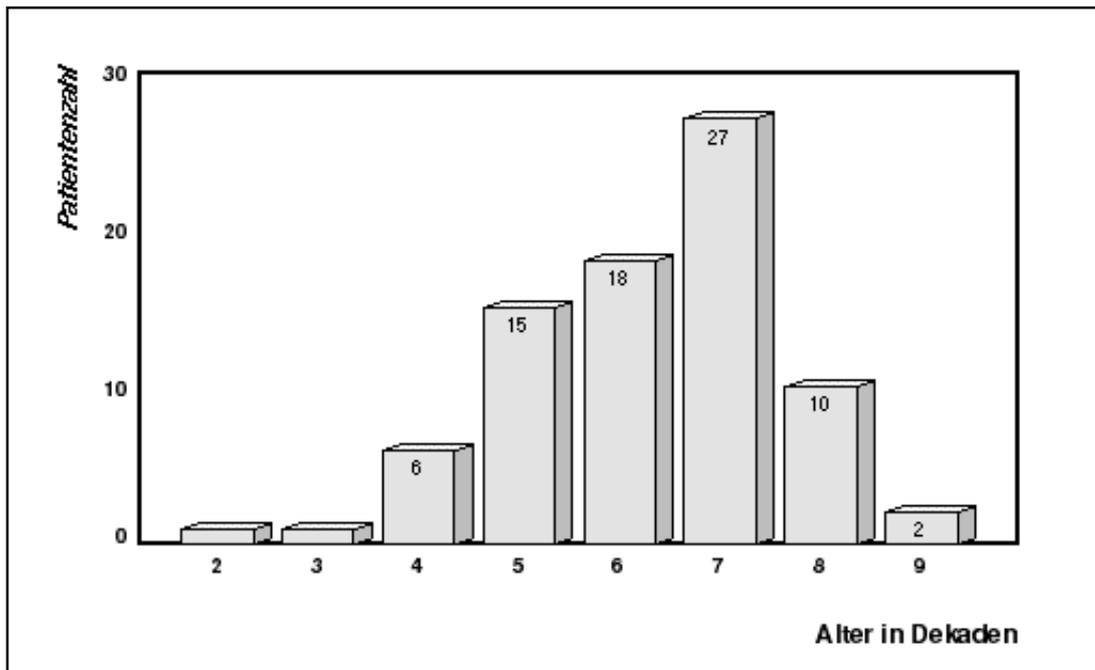
Bei 13 von 80 (16 %) Augen vergingen vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Beginn der Behandlung mehr als 3 Monate. Zu Beginn der Behandlung waren die Tumoren in 9 dieser 13 Augen im Mittel nur 3,2 mm hoch. In diesen Fällen wurde gewartet bis eine eindeutige Größenzunahme nachweisbar war. Eine Patientin aus der Gruppe dieser 13 Patienten zögerte den Behandlungsbeginn um 8 Monate hinaus. Eine weitere Patientin mußte bei schlechtem Allgemeinzustand zuerst internistisch behandelt werden. Ein Jahr nach der Diagnosenstellung war bei 79 von 80 (99 %) Patienten eine Behandlung eingeleitet.

Bei der einen nicht innerhalb eines Jahres behandelten Patientin wurde die Diagnose schon zweifelsfrei durch den niedergelassenen Augenarzt gestellt. Es dauerte jedoch 16 Monate bis die Patientin sich zu einer Untersuchung in der Klinik entschließen konnte. Bis zum Behandlungsbeginn verstrichen dann nochmals 25 Monate.

2.3 Alter bei Diagnosenstellung

Das mediane Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 59 Jahren. Der jüngste Patient war 20 Jahre, der älteste Patient 84 Jahre alt.

Graphik 2: Patientenalter zum Zeitpunkt der Tumordiagnose



2.4 Geschlechterverteilung

In den Gesamtdaten des Bayerischen Tumorregisters überwiegt bei 958 Patienten mit Augenmelanomen (Melanome der Aderhaut, des Ziliarkörpers, der Iris und der Bindehaut) der Frauenanteil mit 52 % gegenüber 48 % Männeranteil. In der darin enthaltenen Münchener Selektion mit 220 Patienten beträgt dieses Geschlechterverhältnis 115 (52 %) Frauen zu 105 (48 %) Männer. In der darin enthaltenen ausgewerteten Selektion von 80 Aderhautmelanomen, war der Anteil von Frauen mit 48 (60 %) Individuen deutlich höher als der Anteil von Männern mit 32 (40 %) Individuen.

2.5 Tumorlokalisation

Unter den mit $^{106}\text{Ruthenium}$ bestrahlten Patienten wurde die Lage der Tumoren grob in eine posteriore, äquatoriale und anteriore Lokalisation eingeteilt. Wenn ein Tumor mehrere Räume überdeckte wurde der am meisten zentral gelegene angegeben. Die Einteilung erfolgte anhand der Fundusskizzen:

50 Tumoren	(63 %)	lagen posterior des Äquators,
17 Tumoren	(21 %)	lagen äquatorial und
13 Tumoren	(16 %)	lagen anterior des Äquators,
bei 4 Tumoren bestand eine Ziliarkörperbeteiligung.		

2.6 Tumorhöhe

Die Höhe der Tumoren wurde echographisch mit standardisiertem A-Bild nach Ossoinig [52] ermittelt und in zwei Gruppen eingeteilt:

- Als niedrige Tumoren definierten wir Melanome mit einer Höhe bis einschließlich 6,5 mm. In dieser Gruppe lag der Median bei 4,2 mm.
- Als hohe Tumoren definierten wir Melanome mit einer Höhe größer als 6,5 mm. Bei den hohen Tumoren lag der Median bei 8,3 mm Höhe.

Zur Gruppe der niedrigen Tumoren gehörten 52 (65 %) Augen und zur Gruppe der hohen Tumoren 28 (35 %) Augen.

Die Höhe aller Tumoren betrug zum Zeitpunkt des Beginns der Strahlenbehandlung zwischen 1,7 mm und 12,6 mm bei einem Median von 5,6 mm. Die mittlere Höhe der Tumoren betrug 5,8 mm mit einer Standardabweichung von 2,4 mm.

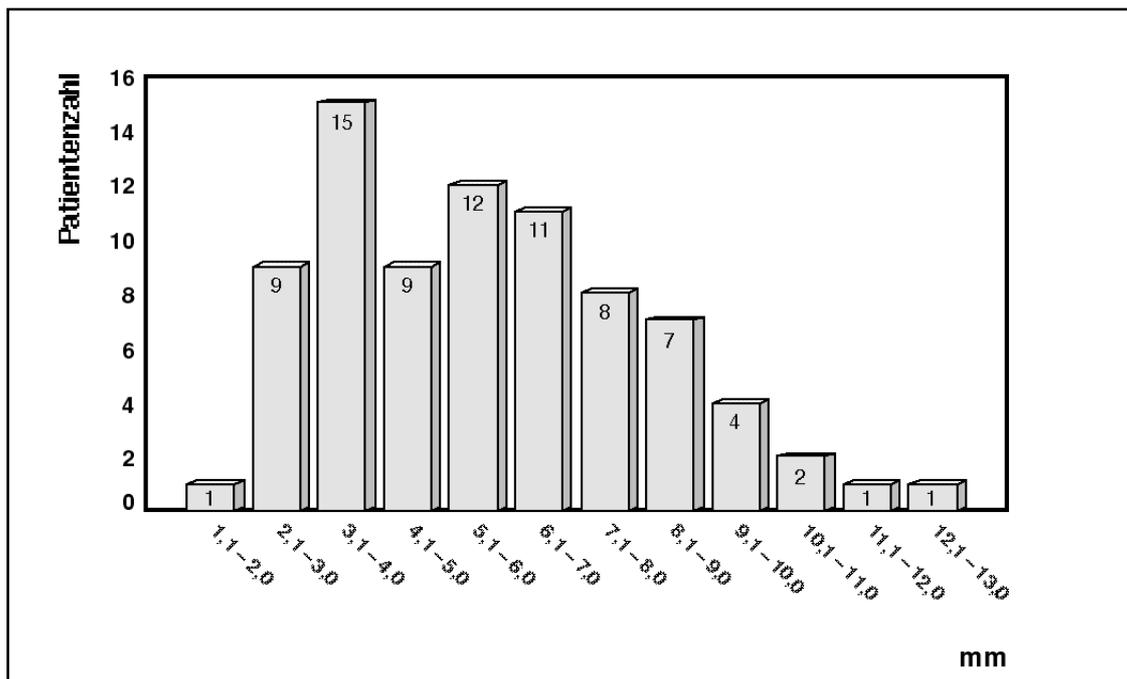
Die Aufteilung der Melanome in eine Gruppe mit Tumoren höher als 6,5 mm und in eine Gruppe mit Tumoren niedriger als 6,5 mm wurde wegen den physikalischen Eigenheiten der hochenergetischen Elektronen-Strahlung des Rutheniums

gewählt. Durch den steilen Dosisabfall der Ruthenium-Strahlung im Gewebe liegt die 10%-Isodose der Ruthenium-Applikatoren bei etwa 6 mm [54].

Sauerwein et. al. [54] meinen, daß bei Tumoren mit einer Höhe von weniger als 6,5 mm die eingestrahlte Dosis häufig ausreicht, in den Tumorzellen eine „tumorzide“ Wirkung in Form einer Apoptose herbeizuführen. Unabhängig von der angewendeten Technik und der Dosisverteilung sei das klinische Ansprechen der niedrigen Melanome sehr ähnlich. Durch den raschen Wirkungseintritt werde der Tumor klinisch faßbar kleiner. Bei richtiger Indikationsstellung resultiere eine atrophische Netzhaut-Aderhautnarbe die als lokale Heilung interpretiert werden kann. Der weitere Verlauf wäre dann einfach zu kontrollieren [54].

Bei Tumoren über 6,5 mm Höhe könnte trotz einer sehr hohen Sklerakontaktdosis durch den steilen Dosisgradienten eine Unterdosierung an der Tumorspitze entstehen und das Risiko eines Rezidivs erhöhen. Die Behandlung eines hohen Aderhautmelanoms mit einem Ruthenium-Applikator orientiert sich dann an der Sklera, die Kontaktdosen von 1.000 Gy – 1.500 Gy komplikationslos toleriert. Die an der Tumorspitze erreichte Strahlendosis wäre langfristig immer noch als „tumorzid“ anzusehen, es trete aber keine schnelle Apoptose auf. Die Auswirkung auf die Tumorzellen macht sich durch die lange Tumorverdoppelungszeit der meisten Aderhautmelanome erst nach einigen Mitosen bemerkbar. Diese größeren Tumoren würden klinisch deutlich langsamer auf die Strahlenbehandlung ansprechen als kleine Tumoren. Das Behandlungsergebnis ist deshalb schwieriger zu interpretieren und Restbefunde, die der regelmäßigen Kontrolle bedürfen, können auch noch nach Jahren persistieren [54].

Graphik 3: Tumorhöhe zum Zeitpunkt der Strahlenbehandlung



2.7 TNM-Klassifikation

Nachfolgend die TNM-Klassifikation nach Harmer und Oosterhuis [30]:

- T1a** Tumordurchmesser nicht mehr als 7,0 mm
Tumorhöhe nicht mehr als 2,0 mm
- T1b** Tumordurchmesser größer als 7,0 mm aber nicht größer als 10,0 mm in der größten Ausdehnung
Tumorhöhe mehr als 2,0 mm aber nicht höher als 3,0 mm
- T2** Tumordurchmesser größer als 10,0 mm aber nicht größer als 15,0 mm in der größten Ausdehnung
Tumorhöhe mehr als 3,0 mm aber nicht höher als 5,0 mm
- T3** Tumordurchmesser größer als 15,0 mm in der größten Ausdehnung
Tumorhöhe mehr als 5,0 mm
- T4** Tumor mit extraokularer Ausdehnung

Das eigene Patientengut wird in folgende Gruppen nach dieser Einteilung klassifiziert:

T1a:	1	von 80 (1 %)
T1b:	9	von 80 (11 %)
T2:	22	von 80 (28 %)
T3:	48	von 80 (60 %).

Bei dieser Einteilung wird nur die Höhe des Tumors berücksichtigt.

2.8 Behandlungsplanung

2.8.1 Applikatoren

Das künstliche Radionuklid ^{106}Ru Ruthenium wurde von Lommatzsch und Vollmer [43] zur Behandlung der intraokularen Tumoren eingeführt. Der Betastrahler ^{106}Ru zerfällt mit einer Halbwertszeit von etwa einem Jahr in das instabile ^{106}Rh Rhodium und weiter unter Abgabe hochenergetischer Betastrahlung in das stabile Element ^{106}Pd Palladium. Dabei wird ein Gemisch aus β -Strahlen sehr unterschiedlicher Energie frei: 3,5 meV (0,79); 3,0 meV (0,08); 2,4 meV (0,11) und 2,0 meV (0,02). Mit einer Halbwertschichtdicke von 3,0 mm im Gewebe und einer 10 %-Isodose bei 6,0 mm Tiefe ist die Schonung angrenzender Strukturen möglich.

Ein Applikator besteht aus einer konvexen Silberschale auf deren Innenseite das Isotop aufgebracht und mit einer 0,1 mm dicken Folie beschichtet ist. Dadurch kann die Strahlung praktisch ungehindert auf der konvexen Seite abgegeben werden. Zur konkaven Seite wird die Strahlung zu 95 % durch das Silber abgeschirmt.

Die Applikatoren sind in unterschiedlichen Größen und Formen erhältlich, so beispielsweise mit Aussparungen für den Nervus opticus. Am Rand befinden sich

Ösen zur Befestigung mit Nähten auf der Sklera.

Durch die relativ lange Halbwertszeit kann ein Applikator etwa ein bis zwei Jahre verwendet werden. Abhängig von der verbliebenen Aktivität eines Applikators, der gewünschten Tumorspitzendosis und der Höhe des Tumors wurde die Applikationsdauer für jeden Patienten individuell errechnet. Diese Berechnungen wurden vom Institut für Strahlentherapie der Universität München durchgeführt. In unserem Kollektiv lag die Bestrahlungsdauer zwischen etwa 1,5 Tagen (38 Stunden) und etwa 10 Tagen (246 Stunden).

Abhängig von der Ausdehnung und der Lage des jeweiligen Tumors wurden ^{106}Ru -Applikatoren mit unterschiedlicher Größe und mit unterschiedlichem Design verwendet (das „O“ steht für die Optikusaussparung).

Tabelle 2: Verwendete ^{106}Ru -Applikatoren und deren Durchmesser

	Anzahl
CCA-Applikator – 9 mm	6
CCB-Applikator – 14 mm	21
CCC-Applikator – 19 mm	26
COB-Applikator – 14 mm	12
COC-Applikator – 19 mm	10
CCD-Applikator – 12 mm	2

In 3 Fällen konnte die Information über den verwendeten Applikator nicht den Akten entnommen werden.

Bei der Bestrahlungsplanung wurde eine Dosis von 100 Gy für die Tumorspitze kalkuliert. Abhängig von der Höhe des Tumors ergaben sich damit Unterschiede bezüglich der Bezugsdosis an der Sklera. Bei den 26 Patienten, in deren Akten sich radiologische Protokolle befanden, lag die Sklerakontaktdosis zwischen 370 Gy und 1.200 Gy.

2.8.2 Diagnosenstellung

Zur Diagnosenstellung und Diagnosesicherung wurden die nachfolgend aufgeführten Untersuchungen durchgeführt.

Beim ophthalmoskopischen Verdacht auf ein Aderhautmelanom fanden zusätzlich zur ophthalmologischen Grunduntersuchung spezielle Untersuchungen statt.

Jeder Patient unterzog sich einer:

- Echographie mit standardisiertem A- und B-Bild zur Ermittlung von Tumorform, exakter Messung der Höhe und Bestimmung von Reflektivität und Vaskularisierungszeichen,
- Fundusphotographie,
- internistischen und radiologischen Untersuchung zum Ausschluß von Metastasen und zur Bestätigung der Operationsfähigkeit (EKG, Röntgen-Thorax, Blutbild, Leberenzyme, Oberbauchsonogramm),
- Bestrahlungsplanung durch das Institut für Strahlentherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

In ausgewählten oder unklaren Fällen unterzog sich der Patient einer:

- Diaphanoskopie besonders bei anterior gelegenen Tumoren zur Abklärung der topographischen Beziehung zum Ziliarkörper bzw. Limbus,
- Fluoreszenzangiographie bei Fragen bezüglich des tumoreigenen Gefäßsystems und zur Diagnosesicherung,
- CT und/oder MRT der Orbita bei Verdacht auf extraokulares Wachstum.

2.8.3 Operationstechnik und stationäre Behandlung

Das Einsetzen und Entfernen des Applikators erfolgte in Retrobulbäranästhesie. Nach Eröffnen der Bindehaut wurde die Sklera über der Tumorbasis freigelegt. Je nach Lokalisation mußte ein Augenmuskel für die Bestrahlungszeit temporär vom Ansatz abgetrennt werden. Unter diaphanoskopischer Kontrolle wurde der Applikator in Position gebracht und durch Skleranähte an den Ösen fixiert. Es wurde versucht, einen möglichst engen Kontakt zur Sklera herzustellen. Der Applikator

sollte die Tumorbasis zu allen Seiten um möglichst 1,0 mm überragen. Die Bindehaut wurde readaptiert.

Noch am Operationstag wurde die Lage des Applikators durch eine Ultraschalluntersuchung kontrolliert. In einem Fall wurde eine mangelnde Abdeckung des Tumors festgestellt. Am selben Tag wurde der Applikator neu plziert.

Exakt nach Ablauf der geplanten Bestrahlungsdauer wurde der Applikator in Retrobulbäranästhesie entfernt. Zuvor abgesetzte Augenmuskeln wurden wieder an ihrer Ansatzstelle angenäht und die Bindehaut adaptiert. Zum Abschluß wurden lokal Steroide injiziert. In einem Fall traten postoperativ persistierende Doppelbilder auf. Bei diesem Patienten wurde in der Folgezeit eine Schieloperation durchgeführt, die den Zustand des binokularen Einfachsehens wieder herstellte.

Für die Dauer der Bestrahlung wurden die Patienten isoliert und in einem Einzelzimmer untergebracht.

Da die 10 %-Isodose bei nur 6,0 mm Abstand zur Strahlenquelle liegt, ist eine Strahlenbelastung der Umgebung ausgeschlossen. Die Klinikleitung wollte mit dieser Maßnahme jedoch eine klare Beweislage für den Fall juristischer Auseinandersetzungen schaffen.

Die Entlassung der Patienten erfolgte meist noch am Tag der Entfernung des Applikators.

Die Formulare, auf denen die Informationen für das Bayerische Tumorregister im Rechenzentrum des Klinikums Großhadern handschriftlich eingetragen werden mußten, wurden im Idealfall sofort nach der Strahlenbehandlung ausgefüllt. Folgeerhebungen nach den oben definierten Zeitabschnitten oder beim Auftreten von Metastasen erfolgten nicht.

2.8.4 Kontrolluntersuchungen

Im ersten Jahr nach der Strahlentherapie wurden mit den Patienten vierteljährliche Nachsorgetermine vereinbart. Vom zweiten bis fünften Jahr nach der Bestrahlung sollten mindestens halbjährliche Kontrollen stattfinden. Nach 5 Jahren wurden nur noch jährlich Nachuntersuchungen durchgeführt.

Bei diesen Terminen wurde zusätzlich zu einer ophthalmologischen Grunduntersuchung (Sehschärfe, Spaltlampenuntersuchung, Augeninnendruckmessung, Untersuchung des Augenhintergrundes in Mydriasis) eine echographische Kontrolle durchgeführt.

2.9 Statistische Verfahren

Die Daten der von uns untersuchten 80 Personen entnahmen wir retrospektiv den jeweiligen Patientenakten. In einigen Fällen erhielten wir zusätzlich die Sterbedaten durch das Bayerische Tumorregister von Personen die bereits aus unserer Kontrolle gefallen waren. Die Todesursache ermittelten wir dann soweit als möglich durch den Hausarzt, den niedergelassenen Augenarzt oder auch durch die Angehörigen.

Die statistischen Verfahren, mit denen die so gewonnenen Informationen verarbeitet wurden, sind größtenteils deskriptiv. Das bedeutet die Verwendung von Mittelwert, Standardabweichung und Median.

Das Eintreten bestimmter beobachteter Ereignisse wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse untersucht. Zum Gruppenvergleich wurde der Logrank-Test verwendet.

Da es sich um eine retrospektive Studie mit überwiegend exploratorischem Charakter handelt, wurden vorab keine Signifikanzniveaus festgelegt. Eine Korrektur für multiple Teste an derselben Stichprobe wurde ebenfalls nicht vorgenommen.

Soweit bei der Datenanalyse statistische Tests verwendet werden, sind jeweils die p-Werte angegeben. Die dadurch im Einzelnen gewonnenen Hinweise müßten an neuen Stichproben gezielt untersucht werden, um im strengen Sinne als signifikant zu gelten.

3 Ergebnisse

3.1 Tumorkontrolle

Um den lokalen Erfolg der Strahlenbehandlung mit ^{106}Ru -Applikatoren bei uvealen Melanomen beurteilen zu können, muß die Vernarbung des Tumors und der Erhalt des Tumorauges betrachtet werden.

In der Praxis ist eine definitive Aussage über die erfolgreiche Tumorerstörung jedoch in einer einzigen Untersuchung schwierig zu treffen. Nach der Bestrahlung von Aderhautmelanomen bleibt oft ein Resttumor zurück, der noch lebende Melanomzellen enthalten kann. Es können nur Kriterien zur Tumorkontrolle verwendet werden, die das Verhalten des Tumors im Laufe der Zeit vergleichen (Vaskularisierung, Progression, Regression, Reflektivitätsmuster im Ultraschall, Vernarbung im klinischen Bild etc.).

Als erfolgreicher Behandlungsverlauf wurde definiert:

- Regressiver Verlauf ohne Auftreten von Progression, Rezidiv oder Metastasen
- Erhalt des Auges. Eine sekundäre Eukleation ordneten wir den nicht erfolgreichen Behandlungen zu.

3.1.1 Regression

Unter Regression verstehen wir die Abnahme der Tumormasse, die sich am besten anhand der Tumorphöhe echographisch überprüfen läßt. Die den nachfolgenden Zahlen zugrunde liegenden Messungen beziehen sich auf die letzte auswertbare echographische Untersuchung des jeweiligen Patienten. Diese lag zwischen einem Jahr und zehn Jahren nach der Bestrahlung.

Bezüglich der Rückbildung der Tumoren wurde:

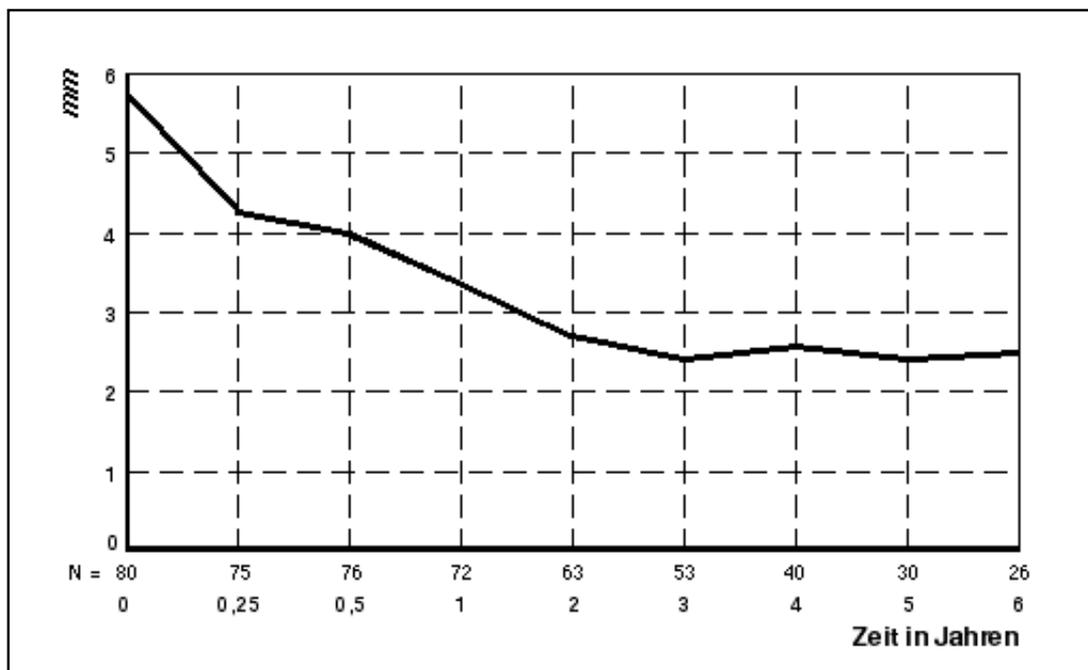
- in 16 von 80 (20 %) Augen im Median nach zwei Jahren echographisch keine meßbare Höhe mehr nachgewiesen.
- in 44 von 80 (55 %) Augen blieb eine Resthöhe bestehen.
- in 4 von 80 (5 %) Augen veränderte sich die Tumorphöhe kaum.
- in 15 von 80 (19 %) Augen sind die Tumoren nach anfänglicher Regression zu einem späteren Zeitpunkt wieder gewachsen.
- bei einem Auge (1 %) war die Beobachtungsdauer zu kurz, um eine Aussage treffen zu können.

In Graphik 4 ist die gemittelte Tumorphöhe aller zum jeweiligen Zeitpunkt noch verfügbaren Patienten dargestellt.

Es wird eine deutliche Regression innerhalb der ersten 3 Monate um $\frac{1}{4}$ der Tumorphöhe sichtbar. Bis zum Zeitraum von 2 Jahren erfolgt eine weitere Reduktion der Tumorphöhe auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes. Danach stagniert die Tumorphöhe im Mittel.

Nachfolgend wird das Regressionsverhalten der rezidivfreien hohen Tumoren mit dem der rezidivfreien niedrigen Tumoren verglichen.

Graphik 4: Regression aller Tumoren im zeitlichen Verlauf
(n = 80)



3.1.1.1 Regression von hohen Tumoren

Hohe Tumoren werden definiert als Tumoren mit einer echographisch gemessenen Ausgangshöhe von mehr als 6,5 mm. 28 von 80 (35 %) Augen ließen sich dieser Kategorie zuordnen. 5 von 80 (6 %) Tumoren waren höher als 10,0 mm, der höchste Tumor war 12,6 mm hoch.

Auszuwerten bezüglich einer Regression waren nur 14 Augen. 14 Augen mußten ausgeschlossen werden, da 12 Augen eine Progression mit Zunahme der Tumorphöhe erlitten. Ein weiteres Auge mußte wegen eines Sekundärglaukoms frühzeitig enukleiert werden und ein weiterer Patient wies eine zu kurze Nachbeobachtungszeit auf.

Unter den 14 bezüglich einer Regression auswertbaren Augen fand in den ersten drei Monaten die schnellste Abnahme der Tumorphöhe um 26 % der Ausgangshöhe statt.

Nach zwei Jahren war eine mittlere Regression von 61 % des Ausgangswertes eingetreten, die in den folgenden Jahren nur noch um wenige Prozentpunkte zunahm.

Nach fünf Jahren betrug die mittlere Abnahme der Tumorhöhe 67 % des Ausgangswertes. Das Ergebnis von 84 % Abnahme der Tumorhöhe nach 6 Jahren ist aufgrund der geringen Fallzahl von 3 Augen nicht verwertbar.

Die Resthöhe der Tumoren betrug nach 5 Jahren im Mittel noch 2,6 mm. Bei einer mittleren Ausgangshöhe von 7,6 mm bedeutet dies eine gemittelte Abnahme der Tumorhöhe um 5,0 mm.

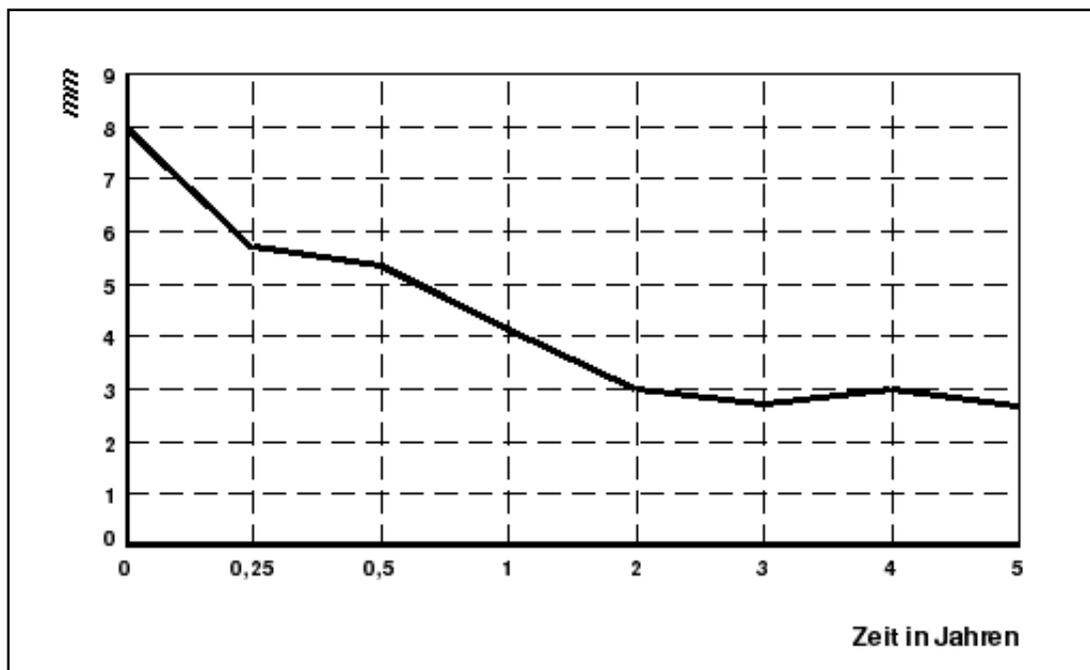
In den folgenden beiden Tabellen wird der Zeitraum angegeben, der von der Strahlenbehandlung bis zur jeweiligen Nachuntersuchung verstrichen ist. „ n “ gibt die Anzahl der zu den jeweiligen Zeitpunkten noch auswertbaren Augen wieder. Das „Mittel“ stellt die mittlere Regression der Tumoren in Prozent zum Ausgangswert zu den jeweiligen Zeitpunkten dar. „St. Dev.“ steht für Standardabweichung in Prozent und „Max“ und „Min“ stellen die minimalen bzw. maximalen Regressionswerte in Prozent dar die in den einzelnen Kollektiven erzielt wurden. „Höhe“ steht für das Mittel der Tumorhöhe zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt in mm.

Tabelle 3: Regressionsverhalten der rezidivfreien hohen Aderhautmelanome (n = 14)

Zeitpunkt	η	Mittel	St. Dev.	Max	Min	Höhe
1/4 Jahr	14	-26 %	17 %	-45 %	-1 %	5,7 mm
1/2 Jahr	14	-33 %	16 %	-50 %	-8 %	5,3 mm
1. Jahr	13	-43 %	13 %	-65 %	-20 %	4,1 mm
2. Jahr	10	-61 %	17 %	-100 %	-38 %	3,0 mm
3. Jahr	8	-66 %	14 %	-79 %	-39 %	2,7 mm
4. Jahr	6	-62 %	14 %	-75 %	-36 %	3,0 mm
5. Jahr	5	-67 %	18 %	-80 %	-36 %	2,6 mm
6. Jahr	3	-84 %	14 %	-100 %	-76 %	1,1 mm

Nachfolgend werden diese Daten nochmals graphisch dargestellt.

Graphik 5: Regression der rezidivfreien hohen Tumoren im zeitlichen Verlauf (n = 14)



3.1.1.2 Regression von niedrigen Tumoren

Tumoren, die eine echographisch gemessene Höhe von weniger und gleich 6,5mm aufwiesen, definierten wir als „niedrige“ Tumoren. 52 von 80 (65 %) der Tumoren hatten eine Höhe, die von 1,7 mm bis 6,5 mm reichte.

Ausgewertet konnten bezüglich ihres Regressionsverhaltens 38 von 52 (73 %) Augen werden. 14 von 52 (27 %) Augen mit Rezidiven mußten ausgeschlossen werden.

Nach 3 Monaten hatte sich die Höhe der Tumoren im Mittel um 22 % reduziert. Nach zwei Jahren war, ähnlich den hohen Tumoren, eine mittlere Regression von 58 % des Ausgangswertes eingetreten. Nach 5 Jahren betrug die mittlere Prominenzabnahme, wie bei den hohen Tumoren, 67 % des Ausgangswertes.

Die mittlere Resthöhe der niedrigen Tumoren lag nach fünf Jahren bei 1,5 mm, ausgehend von einer mittleren Höhe von 4,4 mm zum Bestrahlungszeitpunkt. Das ergibt eine mittlere Abnahme der Höhe von 2,9 mm.

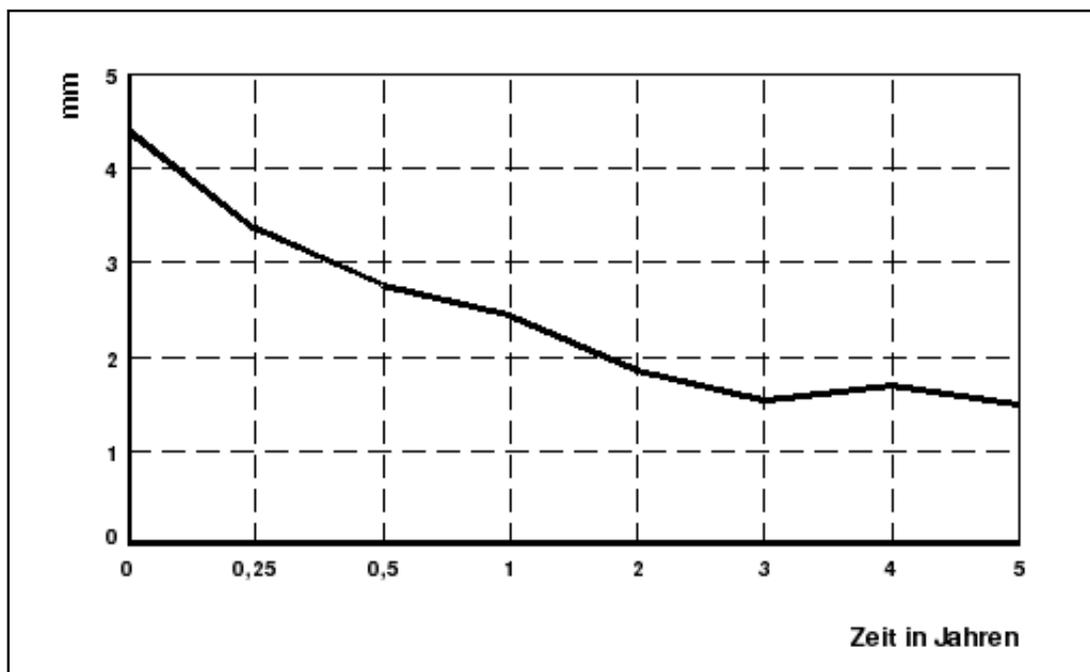
Tabelle 4: Regressionsverhalten der rezidivfreien niedrigen Aderhautmelanome (n = 38)

Zeitpunkt	η	Mittel	St. Dev.	Max	Min	Höhe
1/4 Jahr	37	-22 %	21 %	-68 %	14 %	3,4 mm
1/2 Jahr	38	-35 %	25 %	-100 %	9 %	2,8 mm
1. Jahr	35	-44 %	23 %	-100 %	0 %	2,4 mm
2. Jahr	30	-58 %	29 %	-100 %	-4 %	1,8 mm
3. Jahr	24	-66 %	28 %	-100 %	-2 %	1,5 mm
4. Jahr	18	-64 %	27 %	-100 %	-5 %	1,7 mm
5. Jahr	14	-67 %	33 %	-100 %	11 %	1,5 mm
6. Jahr	10	-71 %	33 %	-100 %	3 %	1,4 mm

Das Regressionsverhalten der niedrigen Tumoren ist in unserem Kollektiv prozentual dem der hohen Tumoren gleich. Auch in der Regressionsgeschwindigkeit ließen sich keine Unterschiede feststellen. Das bedeutet, daß unabhängig ob ein ho-

her oder ein niedriger Tumor vorliegt, sich die gemittelte prozentuale Regression der Tumoren gleich verhält.

Graphik 6: Regression der rezidivfreien niedrigen Tumoren im zeitlichen Verlauf (n = 38)



3.1.2 Rezidive

3.1.2.1 Definition des „Rezidivs“

Wir verstehen unter einem Rezidiv erneutes Tumorwachstum nach der Behandlung zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb des Beobachtungszeitraumes nach einer Phase der Regression oder Stagnation.

3.1.2.2 Anzahl der Augen mit rezidivbildenden Tumoren

In den ausgewerteten Krankenakten wurde der Begriff „Rezidiv“ zum Teil sehr viel weiter verwendet.

Bei 26 von 80 (33 %) Augen wurde mindestens einmal in den Akten die Diagnose „Lokalrezidiv“ gestellt. Diese Augen wurden daraufhin verschiedenen Behandlungsmethoden unterzogen (siehe Kapitel 3.1.2.7 „Behandlung der Rezidive“, Seite 30ff).

Bei 15 von 80 (19 %) Tumoren wurde eine eindeutige Größen- bzw. Aktivitätszunahme festgestellt. Diese 15 Tumoren werden im folgenden als Rezidive bezeichnet. Ein zweites Rezidiv wurde zusätzlich bei 3 der 15 Rezidive im Beobachtungszeitraum nach der Rezidivtherapie diagnostiziert.

In 8 von 80 (10 %) Augen wurde wegen fehlender zirkulärer Vernarbung des Tumors in der klinischen Untersuchung ein „Rezidiv“ postuliert. Fünf dieser 8 Tumoren hatten Kontakt zur Papille. Bei diesen Tumoren mit fehlender Vernarbung bestand kein Wachstum oder sie waren regressiv. Daher wird diese Gruppe im folgenden als „fragliche“ Rezidive bezeichnet.

Der Tumor in einem der 80 (1 %) Augen reagierte nicht auf die Strahlenbehandlung und wuchs unvermindert weiter. Dieses Auge wurde drei Monate nach der Strahlenbehandlung enukleiert. Dieses Auge wurde von uns in „Therapieversager“ umbenannt.

Bei 2 von 80 (3 %) Augen wurde echographisch ein Rezidiv mit Skleradurchbruch diagnostiziert. Histologisch erschienen diese jedoch als verdickte Narbenplatten ohne Nachweis von vitalen Tumorzellen. In der nachfolgenden Tabelle 5 werden diese beiden Augen in der Rubrik „histologisch kein Rezidiv“ aufgeführt.

Tabelle 5: Einteilung der Rezidive

	Anzahl
Rezidive	15
(davon 2. Rezidiv)	(3)
fragliche Rezidive	8
Therapieversager	1
histologisch kein Rezidiv	2
Σ :	26 + (3)

3.1.2.3 Lebensalter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt mit späterem Rezidiv

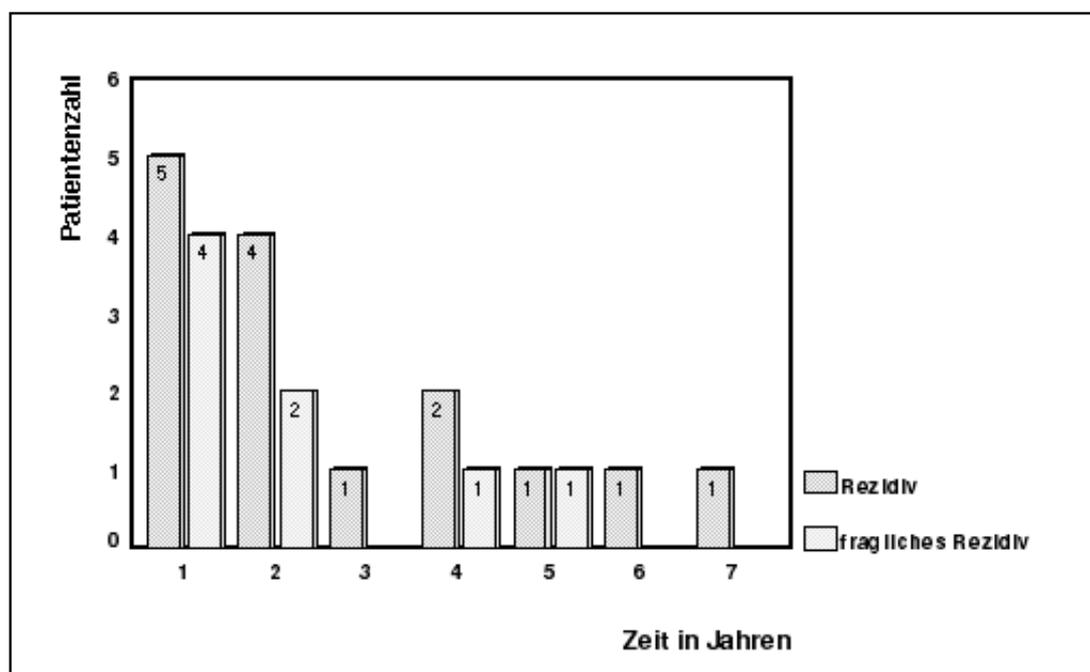
Das Lebensalter der Patienten, die später ein Rezidiv entwickelten, lag zum Zeitpunkt der Diagnose des Melanoms bei einem Median von 58 Jahren, somit um ein Jahr niedriger als das der Gesamtheit aller Patienten. Das Alter der Patienten mit fraglichen Rezidiven lag zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose bei einem Median von 50 Jahren.

3.1.2.4 Zeitpunkt der Rezidivdiagnose

Innerhalb der ersten zwei Jahre traten 9 von 15 (60 %) Rezidive auf. Über die darauffolgenden 4,5 Jahre verteilten sich die restlichen 6 (40 %) Rezidive gleichmäßig. Der Zeitraum vom Ende der Strahlenbehandlung mit einem $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikator bis zur Diagnose eines Lokalrezidivs betrug im Median 17 Monate.

Von den 8 fraglichen Rezidiven wurden innerhalb von zwei Jahren bei 6 von 8 (75 %) Augen ein Rezidiv diagnostiziert und behandelt. Der Zeitraum von der Strahlenbehandlung bis zur Diagnose eines Rezidivs lag im Median bei 13 Monaten. 5 Jahre war der längste Zeitraum nachdem ein „fragliches“ Rezidiv bei einem Patient dieser Gruppe diagnostiziert und behandelt wurde. Siehe auch Graphik 7.

Graphik 7: Zeitliches Auftreten von Rezidiven nach Strahlenbehandlung



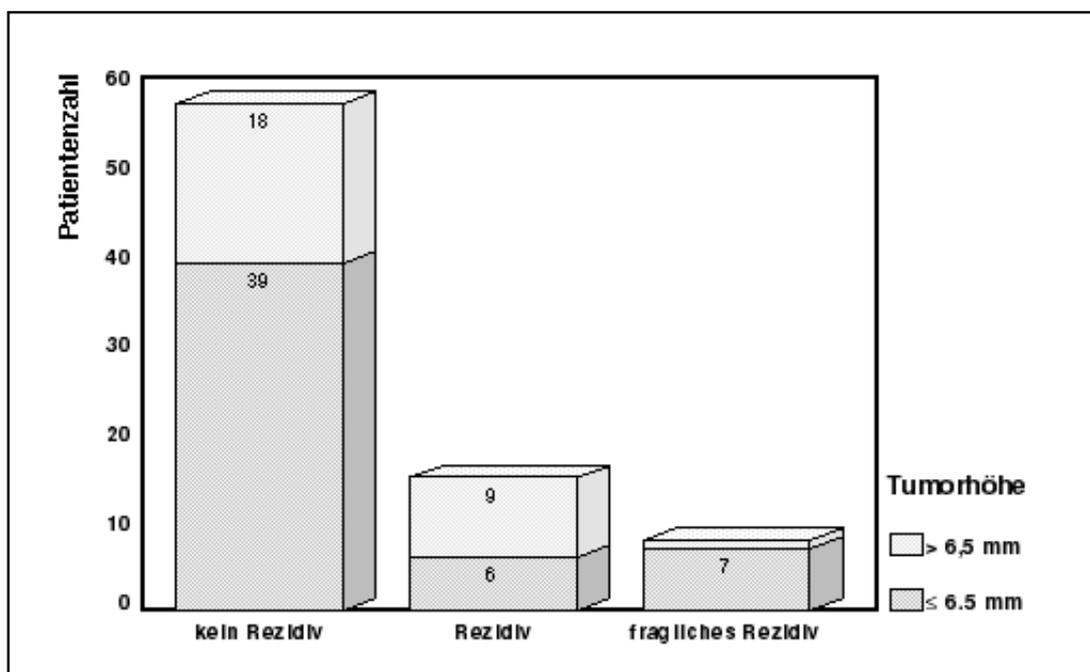
3.1.2.5 Tumorhöhe der rezidivbildenden Tumoren

Die Tumorhöhe der 15 Rezidive lag zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung bei einem Mittel von 7,0 mm mit einer Standardabweichung von 3,0 mm (Minimum 1,7 mm; Maximum 10,8 mm) und einem Median von 6,7 mm einen Millimeter über dem Mittel der gesamten untersuchten Gruppe von 80 Augen von 5,7 mm. Die 8 „fraglichen“ Rezidive waren mit einem Mittel von 4,8 mm zum Bestrahlungszeitpunkt deutlich niedriger.

Wir fanden eine Häufung von Rezidiven in der Gruppe der 28 hohen Tumoren. In der Gruppe der hohen Tumoren erlitten 9 von 28 Patienten mit hohen Tumoren (32 %) ein Lokalrezidiv. Des weiteren wurde bei einem Patienten (4 %) ein „fragliches“ Rezidiv, bei einem dicht an der Papille liegenden Tumor diagnostiziert. Bei einem weiteren Patienten (4 %) bestätigte sich anschließend an die Enukleation das Rezidiv histologisch nicht. Das zuletzt genannte Auge wird in der nachfolgenden Graphik 8 in der Rubrik „kein Rezidiv“ geführt.

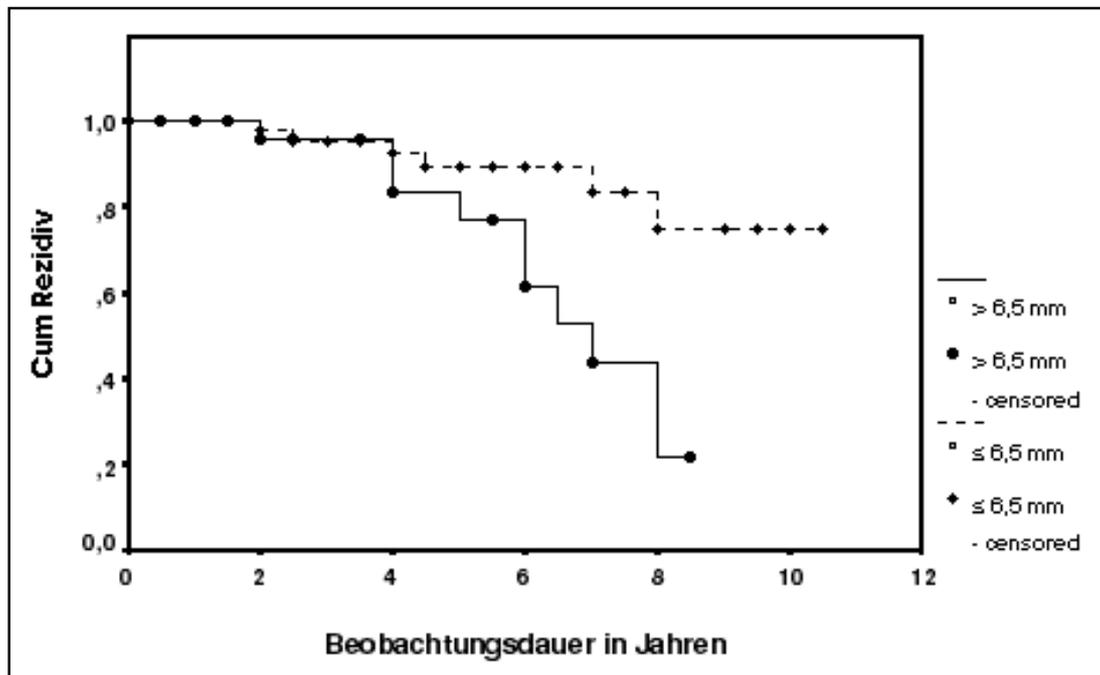
In der Gruppe der 52 niedrigen Tumoren erlitten 6 von 52 Patienten (12 %) mit niedrigen Tumoren ein Lokalrezidiv. In dieser Gruppe wurde bei 7 Patienten (13 %) ein „fragliches“ Rezidiv diagnostiziert. Bei einem Patienten (2 %) bestätigte sich das Rezidiv nach der Enukleation histologisch nicht. Das zuletzt genannte Auge wird in der nachfolgenden Graphik 8 ebenfalls in der Rubrik „kein Rezidiv“ geführt.

Graphik 8: Verteilung der Rezidive in Abhängigkeit von der Tumorphöhe (n = 80)



Graphik 9 zeigt die nach Kaplan-Meier korrigierte rezidivfreie Zeit von Patienten mit niedrigen und hohen Tumoren. Bei hohen Tumoren entwickelten sich Rezidive schneller oder häufiger. Der Unterschied ist nach dem Logrank-Test signifikant ($p < 0,02$).

Graphik 9: Zeitliches Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit von der Tumorhöhe



3.1.2.6 Lokalisation der rezidivbildenden Tumoren

Die Lokalisation der 15 Tumoren mit Rezidiven war bei 12 von 15 (80 %) Augen posterior des Äquators. Ein Tumor (7 %) lag äquatorial und 2 (13 %) Tumoren lagen anterior des Äquators.

Die Tumoren der 8 „fraglichen“ Rezidive befanden sich alle posterior des Äquators.

3.1.2.7 Behandlung der rezidivbildenden Tumoren

Nicht behandelt wurden drei Rezidive aus unterschiedlichen Gründen:

- Eine Patientin verweigerte die Enukleation bei bekannten Lebermetastasen und schlechtem Allgemeinzustand. Sie verstarb kurz darauf.
- Ein weiterer Patient verweigert seit zwei Jahren jede weitere Therapie. Der Tumor ist inzwischen von 2,0 mm auf 5,8 mm Höhe gewachsen.
- Ein weiterer Patient verstarb kurz vor der Therapie des Rezidivs tumorabhängig.

Eine Argonlaser- bzw. Xenonkoagulation wurde bei 4 fraglichen Rezidiven durchgeführt.

In 3 dieser 4 Augen wurde der regrediente Resttumor wegen „fehlender Vernarbung“ mit Photokoagulationen behandelt. Bei einem dieser 3 Augen wurde dabei die gesamte Tumoroberfläche behandelt. In einem weiteren Fall hatte der Tumor Kontakt zur Papille. Hier wurde der Tumorbereich, der die Papille berührte, mit dem Laser nachbehandelt. Im dritten Auge wurde die Tumorkante gelasert, die der zweieinhalb Jahre zuvor vorübergehend implantierte Applikator wahrscheinlich nicht abdeckte. Im vierten Auge trat eine neue, isolierte, kleine Pigmentierung zentral des ursprünglichen Tumors auf. Eine weitere Differenzierung wurde nicht abgewartet.

Die Strahlenbehandlung mit einem zweiten $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikator war die häufigste Rezidivbehandlung. Diese erfolgte bei 8 der Rezidive, wobei 2 Augen zusätzlich ein zweites Rezidiv erlitten und ein drittes Mal mit einem $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikator behandelt wurden.

Diese Behandlung erfolgte ferner bei 4 „fraglichen“ Rezidiven. Hier hatten die Tumoren bereits zum Diagnosezeitpunkt Kontakt zur Papille und seither unveränderte Tumorstärken.

Enukleiert wurden 8 Augen, davon 5 Augen mit Rezidiven, ein Auge das als Therapieversager bezeichnet wurde und 2 Augen wegen des echographischen Verdachts auf eine Sklerainfiltration. Histologisch konnte dieser Verdacht in keinem Fall bestätigt werden. Die mittlere Ausgangshöhe dieser 8 Tumoren lag bei 8,5 mm.

Einer dieser Fälle mit dem Verdacht auf eine Sklerainfiltration gehörte zur Gruppe der niedrigen Tumoren, ebenso ein Auge mit einem Rezidiv. 6 der 8 wegen Rezidiven enukleierten Augen gehörten zu den hohen Tumoren. Bei einem der 4 Rezidive wurde beim ersten Rezidiv bestrahlt und beim zweiten Rezidiv enukleiert.

Tabelle 6: Therapie bei Rezidiv und bei Verdacht auf Rezidiv

* unter der Rubrik "keines" wurden die beiden Augen mit Verdacht auf eine Sklerainfiltration und der Therapieversager zusammengefaßt.

Therapie	1. Rezidiv			2. Rezidiv
	sicher	fraglich	keines*	sicher
keine Therapie	3			
Argonlaser		2		
Xenonkoagulation		2		
Ruthenium	8	4		2
Enukleation	4		3	1
Σ:	15	8	3	3

3.2 Metastasen

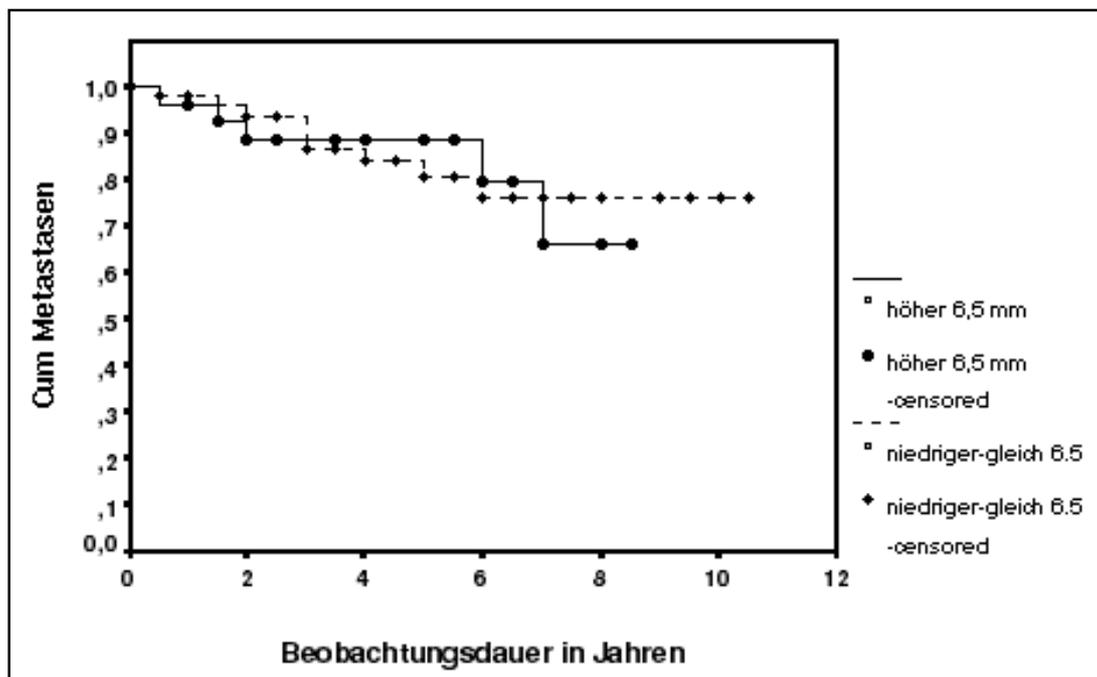
3.2.1 Inzidenz

Bei 13 von 80 (16 %) Patienten wurde das Auftreten von Metastasen bekannt. Das zeitliche Erscheinen lag bei 8 Patienten zwischen 16 Monaten vor der Bestrahlung und 73 Monaten danach. Das Mittel lag bei diesen Patienten bei 30,8 Monaten nach Bestrahlung. Eine zeitliche Häufung ließ sich nicht feststellen. Von weiteren 5 Fällen ist der Zeitpunkt der Metastasendiagnose nicht bekannt.

Von den 5 Patienten mit Rezidiv und Metastasen verstarben vier Patienten im Mittel 15 Monate nach der Rezidivdiagnose (Maximum 24 Monate; Minimum 4 Monate).

Eine Patientin lebte ein Jahr nach der Rezidivdiagnose zum Zeitpunkt unserer letzten Datenerhebung (Mai 1997) noch.

Graphik 10: Auftreten von Metastasenfällen in Abhängigkeit von der Tumorphöhe



Graphik 10 zeigt die nach Kaplan-Meier korrigierte metastasenfreie Zeit, differenziert nach hohen und niedrigen Tumoren. Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht erkennbar. Die Anwendung des Logrank-Testes erscheint in diesem Falle nicht sinnvoll.

3.2.2 Lokalisation der Metastasen

Von den 13 bekannten Patienten mit Metastasen erfolgte die Absiedlung in:

- 4 Fällen nur in die Leber,
- 2 Fällen nur in die Lunge,
- 2 Fällen in Leber und Lunge,
- 1 Fall histologisch gesichert in die Concha nasalis,
- 4 Fällen ist die Lokalisation der Metastasen nicht bekannt.

Beim Patienten mit der Metastase in der Concha nasalis hatte sich beiderseits ein Aderhautmelanom gebildet. Das erste Auge wurde enukleiert, das zweite Auge

wurde 3 Jahre später bestrahlt. Die Nasenmetastase wurde ein Jahr nach der Enukleation operativ entfernt.

3.2.3 Ausgangshöhe der Primärtumoren bei Metastasenfällen

Die Höhe der Primärtumoren war zum Zeitpunkt der Bestrahlung weit gefächert in einem Bereich von 2,9 mm bis 10,8 mm, wobei nur 4 von 13 (31 %) Tumoren höher als 6,5 mm waren. Der Mittelwert der Tumorphöhe zum Zeitpunkt der Bestrahlung lag bei den Metastasenfällen bei 5,7 mm.

3.2.4 Regressionsverhalten der Tumoren bei Metastasenfällen

Die Regression der 13 Augen mit metastasierenden Tumoren verhielt sich wie folgt:

- Die Regression war in 6 Fällen vergleichbar zum durchschnittlichen Regressionsverhalten der rezidivfreien Augen mit zügiger Verringerung der Ausgangshöhe von mehr als 50 % innerhalb eines Jahres.
Eine Ausgangshöhe über 6,5 mm lag bei einem dieser Tumoren vor.
Eine Höhe unter 6,5 mm wiesen 5 Augen auf.
Die niedrigste Ausgangshöhe mit 2,9 mm hatte der Patient, der zuvor die Nasenmetastase operieren ließ. Die Höhe des Melanoms seines enukleierten ersten Auges betrug 3,7 mm. Dieser Tumor war jedoch sehr großflächig und hatte Kontakt zum Ziliarkörper.
- In 2 Fällen verringerte sich die Tumorphöhe nur unwesentlich. In einem dieser Fälle handelt es sich um ein „fragliches“ Rezidiv mit Tumorkontakt zur Papille. Diese Augen gehörten zu den niedrigen Tumoren.
- In 5 Fällen trat ein sicheres Rezidiv auf. Dazu gehörten 3 Augen mit hohen Tumoren und 2 Augen mit niedrigen Tumoren

3.2.5 Metastasenfälle und Rezidive

Vor der Metastasierung traten in 5 der 13 (38 %) Fälle Rezidive auf. Als Therapie des Rezidivs wurde ein Auge enukleiert. Bei zwei weiteren Patienten verhinderte die Weigerung zu einer Fortsetzung der Therapie bzw. der schnelle Tod der Patienten eine Rezidivtherapie.

Zwei Augen der 5 Rezidivfälle mit Metastasen wurden mit einer erneuten Rutheniumbestrahlung behandelt. Sie wiesen ursprünglich eine Tumorphöhe von weniger als 6,5 mm auf. Der niedrigste Tumor mußte dreimal bestrahlt werden bevor es zu einer deutlichen Regression kam.

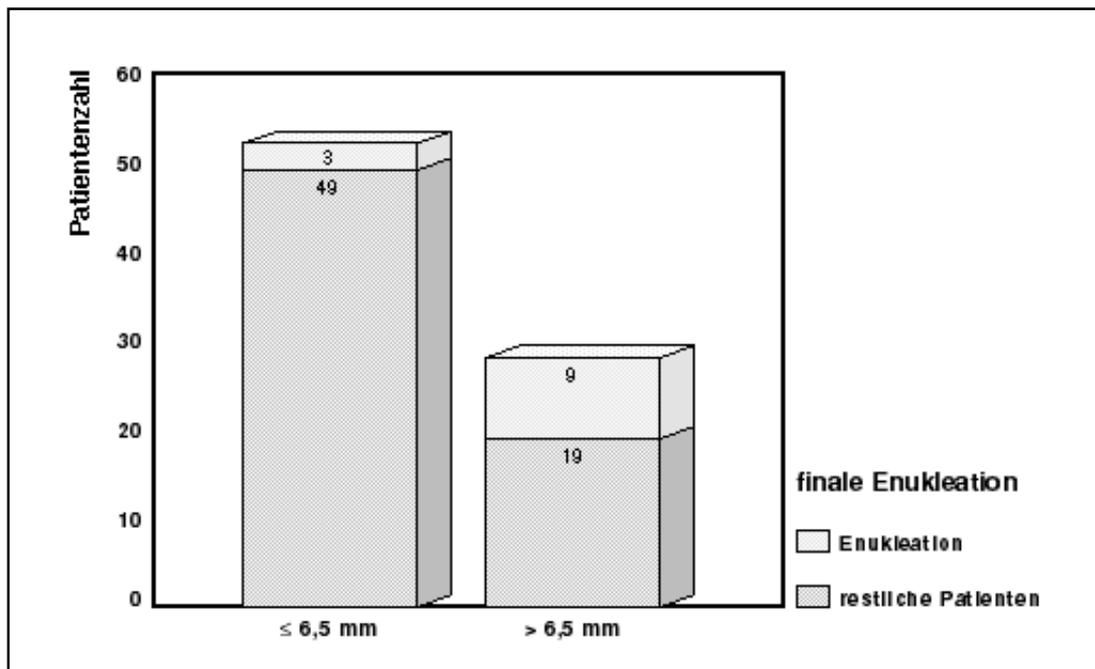
Die Metastasierungsrate lag bei den sicheren Rezidivfällen mit 5 von 15 (33 %) Rezidiven deutlich über dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs. Im Gesamtkollektiv erlitten 13 von 80 (16 %) Augen eine Metastasierung. Bei den rezidivfreien Fällen lag die Metastasierungsrate mit 8 von 65 (12 %) Augen noch günstiger.

3.3 Enukleationen

3.3.1 Inzidenz

Enukleiert wurden 12 von 80 (15 %) Augen nach Abschluß der Strahlenbehandlung.

Graphik 11: Anzahl der Enukleationen bei hohen und niedrigen Tumoren



Gründe für die Enukleation waren:

- 5 Augen hatten zuvor ein oder mehrere **Lokalrezidive** (ein Auge wurde vor der Enukleation zweifach, eines dreifach mit einem Applikator versorgt). Bei zwei Augen bestand als Nebenbefund ein Neovaskularisationsglaukom.
- 2 Augen wurden wegen des klinischen Verdachts auf eine **Sklerainfiltration** enukleiert. Diese ließ sich histologisch nicht nachweisen.
- 3 Augen mußten wegen eines **Neovaskularisationsglaukoms** als Spätkomplikation enukleiert werden.

- 2 **Therapieversager** wurden kurz nach der Bestrahlung enukleiert.
Ein Auge mußte enukleiert werden, weil der Tumor unvermindert weiterwuchs. Als Nebenbefund war der Augeninnendruck erhöht.
Das zweite Auge wurde nach 6 Wochen enukleiert, weil der intraokulare Druck nicht mehr zu kontrollieren war. Bei diesem Auge bestand eine hochblasige Ablatio retinae mit einer Blutung in den subretinalen Raum und eine partielle Goniosynechie. Die Tumorphöhe nahm nach der Strahlenbehandlung von 8,9 mm auf 10,0 mm zu. Ein „Rezidiv“ wurde in diesem Fall nicht postuliert.

3.3.2 Histologie

Histologisch ließen sich nach der Enukleation 8 der 12 Tumoraugen eindeutig klassifizieren:

- 3 Spindelzelltyp-Melanome,
- 3 Mischzelltyp-Melanome,
- 2 Epitheloidzelltyp-Melanome.

In 3 Augen wurde nur noch nekrotisches Material gefunden. In einem Fall war das histologische Material nicht auffindbar.

3.3.3 Enukleationsindikationen und histologische Befunde

Spindelzelltyp (es wird jeweils die Fallnummer angegeben):

- 3 großflächiger hoher Tumor, bestrahlt da die Patientin die Enukleation lange Zeit ablehnte, sehr gute Regression, Enukleation wegen des Verdachts auf Sklerainfiltration,

Histologie:

keine Infiltration, zu 90 % nekrotischer Tumor,

- 63 hoher Tumor, klinisch sicheres Rezidiv, Tumor überlappte Papille, sehr junger Patient,

Histologie:

Tumor ist relativ amelanotisch, der Nervus opticus ist frei von Tumorzellen,

- 79 hoher Tumor, nur geringe Regression, nach 3 Jahren sicheres Rezidiv,

Histologie:

wenig Mitosen im Tumor,

Mischzelltyp:

- 43 niedriger Tumor, therapieresistentes Neovaskularisationsglaukom bei Venenastverschluß, nach 2 Jahren verstorben, Todesursache nicht bekannt,

Histologie:

im Zentrum des Tumors keine Nekrose,

- 46 hoher Tumor, sicheres Rezidiv mit Verdrängung der Linse und Vorderkammeraussaat, Neovaskularisationsglaukom, nach 6 Monaten tumorabhängig verstorben,

Histologie:

Mitoserate im Zentrum des Tumors deutlich erhöht, Invasion der Tumorzellen bis zur Hälfte der Skleradicke,

- 52 hoher Tumor, zweites sicheres Rezidiv, Neovaskularisationsglaukom,

Histologie:

positive Vaskularisation des Tumors,

Epitheloidzelltyp:

- 35 niedriger Tumor, Cataracta complicata, Phthisis, keine Regression, echographische Zunahme der Vaskularisierung, sicheres Rezidiv,

Histologie:

wenig aktiver Tumor, vaskularisiert,

- 61 hoher Tumor, therapieresistentes Neovaskularisationsglaukom, Patient im selben Monat verstorben, Todesursache unbekannt,

Histologie:

Tumor peripher nekrotisch, im Zentrum zytoplasmareiche Zellen, erhöhte Mitoserate,

Zelltyp unbekannt:

- 32 niedriger Tumor, Verdacht auf Sklerainfiltration,

Histologie:

kein Tumorgewebe mehr nachweisbar,

- 49 hoher Tumor, kein Ansprechen auf Bestrahlung, Sklerainfiltration, Neovaskularisationsglaukom, „Therapieversager“,

Histologie:

nekrotischer Tumor,

- 66 hoher Tumor, therapieresistentes Neovaskularisationsglaukom nach 3-facher Strahlenbehandlung,

Histologie:

kein Befund, da Material nicht auffindbar,

- 70 hoher Tumor, unkontrollierbares Glaukom durch partielle Goniosynechie, wächst trotz Bestrahlung weiter, „Therapieversager“,

Histologie:

gefäßreicher, nekrotischer Tumor.

3.3.4 Zeitpunkt der Enukleation

Die Zeitspanne vom Ende der Strahlenbehandlung bis zur Enukleation reichte von 1,5 Monaten bis zu 107 Monaten. Das Mittel lag bei 36,8 Monaten. Vier Augen wurden bereits innerhalb der ersten 12 Monate enukleiert.

3.3.5 Tumorlokalisation in enukleierten Augen

Anteriore Tumoren mußten häufiger enukleiert werden als es ihrem prozentualen Vorkommen entsprach. Indikation war bei 3 dieser Augen ein Rezidiv und in einem Fall der Verdacht auf einen Skleradurchbruch (siehe Liste der Enukleationsindikationen Seite 37ff: Nr. 3, Nr. 46, Nr. 49, Nr. 79).

Die Enukleationen erfolgten bei einer Lokalisation der Tumoren in:

- 6 von 50 (12 %) Augen mit posterior gelegenen Tumoren,
- 2 von 17 (12 %) Augen mit äquatorial gelegenen Tumoren,
- 4 von 13 (31 %) Augen mit anterior gelegenen Tumoren.

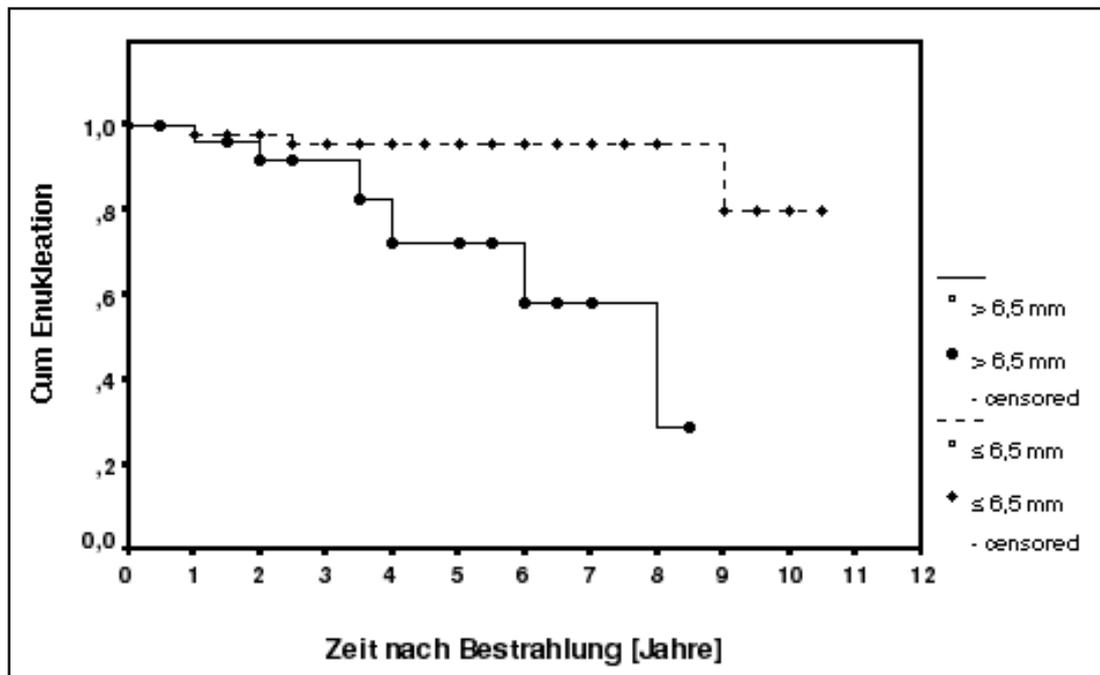
3.3.6 Alter bei Diagnosestellung und Enukleation

Das Alter von Patienten, bei denen ein Auge wegen eines Aderhautmelanoms enukleiert werden mußte, war bei der Diagnosestellung im Mittel mit 50,8 Jahren deutlich unter dem Mittel aller Patienten, das bei 59 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,7 Jahren lag. Der Median der Enukleationsgruppe lag mit 45,5 Jahren noch niedriger. Der jüngste Patient war dabei 37 Jahre, der älteste 70 Jahre alt. Das mittlere Alter zum Enukleationszeitpunkt lag bei 53,6 Jahren.

3.3.7 Tumorhöhe und Enukleation

Zum Diagnosezeitpunkt betrug die Höhe der Tumoren bei den später enukleierten Augen im Mittel bei 8,2 mm mit einer Standardabweichung von 2,6 mm. Der niedrigste Tumor war 2,8 mm und der höchste Tumor war 12,6 mm hoch.

Graphik 12: Enukleationen in Abhängigkeit von der Tumorhöhe



Das Risiko der Enukleation des bestrahlten Auges ist bei den hohen und niedrigen Tumoren nach dem Logrank-Test signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$).

3.3.7.1 Hohe Tumoren

In der Gruppe der 28 hohen Tumoren mußten 9 (32 %) Augen sekundär enukleiert werden:

- 2 rezidivfreie Augen mußten wegen eines nicht kontrollierbaren Glaukoms enukleiert werden,
- 4 Augen wurden aufgrund eines Rezidivs enukleiert,
- 1 Auge bestand der Verdacht auf eine Sklerainfiltration,
- 2 Augen reagierten nicht auf die Strahlenbehandlung.

3.3.7.2 Niedrige Tumoren

In der Gruppe der 52 niedrigen Tumoren mußten 3 (6 %) Augen sekundär enukleiert werden:

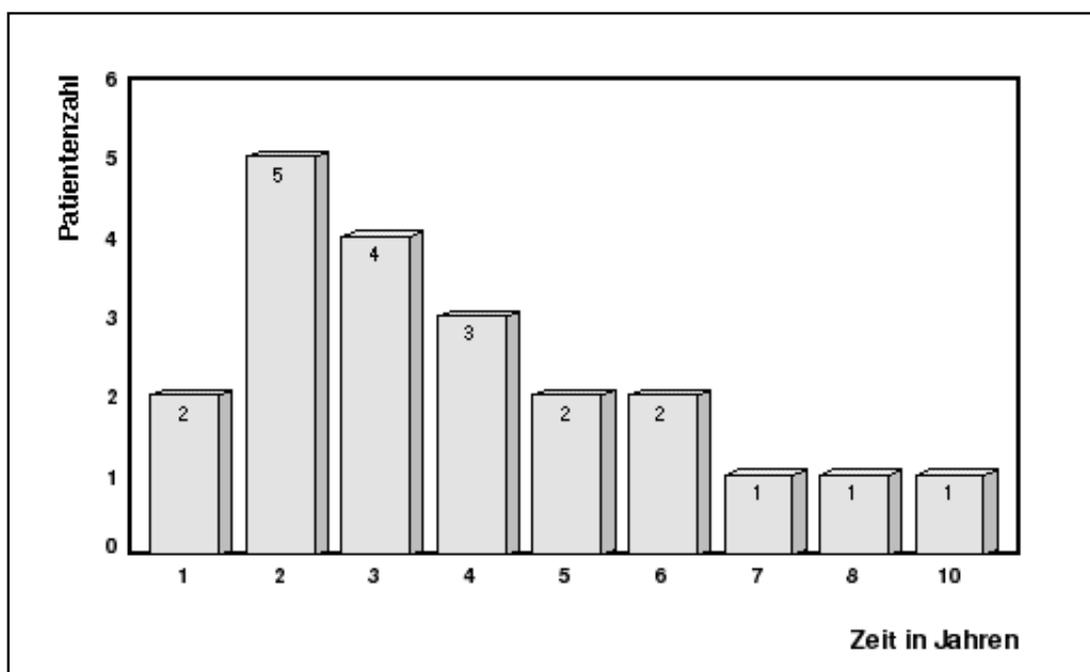
- 1 Auge hatte ein Rezidiv,
- 1 Auge gehörte zu der Gruppe mit dem Verdacht auf einen Skleradurchbruch,
- 1 Auge mußte wegen eines nicht kontrollierbaren Sekundärglaukoms enukleiert werden.

3.4 Mortalität

3.4.1 Häufigkeit von Todesfällen

Nach den vorliegenden Informationen (Stand März 1997) und nach den Angaben des Tumorregisters bis Februar 1996 sind 21 von 80 (26 %) Patienten verstorben. 11 dieser 21 Patienten verstarben an Melanometastasen, das ist ein Anteil von 14 % der Gesamtzahl der Patienten. Weitere 6 (8 %) Patienten verstarben tumorunabhängig und in 4 (5 %) Fällen konnte die Todesursache nicht eruiert werden.

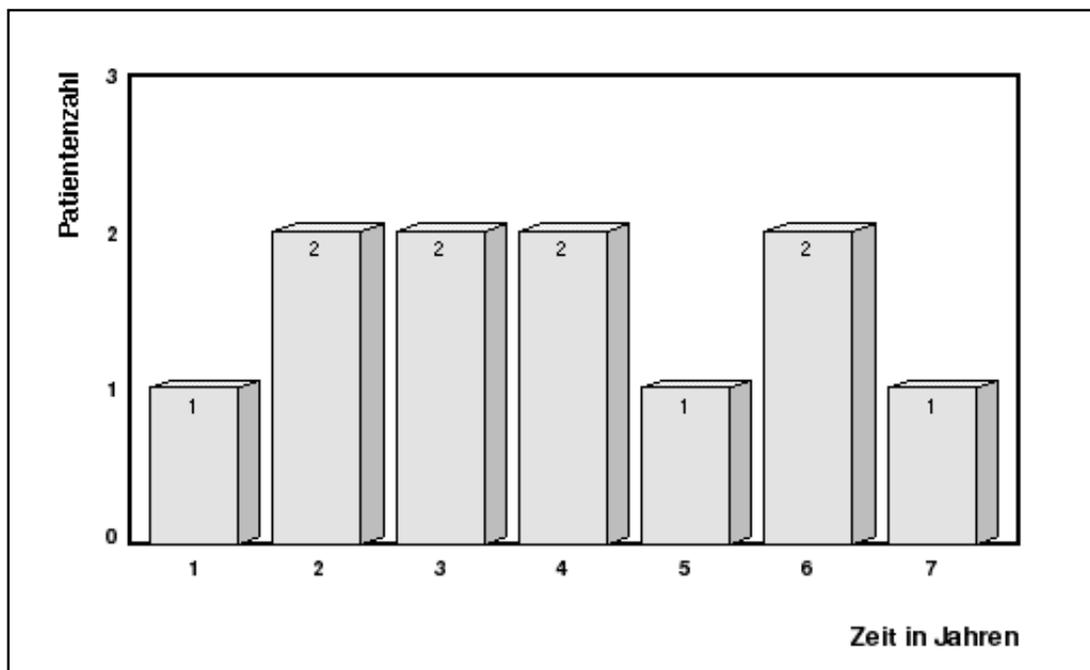
Graphik 13: Alle Todesfälle nach Strahlenbehandlung im zeitlichen Verlauf



3.4.2 Latenz vom Bestrahlungsende bis zum Tod

11 der 13 Patienten mit Metastasen verstarben im Mittel 41,8 Monate nach der Strahlenbehandlung. Der Median liegt bei 41 Monaten. Der erste Patient verstarb nach 8 Monaten, der letzte nach 75 Monaten. Eine Häufung der Todesfälle mit einem Gipfel im zweiten und dritten Jahr wurde durch die nicht tumorabhängig verstorbenen Patienten bzw. die 4 unklaren Fälle verursacht. Bei den uns bekannten sicher tumorabhängig Verstorbenen bestand keine zeitliche Häufung der Todesfälle nach der Strahlenbehandlung (vergleiche Graphik 13 und Graphik 14).

Graphik 14: Latenz der tumorabhängig Verstorbenen vom Ende der Strahlenbehandlung bis zum Tod



Die 6 tumorunabhängig verstorbenen Patienten starben im Mittel 41,3 Monate nach der Strahlenbehandlung. Der Median der Zeitspanne von der Bestrahlung bis zum tumorunabhängigen Tod liegt bei 28 Monaten. Der kürzeste Zeitraum war 10 Monate, der längste 119 Monate nach der Behandlung mit einem $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikator.

3.4.3 Lebensalter zur Todeszeit

Das Alter zum Zeitpunkt des Todes lag bei den tumorabhängigen Todesfällen im Mittel bei 65,8 Jahren. Der jüngste dieser Patienten war 52 Jahre, der älteste 83 Jahre alt. Die Zeiträume zwischen Bestrahlung und Tod lagen bei den 4 Patienten mit einem Lebensalter unter 60 Jahren zum Zeitpunkt der Tumordiagnose im Mittel bei 37 Monaten und bei den 7 Patienten mit einem Lebensalter über 60 Jahren im Mittel bei 42 Monaten. Der Patient mit der Nasenmetastase starb nach 8 Jahren im Alter von 69 Jahren an einer tumorunabhängigen Todesursache. Eine Patientin lebt mit Metastasen seit 1,5 Jahren.

Das mittlere Alter der Patienten, die nicht tumorabhängig verstorben sind, lag zum Todeszeitpunkt bei 70,4 Jahren. Die jüngste Patientin starb mit 50 Jahren, die älteste mit 84 Jahren.

3.4.4 Todesfälle bei Patienten mit Rezidiven

Die tumorabhängige Mortalität in der Gruppe der 15 Rezidive lag mit 4 Todesfällen bei 27 %. Gegenüber der tumorabhängigen Mortalität des Gesamtkollektivs mit 11 von 80 (14 %) Patienten entspricht dies einer Verdoppelung der Mortalitätsrate.

Die tumorabhängige Mortalität in der Gruppe der fraglichen Rezidive beträgt 1 von 7 (14 %) Patienten und liegt damit in der Streubreite der Mortalität der gesamten Population.

3.4.5 Todesfälle bei Patienten nach Enukleation

Die allgemeine Mortalität lag bei den 12 enukleierten Patienten mit 3 Fällen bei 25 %. Ein Patient verstarb gesichert tumorabhängig (8 %). Über die verbleibenden 2 Fälle konnten keine Informationen zur Todesursache ermittelt werden.

3.4.6 Todesfälle abhängig von der Tumorhöhe

3.4.6.1 Todesfälle bei Patienten mit hohen Tumoren

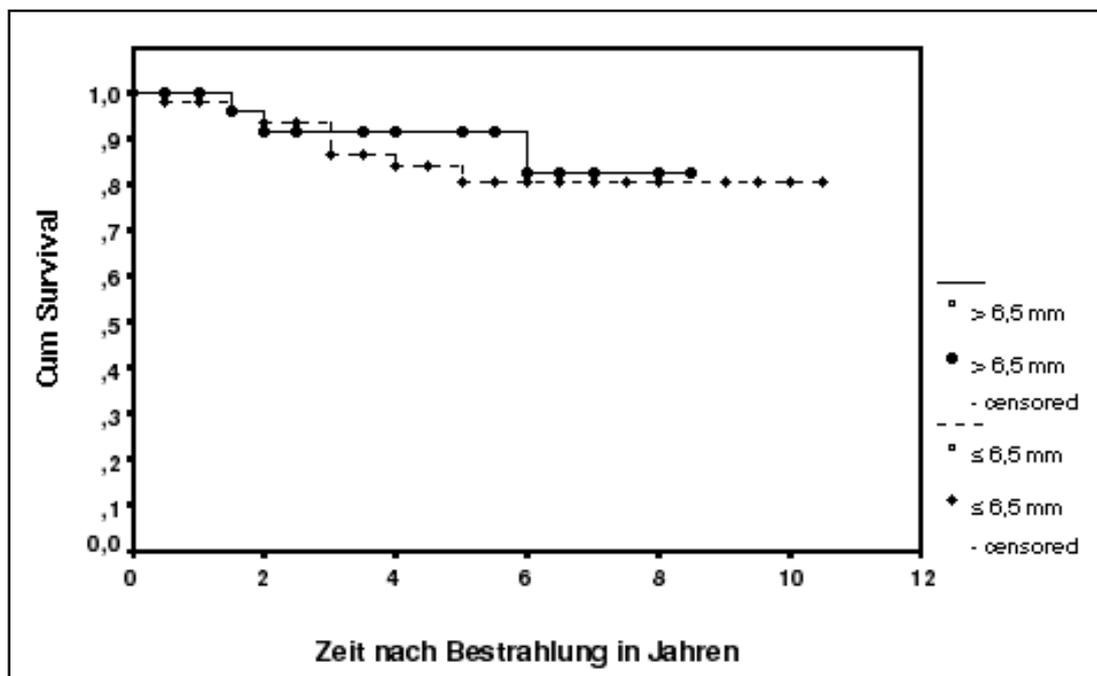
In der Gruppe der 28 Patienten mit hohen Tumoren verstarben 6 (21 %) Patienten. Davon verstarben 3 (11 %) Patienten an Metastasen und die anderen 3 (11 %) Patienten an nicht bekannter oder nicht melanomabhängiger Todesursache.

3.4.6.2 Todesfälle bei Patienten mit niedrigen Tumoren

In der Gruppe der 52 Patienten mit niedrigen Tumoren verstarben 15 (29 %) Patienten. Davon verstarben 8 (15 %) Patienten mit bekannten Tumormetastasen. Die

Todesursachen der übrigen 7 (13 %) Patienten ist entweder nicht bekannt oder unabhängig vom Augentumor.

Graphik 15: Tumorabhängige Todesfälle in Abhängigkeit von der Tumorchöhe



Die Überlebenszeit ist bei den hohen und niedrigen Tumoren offenbar ähnlich. Auch mittels Logrank-Test ist hier kein Unterschied erkennbar.

3.5 Tumorlokalisation

3.5.1 Posteriore Tumoren

Die Gruppe der Patienten mit posterioren Tumoren ist mit 50 von 80 (63 %) Augen die größte Untergruppe.

3.5.1.1 Anteil hoher Tumoren

In der Gruppe der 50 Patienten mit posterioren Tumoren beträgt der Median der Tumorböhe 5,6 mm. Die Anzahl der Augen mit einer Tumorböhe von mehr als 6,5 mm ist mit 15 von 50 (30 %) Fällen deutlich niedriger als bei den Augen mit anteriorer Tumorlokalisation.

3.5.1.2 Metastasenhäufigkeit

In der Gruppe der 50 Patienten mit posterioren Tumoren traten bei 8 (16 %) Patienten eine Metastasierung auf. Sechs (12 %) dieser Patienten verstarben nachweislich tumorabhängig. Zwei der acht Patienten mit Metastasen gehörten zur Gruppe der hohen Tumoren.

3.5.1.3 Häufigkeit von Enukleationen

In der Gruppe der 50 Patienten mit posterioren Tumoren ist die Anzahl der sekundären Enukleationen mit 6 (12 %) Fällen prozentual ähnlich der Zahl der Enukleationen in der Gruppe der Augen mit äquatorial gelegenen Tumoren.

Drei (6 %) Patienten erlitten ein Lokalrezidiv und ein (2 %) Patient gehörte zur Gruppe der Patienten mit dem Verdacht auf eine Sklerainfiltration.

Zwei (4 %) weitere Patienten hatten ein unkontrollierbares Neovaskularisationsglaukom (siehe Liste der Enukleationsindikationen Seite 37ff: Nr. 32, Nr. 35, Nr. 52, Nr. 61, Nr. 63, Nr. 66).

3.5.1.4 Rezidive

In der Gruppe der 50 Patienten mit posterioren Tumoren ist die Häufigkeit von Rezidiven mit 12 (24 %) Augen deutlich höher als in den Gruppen mit anteriorer oder äquatorialer Tumorlokalisation.

Bei 7 von 50 (14 %) Augen traten „fragliche“ Rezidive auf.

Drei Patienten mit „sicherem“ Rezidiv und ein Patient mit „fraglichem“ Rezidiv entwickelten später Metastasen.

3.5.1.5 Ziliarkörperbeteiligung

In der Gruppe der Patienten mit posterioren Tumoren reichte kein Tumor bis zum Ziliarkörper.

3.5.1.6 Sehschärfenentwicklung

In der Gruppe der 50 Patienten mit posterioren Tumoren verfügte nach dem Ablauf von 5 Jahren kein Auge über eine Sehschärfe besser als 0,1.

Die Rate der Optikusatrophen lag bei 28 von 50 (56 %) Augen (siehe auch Kapitel 3.6: Funktionelle Ergebnisse, Seite 53ff).

3.5.1.7 Auftreten eines Neovaskularisationsglaukoms

In der Gruppe der 50 Patienten mit posterioren Tumoren entwickelten 4 (8 %) Augen ein Neovaskularisationsglaukom.

Diese vier Augen gehörten zu den hohen Tumoren und wurden später bis auf ein Auge enukleiert. Die Patientin mit diesem Auge verweigerte den Eingriff bei der Diagnose eines Rezidivs und entwickelte zusätzlich Metastasen.

Zwei Patienten dieser Gruppe hatten vor dem Auftreten des Neovaskularisationsglaukoms 2 bzw. 3 Rezidive, die jeweils mit einem weiteren ¹⁰⁶Ruthenium-Applikator behandelt wurden. Der Patient, der zuvor kein Rezidiv hatte, erlitt als Komplikation eine Glaskörperblutung bevor der intraokulare Druck angestiegen ist (siehe Liste der Enukleationsindikationen Seite 37ff: Nr. 52, Nr. 61, Nr. 66).

3.5.2 Äquatoriale Tumoren

Die Gruppe der Patienten mit äquatorialen Tumoren besteht aus 17 von 80 (21 %) Personen.

3.5.2.1 Anteil hoher Tumoren

In der Gruppe der Patienten mit den 17 äquatorialen Tumoren befanden sich 6 (35 %) hohe Tumoren. Der Median der Tumorböhe liegt bei 6,0 mm.

3.5.2.2 Metastasenhäufigkeit

In der Gruppe der Patienten mit äquatorialen Tumoren entwickelte einer von 17 (6 %) Patienten Metastasen an deren Folgen er verstarb. Er gehörte in die Gruppe der hohen Tumoren.

3.5.2.3 Häufigkeit von Enukleationen

In der Gruppe der Patienten mit äquatorialen Tumoren mußten 2 von 17 (12 %) Augen enukleiert werden. Indikation für die Enukleation war in einem Auge ein unkontrollierbares Neovaskularisationsglaukom und im zweiten Auge ein „Therapieversager“ mit weiter wachsendem Tumor nach der Strahlenbehandlung (siehe Liste der Enukleationsindikationen Seite 37: Nr. 43, Nr. 70).

3.5.2.4 Rezidive

In der Gruppe der 17 Patienten mit äquatorialen Tumoren trat ein (6 %) Rezidiv auf. Dieser Patient ist nicht mit dem an Metastasen verstorbenen Patienten identisch.

3.5.2.5 Ziliarkörperbeteiligung

In der Gruppe der Patienten mit äquatorialen Tumoren reichte primär keiner der Tumoren bis an den Ziliarkörper.

3.5.2.6 Sehschärfenentwicklung

In der Gruppe der 17 Patienten mit äquatorialen Tumoren war die Sehschärfenentwicklung etwas ungünstiger als in der Gruppe der Patienten mit anterioren Tumo-

ren (siehe Tabelle 7, Seite 53). Es ereigneten sich in 5 von 17 (29 %) Augen Optikusatrophien.

3.5.2.7 Auftreten von Neovaskularisationsglaukomen

In der Gruppe der 17 Patienten mit äquatorialen Tumoren befanden sich 2 Patienten die ein Sekundärglaukom entwickelten. Ein Auge mußte wegen eines Neovaskularisationsglaukoms enukleiert werden. Das zweite Auge wurde als Therapieversager kurz nach der Bestrahlung enukleiert, zusätzlich ließ sich aufgrund einer Goniosynechie der intraokulare Druck nicht mehr kontrollieren. Eine Rubeosis iridis lag in diesem Falle nicht vor (siehe Liste der Enukleationsindikationen Seite 37ff: Fall Nr. 4 und Nr. 70).

3.5.3 Anteriore Tumoren

Die Gruppe der Patienten mit anterioren Tumoren ist mit 13 von 80 (16 %) Augen die kleinste Fraktion.

3.5.3.1 Abhängigkeit von der Tumorhöhe

In der Gruppe der Patienten mit den 13 anterioren Tumoren ist die große Anzahl von 7 (54 %) hohen Tumoren bemerkenswert. Der Median der Ausgangshöhe liegt bei 7,0 mm.

3.5.3.2 Metastasenhäufigkeit

In der Gruppe der Patienten mit anterioren Tumoren besteht mit 4 von 13 (31 %) Augen die höchste Metastasierungsrate und mit 4 von 13 (31 %) Patienten die höchste Rate an tumorabhängigen Todesfällen (siehe Tabelle 7, Seite 53).

In der Gruppe der Patienten mit anterioren Tumoren gehört nur ein Patient mit Metastasen zur Gruppe der hohen Tumoren. Er hatte ein Rezidiv, das mittels Enukleation behandelt wurde (siehe Liste der Enukleationsindikationen Seite 37ff: Nr. 46).

Die übrigen 3 Patienten mit anterioren Tumoren und später auftretenden Metastasen gehörten zur Gruppe der niedrigen Tumoren. Okulär war in dieser Gruppe der Verlauf nach der Strahlenbehandlung mit einem ^{106}Ru -Applikator frei von Komplikationen.

3.5.3.3 Häufigkeit von Enukleationen

Die Gruppe der Patienten mit anterioren Tumoren ist bei den sekundären Enukleationen überproportional mit 4 von 13 (31 %) Patienten vertreten.

Einer dieser Patienten gehörte zu den beiden Fällen mit nicht bestätigtem Verdacht auf eine Sklerainfiltration.

Aufgrund eines Lokalrezidivs wurden 2 weitere Augen mit anterior gelegenen Tumoren enukleiert und ein Auge dieser Gruppe war ein sogenannter „Therapieversager“, es wurde wegen des unverminderten Tumorwachstums nach der Strahlenbehandlung enukleiert (siehe Liste der Enukleationsindikationen Seite 37ff: Nr. 3, Nr. 46, Nr. 49, Nr. 79).

3.5.3.4 Rezidive

In der Gruppe der 13 Patienten mit anterioren Tumoren befanden sich 2 (15 %) Rezidive. Beide Augen wurden enukleiert (siehe Liste der Enukleationsindikationen Seite 37ff: Nr. 46, Nr. 79).

3.5.3.5 Ziliarkörperbeteiligung

In der Gruppe der Patienten mit anterioren Tumoren wurden 4 von 13 (31 %) Augen mit primärer Ziliarkörperbeteiligung behandelt.

Ein Patient mit Ziliarkörperbeteiligung verstarb tumorabhängig (8 %).

Zwei weitere Patienten wurden enukleiert (15 %), einer davon wegen eines Rezidivs, der zweite als sogenannter „Therapieversager“. Dieser Tumor wuchs nach der Strahlenbehandlung unvermindert weiter (siehe Liste der Enukleationsindikationen Seite 37ff: Nr. 3, Nr. 49).

Das vierte Auge in dieser Gruppe blieb nach der Strahlenbehandlung mit guter Regression unauffällig. Vorübergehend bestand eine Glaskörperblutung.

3.5.3.6 Sehschärfenentwicklung

In der Gruppe der Patienten mit anterioren Tumoren verlief die Sehschärfenentwicklung erwartungsgemäß günstiger als bei den Augen mit posterioren Tumoren, obwohl die Tumoren zum Zeitpunkt des Beginns der Strahlenbehandlung im Mittel höher waren (siehe Tabelle 7, Seite 53). Die geringe Zahl der dokumentierten Optikusatrophien (8 %) unterstützt diese Aussage.

3.5.3.7 Auftreten von Neovaskularisationsglaukomen

In der Gruppe der Patienten mit anterioren Tumoren traten bei 3 von 13 (23 %) Augen im weiteren Verlauf erhöhte Druckwerte auf. Bei einem dieser Patienten blieb dies ohne Relevanz, da er kurz nach der Feststellung einer Rubeosis iridis tumorabhängig verstarb.

Bei einem weiteren Patienten entwickelte sich die Rubeosis iridis zur gleichen Zeit wie das Rezidiv.

Das dritte Auge mit Neovaskularisationsglaukom mußte als „Therapieversager“ kurze Zeit nach der Strahlenbehandlung enukleiert werden (siehe Liste der Enukleationsindikationen Seite 37ff: Nr. 46, Nr. 49).

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich der Tumorlokalisation

	posterior		äquatorial		anterior	
Anzahl Augen	50	100 %	17	100 %	13	100 %
Rezidive	12	24 %	1	6 %	2	15 %
Sekundäre Eukleationen	6	12 %	2	12 %	4	31 %
Metastasen	8	16 %	2	12 %	4	31 %
Tod	12	24 %	5	29 %	4	31 %
Tod tumorabhängig	6	12 %	1	6 %	4	31 %
Tumorhöhe – Median (mm)	5,6		5,4		7	
Tumorhöhe – Mittel (mm)	5,5		6		6,8	
Anzahl >6,5 mm	15	30 %	5	29 %	7	54 %
Ausgangssehschärfe – Mittel	0,5		0,6		0,6	
Ausgangssehschärfe – Median	0,4		0,5		0,5	
Sehschärfe nach 5 Jahren – Mittel	0,08		0,18		0,22	
Sehschärfe nach 5 Jahren – Median	0,03		0,1		0,1	
Anzahl Patienten nach 5 Jahren	21		7		3	
Optikusatrophie	28	56 %	5	29 %	1	8 %

3.6 Funktionelle Ergebnisse

3.6.1 Sehschärfe vor Strahlenbehandlung

Die Sehschärfenentwicklung wird nachfolgend unter verschiedenen Aspekten betrachtet. Zuerst werden die Patienten in drei Gruppen nach ihrer Ausgangssehschärfe eingeteilt.

Von 80 Augen war von 79 Augen die Ausgangssehstärke verfügbar:

30 (38 %) Augen hatten eine Sehstärke über 0,5 (s. Tabelle 8)

45 (56 %) Augen hatten eine Sehstärke zwischen 0,5 und 0,1 (s. Tabelle 9)

4 (5 %) Augen hatten eine Sehstärke unter 0,1 (s. Tabelle 10)

3.6.2 Sehstärkenentwicklung nach Strahlenbehandlung

Nach 5 Jahren konnte noch bei 31 Augen die Sehstärke geprüft werden:

1 (3 %) Auge hatte eine Sehstärke über 0,5

8 (26 %) Augen hatten eine Sehstärke zwischen 0,5 und 0,1

22 (71 %) Augen hatten eine Sehstärke unter 0,1

Langfristig ist die Sehstärkenentwicklung nach der Behandlung von malignen Melanomen der Aderhaut und des Ziliarkörpers mit ^{106}Ru -Applikatoren schlecht.

Augen mit hoher Ausgangssehstärke benötigen zwar längere Zeit, um auf das Niveau der Augen mit einer Ausgangssehstärke zwischen 0,5 und 0,1 zu fallen. Nach 5 Jahren ist die Sehstärke von mehr als 71 % der untersuchten Augen geringer als 0,1.

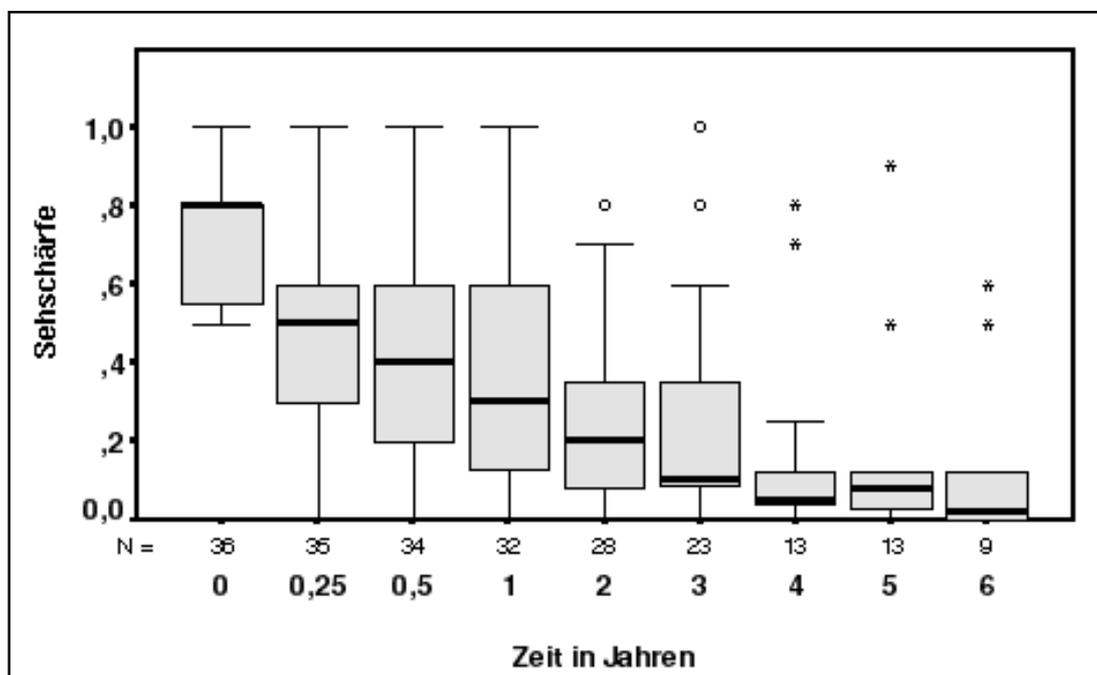
In den folgenden Tabellen wird in den vertikalen Spalten unter der Angabe des Sehstärkenbereiches die Anzahl der Augen notiert, die sich zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt noch in dieser Gruppe befanden. Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweils noch verfügbare Gesamtsumme der Augen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt, sie wird unter der Spalte „ η “ angegeben. Die Abkürzung „**MW**“ steht für den Mittelwert. Die Abkürzung „**St.-Dev.**“ steht für die Standardabweichung.

Tabelle 8: Sehschärfenentwicklung der Augen mit Ausgangsschärfe besser als 0,5

	>0,5	0,5 – 0,1	<0,1	η	Median	MW	St.-Dev.
Bestrahlung	30 100 %			30	0,80	0,82	0,14
1/4 Jahr	12 41 %	15 52 %	2 7 %	29	0,50	0,50	0,26
1/2 Jahr	10 35 %	17 59 %	1 3 %	29	0,50	0,45	0,26
1 Jahr	10 36 %	16 57 %	2 7 %	28	0,40	0,42	0,28
2 Jahre	5 20 %	13 52 %	7 28 %	25	0,20	0,28	0,25
3 Jahre	5 25 %	10 50 %	5 25 %	20	0,16	0,32	0,34
4 Jahre	4 24 %	7 41 %	6 35 %	17	0,16	0,29	0,31
5 Jahre	1 9 %	3 27 %	7 64 %	11	0,08	0,18	0,28
6 Jahre		3 30 %	7 70 %	10	0,03	0,09	0,15

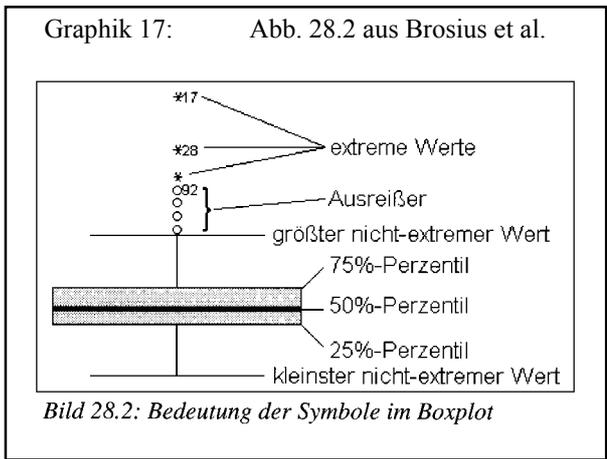
Nachfolgend die graphische Darstellung der Sehschärfenentwicklung der Augen mit einer Ausgangsschärfe besser als 0,5.

Graphik 16: Sehschärfenentwicklung der Augen mit Ausgangsschärfe besser als 0,5



Nachfolgend eine kurze Erklärung des Boxplot-Diagrammes.

Die obere und untere Begrenzung des Kästchens (Box) geben das 25ste und 75ste Perzentil an. Innerhalb der Box wird die Lage des Medians durch eine Linie angezeigt (50ster Perzentil). Unterhalb und oberhalb der Box zeigen die



„Whiskers“ die Ausbreitung („spread“) der übrigen Datenpunkte bis zu einem Abstand von maximal 1,5 Interquartilsabständen an (1,5-fache Box-Höhe). Sofern Datenpunkte noch weiter von einer Box entfernt liegen, werden diese als Ausreißer („outliers“) ausgewiesen. Die Punkte liegen zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen der Boxhöhe. Besonders weit entfernt liegende Datenpunkte werden als Extremwerte („extremes“) gekennzeichnet. Deren Abstand ist größer als das 3-fache der Boxhöhe.

Tabelle 9: Sehschärfenentwicklung der Augen mit Ausgangssehschärfe 0,5 – 0,1

	>0,5	0,5 – 0,1	<0,1	η	Median	MW	St.-Dev.
Bestrahlung		45 100 %		45	0,30	0,33	0,13
1/4 Jahr	4 9 %	25 56 %	16 36 %	45	0,13	0,19	0,18
1/2 Jahr	3 7 %	27 61 %	14 32 %	44	0,20	0,20	0,18
1 Jahr	2 5 %	23 56 %	16 39 %	41	0,10	0,17	0,18
2 Jahre		15 42 %	21 58 %	36	0,05	0,10	0,12
3 Jahre		9 30 %	21 70 %	30	0,05	0,07	0,08
4 Jahre		8 35 %	15 65 %	23	0,05	0,82	0,08
5 Jahre		5 26 %	14 74 %	19	0,05	0,09	0,14
6 Jahre	1 7 %	2 13 %	12 80 %	15	0,02	0,08	0,16

Nachfolgend die graphische Darstellung dieser Augen.

Graphik 18: Sehschärfenentwicklung der Augen mit Ausgangssehstärke 0,5 – 0,1

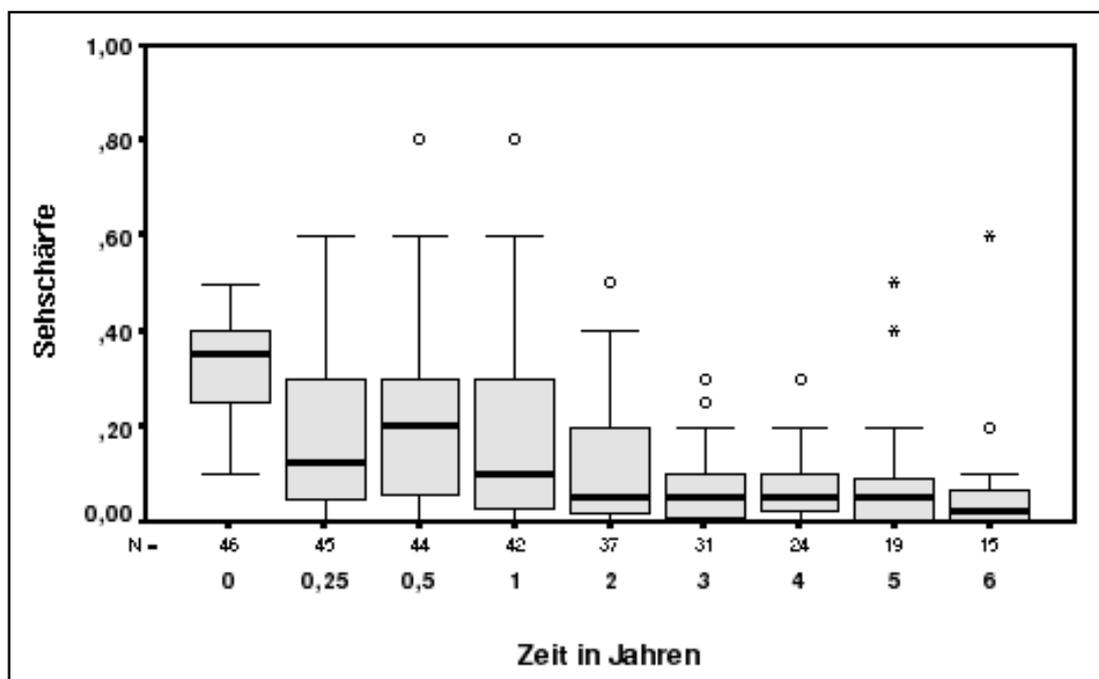


Tabelle 10: Sehschärfenentwicklung der Augen mit Ausgangssehstärke geringer als 0,1

	>0,5	0,5 – 0,1	<0,1	η	Median	MW	St.-Dev.
Bestrahlung			4 100 %	4	0,05	0,05	0,02
1/2 Jahr			3 100 %	3	0,05	0,01	0,01
1 Jahr			2 100 %	2	0,04	0,04	0,01
2 Jahre			2 100 %	2		0,03	
5 Jahre			1 100 %	1		0,01	

3.6.3 Sehschärfenentwicklung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Die posteriore Lokalisation von Tumoren erwies sich erwartungsgemäß als die ungünstigste bezüglich der Ausgangssehstärke und der weiteren Sehschärfenentwicklung.

Von den 31 Augen bei, denen nach 5 Jahren die Sehschärfe noch geprüft werden konnte, erreichten 22 (71 %) Augen eine Sehschärfe von weniger als 0,1.

Eine Sehschärfe geringer als 0,1 hatten nach 5 Jahren:

- 86 % der verbliebenen 21 Augen mit posterioren Tumoren. (s. Tabelle 11)
- 43 % der 7 Augen mit äquatorialen Tumoren (s. Tabelle 12)
- 33 % von lediglich 3 Augen mit anterioren Tumoren. (s. Tabelle 13)

Die verbliebenen 9 (29 %) Augen, die eine Sehschärfe besser oder gleich 0,1 aufwiesen, hatten nach Lokalisation der Tumoren aufgliedert folgende Sehschärfe:

posterior:	3 Augen (14 %)	Sehschärfe: 0,9 / 0,2 / 0,1
äquatorial:	4 Augen (57 %)	Sehschärfe: 0,5 / 0,4 / 0,13 / 0,1
anterior:	2 Augen (67 %)	Sehschärfe: 0,5 / 0,1

Tabelle 11: Sehschärfenentwicklung der Augen mit posterioren Tumoren

	>0,5	0,5 – 0,1	<0,1	η	Median	MW	St.-Dev.
Bestrahlung	17 34 %	30 60 %	3 6 %	50	0,40	0,47	0,29
1 Jahr	5 11 %	28 60 %	14 30 %	47	0,16	0,22	0,20
2 Jahre	1 2 %	18 43 %	23 55 %	42	0,08	0,13	0,16
3 Jahre	3 8 %	11 30 %	23 62 %	37	0,05	0,14	0,24
4 Jahre	2 8 %	6 23 %	18 69 %	26	0,05	0,12	0,19
5 Jahre	1 5 %	2 95 %	18 86 %	21	0,03	0,08	0,19

Tabelle 12: Sehschärfenentwicklung der Augen mit äquatorialen Tumoren

	>0,5	0,5 – 0,1	<0,1	η	Median	MW	St.-Dev.
Bestrahlung	7 44 %	8 50 %	1 6,3	16	0,50	0,53	0,31
1 Jahr	5 36 %	5 36 %	4 28,6	14	0,30	0,37	0,36
2 Jahre	2 17 %	7 58 %	3 25	12	0,23	0,29	0,26
3 Jahre	1 11 %	5 56 %	3 33,3	9	0,16	0,24	0,30
4 Jahre	1 11 %	5 56 %	3 33,3	9	0,13	0,24	0,30
5 Jahre		4 57 %	3 42,9	7	0,10	0,18	0,19

Tabelle 13: Sehschärfenentwicklung der Augen mit anterioren Tumoren

	>0,5	0,5 – 0,1	<0,1	η	Median	MW	St.-Dev.
Bestrahlung	6 46 %	7 54 %		13	0,50	0,59	0,28
1 Jahr	2 18 %	7 64 %	2 18 %	11	0,20	0,32	0,29
2 Jahre	2 20 %	4 40 %	4 40 %	10	0,10	0,23	0,27
3 Jahre	1 14 %	4 57 %	2 29 %	7	0,10	0,22	0,24
4 Jahre	1 17 %	4 67 %	1 17 %	6	0,15	0,26	0,25
5 Jahre		2 67 %	1 33 %	3	0,10	0,24	0,24

3.6.4 Sehschärfenentwicklung bei hohen und niedrigen Tumoren

Die folgenden beiden Tabellen stellen das Verhalten der Sehschärfe der hohen Tumoren dem der niedrigen Tumoren gegenüber. Die niedrigen Tumoren hatten zum Bestrahlungszeitpunkt eine günstigere Verteilung der Sehschärfe. Es konnte bei einem etwas größeren Teil von Patienten in der Gruppe der niedrigen Tumoren eine Sehschärfe besser 0,1 erhalten werden als bei der Gruppe mit den hohen Tumoren. Nach 5 Jahren war dies immerhin für 27 % der noch verbliebenen Patienten mit niedrigen Tumoren der Fall im Gegensatz zu 22 % der Patienten mit hohen Tumoren. (s. Tabelle 14, Tabelle 15).

Tabelle 14: Sehschärfenentwicklung der Tumoren mit mehr als 6,5 mm Höhe

	>0,5	0,5 – 0,1	<0,1	η	Median	MW	St.-Dev.
Bestrahlung	6 22 %	18 67 %	3 11 %	27	0,40	0,39	0,23
1 Jahr	1 4 %	14 58 %	9 38 %	24	0,10	0,18	0,18
2 Jahre		10 48 %	11 52 %	21	0,07	0,12	0,14
3 Jahre		7 41 %	10 59 %	17	0,05	0,09	0,12
4 Jahre		4 31 %	9 69 %	13	0,05	0,09	0,11
5 Jahre		2 22 %	7 78 %	9	0,03	0,05	0,07

Tabelle 15: Sehschärfenentwicklung der Tumoren mit weniger oder gleich 6,5 mm Höhe

	>0,5		0,5 – 0,1		<0,1		η	Median	MW	St.-Dev.
Bestrahlung	24	46 %	27	52 %	1	2 %	52	0,50	0,56	0,30
1 Jahr	11	23 %	26	54 %	11	23 %	48	0,25	0,31	0,28
2 Jahre	5	12 %	19	44 %	19	44 %	43	0,10	0,20	0,23
3 Jahre	5	14 %	13	36 %	18	50 %	36	0,10	0,20	0,28
4 Jahre	4	14 %	11	39 %	13	46 %	28	0,10	0,21	0,26
5 Jahre	1	5 %	6	27 %	15	68 %	22	0,06	0,15	0,23

3.6.5 Optikusatrophie

Eine strahlenbedingte Optikopathie wurde in 34 von 80 (43 %) Augen diagnostiziert. Die Tumorkonlokalisierung der Augen mit Optikopathie lag erwartungsgemäß bei:

- 28 von 34 Augen (82 %) posterior,
- 5 von 34 Augen (15 %) äquatorial,
- 1 von 34 Augen (3 %) anterior.

Die ophthalmoskopisch sichtbare Papillenabbläßung trat im Mittel 32,5 Monate nach der Strahlenbehandlung ein. Die Standardabweichung lag bei 24,8 Monaten. Der kürzeste Zeitraum bis zur Papillenabbläßung war 3 Monate, der längste 11 Jahre. Der Median des Zeitraumes bis zur Diagnose einer Optikusatrophie lag bei 27 Monaten. Die Sehschärfe war bei diesen Augen generell schlecht. Gesichtsfelduntersuchungen wurden nicht routinemäßig durchgeführt.

Bei 10 von 50 (20 %) Augen mit posterioren Tumoren hatte dieser direkten Kontakt zu der Papille. Bei 26 von 50 (52 %) Augen hatten die Tumoren einen Abstand zur Papille zwischen 1 und 2 Papillendurchmessern. Keines dieser Augen hatte nach 6 Jahren noch eine Sehschärfe besser als 0,13.

4 Diskussion

4.1 Geschlechterverteilung

Die Ursache für den hohen Frauenanteil in unserem Krankengut, 48 von 80 (60 %) Patienten, ist vermutlich selektionsbedingt. Möglicherweise wog der kosmetische Aspekt der Frauen bei der Therapieentscheidung für eine Bestrahlung und gegen die Enukleation etwas schwerer als bei den Männern. Unter der Annahme, daß die Behandlung mit ^{106}Ru -Applikatoren genauso sicher ist wie die Enukleation, wurde in dafür geeigneten Fällen zur Bestrahlung geraten. Als primäre Therapie wurden parallel dazu im untersuchten Zeitraum 115 von 220 (52 %) Melanomaugen in dieser Klinik enukleiert. Für alle 220 Münchner Aderhautmelanome lag die Frauenquote des Tumorregisters mit 115 Frauen bei 52 %.

Lediglich Shields et al. [64] zählten in einer retrospektiven Studie bei 1.329 Patienten eine Frauenquote von 60 %. Weitere 218 Patienten mit fehlender Nachbeobachtungszeit wurden aus dieser Studie ausgeschlossen und von Shields et al. nicht weiter nach dem Geschlecht differenziert. Ziel dieser Arbeit war, Risikofaktoren für das Wachstum von Naevi der Aderhaut bzw. kleinen Melanomen und deren Metastasierung zu finden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 51 Monaten. Kein Wachstum zeigten 1.287 Fälle, sie wurden nicht behandelt. Im Verlauf trat in 235 (18 %) dieser Augen Wachstum auf. Diese wurden weiterer Behandlung zugeführt.

4.2 Tumorlokalisation

Bei 50 von 80 (63 %) unserer Patienten war die Lokalisation des Tumors laut Definition posterior des Äquators. Auch hier kann es sich um ein selektionsbedingtes

Ungleichgewicht handeln. Diese Tumoren ermöglichen eine bessere Kontrolle nach Therapie. Augen mit nicht einsehbaren Tumoren wurden enukleiert. Ferner werden posterior gelegene Tumoren häufig in einem frühen Stadium diagnostiziert, da sie eher symptomatisch werden und die geringere Tumorausdehnung dann noch die Tumorabdeckung mittels Applikator zuläßt.

4.3 Tumorhöhe

Für einen Vergleich müssen unsere Daten im TNM-Schema klassifiziert werden. In unserem Datengut war das nur anhand der Tumorhöhe möglich. Die ebenfalls mögliche Klassifikation nach der Basisfläche eines Tumors wurde nicht berücksichtigt, da diese Daten in unserem Patientengut nicht erhoben wurden. In unserem Patientengut wurden **48 von 80 (60 %) T3-Tumoren** mit einer maximalen Höhe von 12,6 mm mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren behandelt. Es wurden deutlich häufiger höhere Tumoren bestrahlt als in anderen Zentren. Der Median der Tumorhöhe betrug in unserem Patientengut 5,6 mm, das Mittel bei 5,8 mm Höhe. Es lag schon in der Behandlungsstrategie, daß die Möglichkeit einer zweiten Bestrahlung in Kauf genommen wurde.

Foerster et al. [18] berichten bei der Untersuchung ihrer ersten 100 Fälle, die mit $^{106}\text{Ruthenium}$ bestrahlt wurden im Mittel eine Tumorhöhe von 4,3 mm. Nach deren Angaben handelte es sich lediglich um **39 (39 %) T3-Tumoren**.

Die Arbeitsgruppe um Guthoff [28] hatte in Hamburg ebenfalls Tumoren mit deutlich niedriger Höhe mit $^{106}\text{Ruthenium}$ bestrahlt. Die Tumorhöhe lag bei 263 Patienten zwischen 1,5 mm und 9,0 mm. Nach deren Angaben waren nur **48 (18 %) der Tumoren** höher als 5,0 mm und konnten damit in die Gruppe der **T3-Tumoren** eingeordnet werden. Lediglich 16 (6 %) Tumoren waren über 6,1 mm hoch.

Bacin et al. [4] betreuten in Clermont-Ferrand in ihrem Krankengut von 57 Melanomen deutlich niedrigere Tumoren. In ihrem Krankengut betrug die TNM-Klas-

sifikation für 4 (7 %) Tumoren T1 a+b, für 21 (37 %) Tumoren T2 und für **28 (49 %)** Tumoren **T3**. Bestrahlt wurde bis 1986 mit $^{60}\text{Kobalt}$ -Applikatoren, danach in 9 Fällen mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren. Weitere 5 Augen wurden sowohl mit $^{60}\text{Kobalt}$ - als auch mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren behandelt.

Menapace [46] beschreibt die $^{106}\text{Ruthenium}$ -Bestrahlung von 28 Melanomaugen. Die Höhe der Tumoren seines Krankengutes lag im Mittel bei 5,5 mm (3,1 mm – 11,0 mm). Er behandelte **14 (50 %)** Tumoren mit einer Höhe von mehr als 5,0 mm. Diese können in die Gruppe der **T3-Tumoren** eingeordnet werden. 6 (21 %) seiner Tumoren waren sogar höher als 6,5 mm. Diese Werte kamen den unseren am nächsten.

Aus dieser Zusammenstellung von Autoren, die mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren arbeiten, wird ersichtlich, daß Vergleiche mit unseren Ergebnissen wegen des unterschiedlichen Patientengutes schwierig sind.

4.4 Bestrahlungsplanung

Die Zieldosis auf die Tumorspitze wurde in unserem Patientengut entsprechend den Angaben von Lommatzsch [43] auf 100 Gy festgelegt. Vor allem bei den hohen Tumoren erreichten wir Sklerakontaktdosen bis zu 1.200 Gy. Auch Lommatzsch [43] erwähnte, daß die Sklerakontaktdosis 1.000 Gy, je nach Tumorböhe, übersteigen konnte.

Foerster et al. [18] erreichten im Mittel eine Sklerakontaktdosis von 641 Gy bei einer relativ niedrigen mittleren Tumorprominenz von 4,3 mm. Die Zieldosis auf die Tumorspitze war der Arbeit nicht zu entnehmen.

Guthoff et al. [28] errechneten eine wirksame Dosis von 120 Gy bis 450 Gy für die Tumorspitze. Die maximale Skleradosis betrug dabei 1.500 Gy.

Bacin et al. [4] beschreiben 57 Augen die mit $^{60}\text{Kobalt}$ und/oder mit $^{106}\text{Rutheni-}$

um behandelt wurden. 9 (16 %) mit ^{106}Ru behandelte Patienten erhielten eine Strahlendosis von 81 Gy auf die Tumorspitze, im Mittel 636 Gy an der Tumorbasis.

Menapace [46] behandelte die Melanomaugen mit ^{106}Ru -Applikatoren mit einer mittleren Tumorspitzendosis von 145 Gy (75 Gy – 235 Gy) und einer mittleren Skleradosis von 1.095 Gy (600 Gy – 1.440 Gy). Geplant war eine zweifache Strahlenbehandlung der Tumoren die höher als 7,0 mm waren. Diese Aufteilung der Strahlenbehandlung wurde lediglich bei 2 von 6 Augen durchgeführt, da die Regression der Tumoren besser als erwartet verlief.

4.5 Tumorkontrolle

Im Gegensatz zur Enukleation, bei der ein Tumor mitsamt dem Auge entfernt wird, ist die Aussage über die erfolgreiche lokale Behandlung mittels Brachytherapie erst im Verlauf der Nachbeobachtung zu treffen. Char et al. [9], die Ergebnisse mit ^{125}J -Applikatoren publizierten, berichten, daß Effekte der Bestrahlung oft erst nach Monaten eintreten und selbst bei erfolgreich behandelten Tumoren meist nur eine durchschnittliche Verminderung des Tumolvolumen um 40 % erreicht würde. Einerseits würden sich manche Tumoren nach der Bestrahlung überhaupt nicht verkleinern, wiesen aber histologisch nur nekrotisches Material auf. Andererseits käme es zu erneutem Tumorwachstum bei Tumoren, die sich zuvor gut zurückbildeten und „unauffällig“ waren.

Allein 40 % unserer sicheren Rezidive traten nach einem Intervall von mehr als zwei Jahren nach der Strahlenbehandlung auf und beweisen, daß sich nur nach langen Nachbeobachtungszeiträumen ein realistisches Bild der Häufigkeit von Rezidiven ergibt.

Pe'er et al. [53] untersuchten die Proliferationsaktivität von Tumorzellen in enukleierten Augen. Drei Gruppen wurden untersucht, primär enukleierte Augen, Au-

gen mit Rezidiv und Augen, die wegen anderen Komplikationen enukleiert werden mußten. Sie fanden in allen drei Gruppen immunhistochemische Nachweise für Proliferation. Die Werte für diese Marker wiesen signifikante Unterschiede auf. Sie waren am höchsten in der Gruppe der unbehandelten Augen, deutlich geringer in Augen mit Rezidiven und am geringsten in der Gruppe der Augen mit okulären Komplikationen. Die Autoren weisen darauf hin, daß in Resttumoren ein Rezidivpotential ruht und diese Tumoren über Jahre hinweg kontrolliert werden müssen.

Unsere Definition von erfolgreicher Therapie lautet: zeitlich unbegrenzter regressiver Verlauf ohne Auftreten von Progression, Rezidiv oder Metastasen und der Erhalt des Auges. Nach dieser Definition zählen wir 45 von 80 Augen (56 %) als erfolgreich therapiert bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,8 Jahren.

Lommatzsch [41] hat Augen als „erfolgreich therapiert“ definiert, wenn der Tumor entweder zu einer flachen Narbe oder zu einer grauen bzw. schwarzen Masse geschrumpft ist, oder wenn sich der Tumor mindestens seit einem Jahr nicht mehr geändert hat. Des weiteren durfte das Auge weder enukleiert noch durften Melanommetastasen diagnostiziert worden sein. Nach dieser Definition waren 216 von 309 (69%) der Augen erfolgreich therapiert bei einer Nachbeobachtungszeit von 6,7 Jahren.

Menapace [46] berichtet von 28 mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren behandelten Augen. Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 6 Monaten und 5 Jahren, Angaben über die mittlere Nachbeobachtungszeit fehlen bei Menapace [46]. Es wiesen 26 Augen eine mindestens neunmonatige Nachbeobachtungszeit auf. 22 (79 %) dieser Fälle können in unserem Sinne als erfolgreich behandelt angesehen werden.

Finger et al. [17] vergleichen Ergebnisse von Arbeiten unterschiedlicher Bestrahlungsformen miteinander und wägen die Vor- und Nachteile der jeweiligen Methoden (^{125}Jod , $^{106}\text{Ruthenium}$, Protonen, Helium-Ionen) gegeneinander ab. Sie

vergleichen die Ergebnisse von sieben verschiedenen Autoren und mitteln diese. So errechnen sie eine Tumorkontrollrate von 81 % – 100 % mit einem Mittel von 93 %. Unter Tumorkontrolle verstehen sie das Nichtauftreten von Rezidiven. Unsere Zahlen mit der so ermittelten „Tumorkontrollrate“ liegen bei 81 %. Die Autoren stellen die Vergleichbarkeit der Studien selbst in Frage, da eine unterschiedliche Auswahl der zu behandelnden Melanomen stattgefunden hat. In Gruppen die nach den Regeln der Collaborative Melanoma Study [12, 67] arbeiten, wurden Patienten mit juxtapapillären Melanomen und Ziliarkörpermelanomen ausgeschlossen, nicht so in anderen Gruppen. Es werden Gruppen miteinander verglichen deren mittlere Nachbeobachtungszeiten zwischen 34 und 64 Monaten liegen.

4.5.1 Regression

Bei den hohen Tumoren war die mittlere Regression in unserem Krankengut in absoluten Zahlen größer als die Regression in der Gruppe der niedrigen Tumoren. Prozentual aber war sie im Verlauf in beiden Gruppen gleich. Die mittlere Resthöhe liegt in beiden Gruppen nach 5 Jahren bei etwa 33 % des Ausgangswertes. Hierbei wurden nur Augen berücksichtigt, die im Untersuchungszeitraum kein Rezidiv entwickelten.

Im gesamten Patientengut beträgt die Resthöhe nach 5 Jahren im Mittel 38 %.

Zur Tumorhalbierungszeit:

In unserem Patientengut war die Tumorphöhe um die Hälfte nach einem Mittel von 1,5 Jahren geschrumpft. Wir stellten keinen zeitlichen Unterschied zwischen der Gruppe der hohen bzw. der niedrigen Tumoren fest. Da die Tumorspitzendosis bei 100 Gy festgelegt wurde, lag die Sklerakontaktdosis bei den hohen Tumoren deutlich höher als bei den niedrigen Tumoren. Die Werte für die Sklerakontaktdosis lagen zwischen 300 Gy und 1.200 Gy Sklerakontaktdosis.

Lommatzsch [40, 41] gibt keine Tumorhalbierungszeit an, erwähnt lediglich, daß

die Tumorregression nach ^{106}Ru -Bestrahlung mehrere Monate dauern kann.

Nach Kissinger et al. [39] soll bei den mit ^{106}Ru -Applikatoren behandelten Augen die Tumorphöhe im Mittel nach 9 Monaten die Hälfte der Ausgangshöhe erreicht haben. Sie fanden einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Sklerakontaktdosis und verstärkter Regression. Die bestrahlten Augen wurden bei Kissinger et al. [39] in Gruppen abhängig von der applizierten Sklerakontaktdosis eingeteilt:

		< 300 Gy
300 Gy	–	600 Gy
600 Gy	–	900 Gy
900 Gy	–	1.200 Gy
1.200 Gy	–	1.500 Gy

Guthoff et al. [27] erreichten die Halbierung der Tumorphöhe schon nach etwa 6 Monaten. Zieldosis waren 1.500 Gy Strahlendosis auf die Tumorspitze. Hier handelt es sich vermutlich um einen Druckfehler.

Zum weiteren Regressionsverhalten:

Die Tumorphöhe unserer Patienten lag im Mittel bei 5,7 mm. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,8 Jahren zählten wir:

- 22 % flache Narben,
- 38 % Resttumoren zwischen 1,0 mm und 2,0 mm Prominenz,
- 31 % Resttumoren mit einer Prominenz zwischen 2,1 mm und 4,0 mm,
- 7 % mit einer Tumorphöhe zwischen 4,1 mm und 6,0 mm,
- 2 % ein Patient konnte nicht weiter nachuntersucht werden.

2 Augen mit einer restlichen Tumorphöhe über 5,0 mm blieben nach der Bestrahlung unverändert.

Lommatzsch [4 1] beschrieb bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,7 Jahren :

- 53 % flache Narben,
- 17 % niedriger als 3 Dioptrien,
- 19 % 3 – 6 Dioptrien Höhe der Tumorenreste,
- 10 % unveränderte Tumorphöhe,
- 1 % keine Messung möglich.

Die mittlere Ausgangshöhe der Tumoren wird nicht angegeben. Da die Höhe des Resttumors nach unseren Ergebnissen von der Ausgangshöhe abhängt, sind diese Zahlen nicht mit unseren vergleichbar.

Guthoff et al. [28] berichten, daß:

- <35 % der 165 mit $^{106}\text{Ruthenium}$ bestrahlten Augen flache Narben entwickelten,
- 19 % der Narben kleiner als oder gleich 1,0 mm waren,
- 29 % zwischen 1,0 mm und 2,0 mm hoch waren,
- 17 % der Tumoren unverändert blieben.

Er wies lediglich 16 (10 %) hohe Tumoren mit einer Ausgangshöhe von mehr als 6,0 mm aus. Das bedeutet, daß wesentlich niedrigere Tumoren als in unserem Patientengut bestrahlt wurden. Die gemittelte Länge des Beobachtungszeitraums nach der Strahlenbehandlung ist seinen Angaben nicht zu entnehmen.

Im Patientengut von Menapace [46] verringerten sich nach der $^{106}\text{Ruthenium}$ bestrahlung die Tumoren mit einer Ausgangshöhe zwischen 3,0 mm und 5,0 mm innerhalb von 12 Monaten auf unter 1,0 mm. Die Tumoren mit einer Ausgangshöhe zwischen 5,0 mm und 8,0 mm verringerten sich in dieser Zeit auf eine Resthöhe

von etwa 2,0 mm. Bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten entwickelten:

- 19 % eine flache Narbe,
- 35 % eine Resthöhe von weniger als 1,0 mm,
- 19 % eine Resthöhe von 1,0 mm bis 2,0 mm,
- 15 % eine Resthöhe von mehr als 2,0 mm,
- 4 % seiner Augen zeigten keine Abnahme der Tumorphöhe,
- 8 % ein neuerliches Wachstum.

Grange et al. [26] behandelten 100 Melanome mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren. Eine Regression von über 50 % wurde gemessen bei:

- 80 % der Tumoren unter 5,0 mm Ausgangshöhe
- 40 % der Tumoren mit einer Ausgangshöhe von mehr als 5,0 mm.

Unsere Daten ergeben im Vergleich zur Arbeit von Grange et al. [26] eine Regression von mindestens 50% bei :

- 62 % der Tumoren mit einer Ausgangshöhe bis 5,0 mm (34 von 80 (43 %)),
- 59 % der Tumoren mit einer Ausgangshöhe mehr als 5,0 mm
(46 von 80 (58 %)).

Anhand unserer Zahlen finden wir keinen Unterschied im Regressionsverhalten der niedrigen und der hohen Tumoren wie von Grange et al. [26] und Menapace [46] beschrieben.

Möglicherweise bestehen Unterschiede in der Regression durch die unterschiedlichen Bestrahlungsarten.

So haben Kindy-Degnan et al. [38] mit verschiedenen Dosierungen von Heliumbestrahlungen festgestellt, daß große Tumoren sich nach der Behandlung sowohl in absoluten als auch in prozentualen Werten stärker verkleinern als kleine Tumoren.

Sie stellen mit dieser Bestrahlungsart eine Regression im Mittel um 40 % nach 5 Jahren fest. Das heißt eine Resthöhe von 60 % der Ausgangshöhe.

Die Aussagen über die Resthöhe der Tumoren bei den vorgenannten Autoren lassen einen direkten Vergleich nicht zu, da dafür die Werte für die jeweiligen Ausgangshöhen benötigt würden. Guthoff et al. [27] schreiben, daß ein „positiver Zusammenhang zwischen Rest- und Ausgangsvolumen besteht. Je größer das Ausgangsvolumen, um so größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß sich Restprominenz erhalten, die meist über Jahre bestehen bleiben.“ Diese Aussage deckt sich mit unserer Beobachtung.

Sauerwein et al. [54] beschreiben die Eindringtiefe der Betastrahlen des Rutheniums mit einer 10%-Isodose bei 6 mm. Bei den niedrigen Tumoren läßt sich mit Sicherheit eine Tumorspitzendosis von 100 Gy erreichen. Dies sollte zu einer direkten Vernichtung von Tumorzellen im Sinne einer Apoptose führen. Der Tumor wird schon nach kurzer Zeit klinisch faßbar kleiner und es resultiert eine flache atrophische Narbe [54]. Bei den hohen Tumoren ist diese Strahlendosis lediglich langfristig tumorizid und macht sich erst nach mehreren Mitosen als langsame Regression des Tumors bemerkbar [54].

Sowohl bei unserem Patientengut als auch bei den zuvor beschriebenen Autoren [28, 40, 41, 46] die fast ausschließlich „niedrige“ Tumoren bestrahlten, kam es nicht regelhaft zu diesem beschriebenen Verhalten. Ob dabei die Bestrahlungsplanung bei den jeweiligen Tumoren differierte oder ob ein unterschiedliches Ansprechen der drei Zelltypen des Melanoms auf eine konstante Strahlendosis eine Rolle spielten, läßt sich anhand unserer Daten nicht beantworten.

In unserem Patientengut konnten wir nicht nachweisen, daß ein bestimmtes Regressionsmuster Rezidive ausschließt. Auch Melanome, deren Höhe echographisch nicht mehr meßbar waren, sind später wieder gewachsen.

4.5.2 Rezidive

Wir zählten eine Rate von 15 (19 %) Rezidiven bei 80 Patienten. Der Vergleich der Rezidivrate unseres Patientengutes bei hohen und bei niedrigen Tumoren zeigt bei 9 von 28 (32 %) hohen Tumoren eine absolut und prozentual signifikant höhere Zahl von Rezidiven als bei den 6 von 52 (12 %) niedrigen Tumoren. Beim Vergleich der beiden Gruppen im Logrank-Test war der p-Wert kleiner als 0,02.

Lommatzsch [41] gibt keine gesamte Rezidivrate an, sondern erwähnt, daß 64 Augen wegen erneutem Tumorwachstum enukleiert werden mußten. Das sind 21 % von 309 Augen bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,7 Jahren. Eine Rezidivtherapie in Form von einer zweiten Bestrahlung fand in 16 Fällen statt, 7 dieser Augen wurden erfolgreich behandelt, 4 mußten anschließend enukleiert werden. Abzüglich der 4 enukleierten Augen sind das weitere 12 Rezidive. Es werden also 76 Rezidive erwähnt, das sind 25 % von 309 Augen.

Bacin et al. [4] verzeichneten innerhalb von drei Jahren 5 (9 %) Rezidive in einem Kollektiv von 57 Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten. Diese Zahlen sind mit unseren Zahlen nicht direkt vergleichbar, da unsere Nachbeobachtungszeit mit 57,6 Monaten deutlich länger war. Die maximale Höhe seiner Tumoren lag bei 5,7 mm, in unserem Patientengut bei 12,6 mm. Da die Gruppe unserer niedrigen Tumoren bis zu einer Höhe von 6,5 mm reichte, sind die Gruppen nicht direkt vergleichbar.

Vrabec et al. [69] arbeiteten mit ⁶⁰Kobalt-Applikatoren. Sie untersuchten 70 Lokalrezidive aus einer Gruppe von 445 Patienten. Dies entspricht einem Rezidivanteil von 16 % der Ausgangspopulation. Die Nachbeobachtungszeit der Rezidive lag im Median bei 4,9 Jahren zum Zeitpunkt der Studienplanung.

Gragoudas et al. [24] zählten bei 1.077 Melanomen, die einer Protonenbestrahlung unterzogen wurden, eine Rezidivrate von 2 % bei einer mittleren Nachbeob-

achtungszeit von 4 Jahren. Als Rezidiv wurde Tumorwachstum von 1 mm oder mehr definiert, das über mehrere Monate bestehen blieb.

Die Rezidivwahrscheinlichkeit scheint laut Finger [17] bei der Behandlung mittels Applikatoren deutlich höher zu sein als bei Protonenbestrahlung, vor allem bei der Bestrahlung juxtapapillärer Tumoren. Er führt dies auf den fehlenden Sicherheitsabstand zum kranken Gewebe zurück. Die Papille war bei den Bestrahlungen mittels Protonen typischerweise innerhalb des Bestrahlungsfeldes.

Char et al. [10] führten eine prospektive, randomisierte Studie mit 184 Patienten durch. Die Melanome von 86 Patienten wurden mit Helium-Ionen bestrahlt und die Melanome von 98 Patienten mit ^{125}Jod -Applikatoren behandelt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 41 Monate. Während dieser Zeit wurden in der Gruppe der mit ^{125}Jod -Applikatoren behandelten Patienten 13 % Rezidive gezählt. Keines jedoch in der mit Helium-Ionen bestrahlten Gruppe. Anzumerken wäre in diesem Fall, daß die Bestrahlungszone der mit Helium-Ionen bestrahlten Tumoren einen Sicherheitsabstand von 2,5 mm zum Tumor aufwies und bei den Tumoren, die mit ^{125}Jod bestrahlt wurden, im ersten Jahr lediglich ein Sicherheitsabstand von 1,0 mm eingehalten wurde. Der Abstand wurde auf 2,0 mm vergrößert, als sich erste Rezidive einstellten. Signifikante Kovariablen die mit den Rezidiven der mit ^{125}Jod -Applikatoren behandelten Augen gefunden wurden sind: Nähe zum Nervus opticus, größerer Tumordurchmesser und niedrige Tumorböhe. Die Metastasenhäufigkeit war bei den mit Heliumionen bestrahlten Patienten mit 9 % um mehr als 1 % höher als bei den mit ^{125}Jod -Applikatoren behandelten Patienten. Die Rate der Komplikationen am Vorderabschnitt war bei den mit Helium-Ionen bestrahlten Augen deutlich höher.

4.5.2.1 Zeitpunkt der Rezidivdiagnose

In unserem Patientengut war die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv innerhalb der ersten beiden Jahre am höchsten. 60 % aller Rezidive ereigneten sich in diesem Zeitraum. Auch Lommatzsch [41] schreibt, daß die meisten seiner 64 Augen, die wegen eines Rezidivs enukleiert wurden, innerhalb des ersten Jahres behandelt werden mußten.

Das mittlere Lebensalter der Patienten, die ein Rezidiv ausbildeten, war zum Diagnosezeitpunkt mit 58 Jahren ein Jahr geringer, als das mittlere Lebensalter des Gesamtkollektivs.

4.5.2.2 Lokalisation der rezidivbildenden Tumoren

In unserem Patientengut fanden wir 80 % der Rezidive posterior des Äquators.

Auch Vrabcic et al. [69] stellen eine signifikante Korrelation zwischen Rezidiven und posteriorer Lokalisation fest. Sie vermuten, daß durch die einfachere Diagnostik und die bessere photographische Dokumentation der posterioren Tumoren häufiger ein Lokalrezidiv diagnostiziert werden kann. Zwischen tumorabhängiger Mortalität und posteriorer Lokalisation bestünde kein Zusammenhang.

Karlsson et al. [33] werteten Lokalrezidive nach $^{60}\text{Kobalt}$ -Bestrahlung von 277 Augen aus. 39 (14 %) Augen dieser Gruppe entwickelten ein Lokalrezidiv. Sie fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rezidivwahrscheinlichkeit, posteriorer Lokalisation und dem Tumordurchmesser. Eine Angabe bezüglich der mittleren Nachbeobachtungszeit war der Arbeit nicht zu entnehmen. Vermutlich, weil ein Teil der Informationen über die Patienten nicht Nachuntersuchungen im Wills Eye Hospital entstammten, sondern Angaben von behandelnden Ärzten, den Patienten selbst oder deren Angehörigen verwertet wurden.

Gragoudas et al. [24] erklären die hohe Rezidivrate von Applikatoren im posterioren Segment mit der Schwierigkeit, die Applikatoren hier exakt zu positionieren.

Sie stellen keinen Zusammenhang ihrer Rezidivrate von 2 % bei der Protonenbestrahlung mit der Nähe zum Nervus opticus fest.

4.5.2.3 Behandlung der rezidivbildenden Tumoren

In unserem Krankengut erlitten 24 von 80 (30 %) Augen ein Rezidiv. Unsere fraglichen Rezidive müssen zum Vergleich partiell mitgezählt werden, da in dieser Gruppe, wie bei Foerster et al. [18] Patienten mit ungenügender Tumorregression enthalten sind, die sich als zusätzliche Therapie einer zweiten ^{106}Ru -Bestrahlung unterzogen. Der Mittelwert der Ausgangshöhe lag vor der Strahlenbehandlung bei 5,7 mm in unserem Patientengut.

Zur Behandlung der Rezidive erhielten 12 von 80 (15 %) unserer Augen einen zweiten ^{106}Ru -Applikator, 7 von 80 (9 %) Augen mußten enukleiert werden und 3 von 80 (4 %) Augen erhielten keine weitere Therapie. 4 Laserkoagulationen, die bei fraglichen Rezidiven zur Anwendung kamen, wurden aus Vergleichsgründen nicht in der genannten Rezidivzahl berücksichtigt. In einem von 9 (11 %) hohen Tumoren und in 3 von 6 (50 %) niedrigen Tumoren war unsere Rezidivtherapie mit einem zweiten ^{106}Ru -Applikator erfolgreich. Bei diesen Augen traten kein weiteres Rezidiv und keine Metastasen auf und es mußte keine Enukleation durchgeführt werden.

Förster et al. [18] gaben keine Rezidivrate an. Wir versuchen anhand der von Foerster et al. angegebenen Folgetherapien eine ungefähre Rezidivrate zu errechnen und mit unseren Zahlen zu vergleichen. In der Gruppe der 100 Fälle der Universitäts-Augenklinik Essen [18] mußten 12 (12 %) Augen wegen erneuten Tumorstwachstums enukleiert werden. 14 (14 %) dieser Augen wurden einer zweiten Rutheniumapplikation unterzogen „wegen Rezidiven oder ungenügender Tumorregression“. Später mußten noch 3 dieser Augen enukleiert werden. Vermutlich werden diese 3 Augen bei den oben genannten 12 enukleierten Augen mitgezählt. Damit hatten 23 % der 100 Fälle ein Rezidiv erlitten. Bei weiteren 31 Patienten wur-

de eine zusätzliche Photokoagulation durchgeführt. Die genauen Indikationen, ob z. B. ein Rezidiv vorlag oder ob die Photokoagulation zur Abriegelung gegen die Papille eingesetzt wurde, ist nicht erwähnt. Der Mittelwert der Ausgangshöhe lag vor der Strahlenbehandlung bei 5,4 mm. Tumoren mit einer Höhe von mehr als 8,0 mm hatten eine deutlich schlechtere Prognose. „Die klinisch günstigsten Verläufe wurden bei einer Strahlzeit von etwa 3 – 7 Tagen mit einer Sklerakontaktdosis von bis zu 700 Gy erzielt“ [18].

Verglichen mit den von uns errechneten Zahlen aus der Arbeit von Förster et al. [18] ist unsere Rezidivrate um 7 % höher. Zu beachten sind jedoch die 31 mit Lichtkoagulation nachbehandelten Patienten, die bei bekannter Indikationsstellung eventuell zumindest als fragliche Rezidive hätten mitgezählt werden müssen, genau wie unsere 4 Patienten mit fraglichen Rezidiven. Ob sich in der Essener Gruppe noch weitere Rezidivfälle ereigneten – auch solche die nicht weiter behandelt wurden – ist nicht bekannt. Die Nachbeobachtungszeit der Essener Gruppe lag im Mittel bei 2 Jahren und war damit um 2,8 Jahre kürzer als unsere Nachbeobachtungszeit.

Guthoff et al. [28] machen keine Angaben zur Inzidenz der Rezidive. Aus ihren Angaben zur Statistik der Dosis-Wirkungs-Beziehung läßt sich entnehmen, daß 70 von 263 (27 %) Augen eine zweite Strahlenbehandlung erhielten. Die Indikationen zur zweiten Bestrahlung werden nicht ersichtlich. Ihre Aufnahmekriterien für diese Statistik waren: zum einen eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 18 Monaten und zum anderen die nur einmalige Bestrahlung. Sie zählen 165 Augen mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 18 Monaten und 95 von 165 (58 %) Augen, die nur einmalig bestrahlt wurden und somit die Kriterien für diese Statistik erfüllen. Es werden 5 von 263 (2 %) Augen beschrieben, die wegen weiteren Wachstums und 7 von 263 (3 %) Augen, die wegen fehlender Rückbildung des Tumors enukleiert wurden.

Im Krankengut von Menapace [46] erleiden 2 von 28 (7 %) mit ^{106}Ru bestrahlte Augen ein Lokalrezidiv. Seine Nachbeobachtungszeit belief sich auf lediglich 20 Monate. Ein Tumor (4 %), der wegen fehlender Regression operativ entfernt wurde, erwies sich histologisch als vollständig nekrotisch. Die Rate der Tumoren mit einer T3-Klassifikation lag bei 17 (61 %) Fällen und 6 (21 %) Fälle waren höher als 6,5 mm. In 2 Fällen wurden hohe Tumoren prophylaktisch zweifach bestrahlt.

4.6 Metastasen

4.6.1 Inzidenz

Durch die Dokumentation des Bayerischen Tumorregisters sind Informationen über das Ereignis und die Ursache des Todes bei fast allen Patienten vorhanden. 13 Patienten von 80 (16 %) an einem Aderhautmelanom erkrankten Patienten sind unseres Wissens innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 14 Jahren an Melanommetastasen erkrankt und teilweise auch verstorben. In 4 (5 %) weiteren Todesfällen konnte keine Information zur Todesursache ermittelt werden.

Vorbildlich erscheinen Gragoudas et al. [23, 24], die durch aktive Nachforschung keinen Patienten statistisch verloren haben. In ihrer Arbeit (mit Protonen bestrahlte Melanome) sind alle Todesursachen bekannt und es besteht eine komplette Sterbetafel-Statistik. Wie andere Autoren mit dem Problem der Datenerhebung bei Todesfällen umgehen wird nicht beschrieben. Die mittlere Nachbeobachtungszeit von Gragoudas et al. [24], liegt bei 4 Jahren. Eine Selektion ihrer Patienten, bei der Iris- und Ziliarkörpermelanome ausgeschlossen wurden, zeigte nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren eine Metastasierungsrate von 16 %. Die Selektion umfaßte 1.063 Patienten mit Protonen bestrahlte Melanome, von denen 173 Patienten Melanommetastasen entwickelten. Die Metastasierungsrate ist identisch mit unseren Werten.

Lommatzsch [41] fand bei einer Nachbeobachtungszeit von 6,7 Jahren 40 Metastasenfälle von 309 Patienten (13 %), die mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren behandelt wurden. Bei der erneuten Aufarbeitung seiner ersten 140 Patienten, die Lommatzsch [40] zwischen 1964 und 1976 mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren behandelt hat, ergab sich nach Beendigung der Datensichtung 1998 eine Sterberate von 56 %. Davon waren 43 % gesichert an Melanommetastasen verstorben. In 11 % der Fälle war die Todesursache nicht zu ermitteln. Der Median der Nachbeobachtungszeit der überlebenden Patienten lag bei 17,3 Jahren. Er beschreibt, daß die tumorabhängige Todesrate bei größerem Durchmesser der Tumorbasis signifikant höher ist. Er bildete zwei Gruppen, eine Gruppe mit einem maximalem Tumordurchmesser von 6,0 mm und die zweite mit einem Durchmesser größer als 6,0 mm. Er gibt die tumorabhängige Mortalität nach 5 Jahren in der Gruppe mit kleinen Tumoren mit 6 % und 14 % nach 10 Jahren an. In der Gruppe der großen Tumoren war die tumorabhängige Mortalität nach 5 Jahren bei 17 % und 27 % nach 10 Jahren. Das Gesamtkollektiv dieser Studie betrug 140 Patienten. Davon hatten 77 % einen T1-Tumor nach TNM-Klassifikation. 18 % wurden als T2-Tumor und 4 % als T3-Tumor klassifiziert. In unserem Patientengut befanden sich 60 % T3-Tumoren.

Foerster et al. [18] berichten von 8 (8 %) Todesfällen bei 100 mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren behandelten Patienten. Davon hatten 4 (4 %) Patienten gesicherte Melanommetastasen, bei 2 (2 %) Patienten war die Todesursache unbekannt. Weitere 2 (2 %) Patienten starben an einer nicht tumorabhängigen Ursache. Keinem der Patienten mußte ein Auge enukleiert werden. Die Nachbeobachtungszeit war nur kurz mit 24 Monaten.

Die Arbeiten von Menapace [46] mit 3 Metastasenfällen von 28 Patienten (11 %) und Guthoff [28] mit 15 Metastasenfällen von 263 Patienten (6 %), die ebenfalls $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren verwendeten, sind nicht vergleichbar da keine Angaben zur mittleren Nachbeobachtungszeit vorhanden sind.

Bacin et al. [4] zählten 7 Metastasenfälle bei 57 Patienten (12 %) die im Mittel nach 12,6 Monaten (5 – 21 Monate) auftraten. Die Aderhautmelanome dieser Patienten wiesen zuvor kein Rezidiv auf. Die Nachuntersuchungszeit betrug im Mittel 32 Monate. Bacin verwendete sowohl $^{60}\text{Kobalt}$ - als auch $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren.

4.6.2 Lokalisation der Metastasen

Die Absiedlung von Metastasen erfolgt bei Aderhautmelanomen laut Einhorn et al. [16] in 88 % der Fälle primär in die Leber, danach folgen Lungen- und Hautbeteiligungen. Diese Gruppe gab als mittleren Zeitraum vom Behandlungsbeginn, hier überwiegend Enukleationen, bis zum klinischen Erscheinen der Metastasen etwa 33 Monate an. In unserem Krankengut lag das Mittel des Zeitraumes vom Behandlungsbeginn bis zur Diagnose von Metastasen bei 30,8 Monaten.

Die Lokalisation der Metastasen in unserem Krankengut ist nur in 9 von 13 Fällen bekannt. In 4 von 13 (31 %) Fällen wurde als Lokalisation die Leber angegeben, in 2 von 13 (15 %) Fällen folgte der Lungenbefall und in weiteren 2 von 13 (15 %) waren sowohl die Leber als auch die Lunge befallen. In einem von 13 (8 %) Fällen wurde eine Metastase histologisch in der Concha nasalis gesichert. In weiteren 4 von 13 (31 %) Fällen wurde die Lokalisation der Metastasen nicht bekannt. Dies entspricht der Häufigkeitsreihenfolge, die aus der Literatur bekannt ist.

Sowohl Seddon et al. [58] als auch Gragoudas et al.[23] beschreiben die Leber als die erste Station der Metastasierung, danach folgen Lunge, Knochen, Haut und Zentralnervensystem. Gragoudas gab bei einer Gruppe von 145 Metastasenfällen die Absiedlung in die Leber in 136 Fällen (94 %) an.

4.6.3 Ausgangshöhe der Primärtumoren bei Metastasenfällen

Augsburger et al. [3] beschreiben die Tumorphöhe als hochsignifikanten Faktor bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit. Von den Autoren Guthoff et al., Kiehl et al., Seddon et al., Shields et al. und Zimmermann et al. [27, 36, 58, 59, 64, 72] wird diese Behauptung bestätigt.

Demnach müßte in unserem Patientengut eine erhöhte Sterberate oder eine erhöhte Anzahl an Metastasen in der Gruppe der hohen Tumoren vorliegen. Anhand unserer Zahlen ist dies nicht nachzuweisen. Die Metastasenrate der hohen Tumoren mit 4 von 28 (14 %) Patienten entspricht fast der Rate der 8 von 52 (15 %) Patienten mit Metastasen bei niedrigen Tumoren. Der Vergleich der beiden Gruppen im Logrank-Test ergab keinen signifikanten Unterschied.

Da in unserem Patientengut in 4 Fällen die Todesursache nicht bekannt ist, vergleichen wir die gesamte Todesrate der hohen und niedrigen Tumoren. Sie beträgt bei den 28 hohen Tumoren 6 (21 %) Patienten und bei den 52 niedrigen Tumoren 15 (29%) Patienten. Hier läßt sich keine erhöhte Mortalität der Patienten mit hohen Tumoren nachweisen. Ereignet sich jedoch ein Rezidiv, wie später ausgeführt wird (Kapitel 4.6.5, Seite 82), ist die Mortalitätsrate erhöht.

Möglicherweise ist nicht die absolute Tumorphöhe der auslösende Faktor für Metastasen, sondern die Aktivität bzw. Wachstumsrate eines Tumors. Shields et al. [64] untersuchten 1.329 Augen mit melanomverdächtigen Veränderungen an der Aderhaut bis zu maximal 3,0 mm Höhe. Auffällig ist, daß bei 235 der Augen, bei denen eindeutiges Wachstum nachgewiesen werden konnte, eine Metastasierung in 25 Fällen (11 %) folgte. Bei den 1.094 unveränderten Tumoren ereigneten sich nur 10 Metastasenfälle (1 %) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten.

4.6.4 Regressionsverhalten der Tumoren bei Metastasenfällen

Guthoff et al. [27] sehen einen Zusammenhang zwischen schneller Halbierung des Tumolvolumens und dem Auftreten von Metastasen zu beliebigen Zeitpunkten. Bei seinen Metastasenfällen lag die mittlere Halbierungszeit bei 4,4 Monaten, bei den metastasenfrem lebenden Patienten lag die mittlere Halbierungszeit bei 6,6 Monaten. In unserem Patientengut lag die mittlere Halbierungszeit bei den Metastasenfällen bei 16 Monaten. Der Median lag zwischen 15 und 16 Monaten. Lediglich ein Patient hatte eine Tumorhalbierungszeit von 3 Monaten, er verstarb innerhalb des ersten Jahres. Sieben Patienten wiesen eine Zeit für die Halbierung des Tumors von 9 bis 23 Monaten auf. Bei fünf Patienten fand keine Tumorhalbierung statt. Zwei Patienten, die keine Tumorhalbierung erreichten, verstarben innerhalb der ersten beiden Jahre. Ein zeitliches Muster zum Auftreten der Metastasen konnten wir nicht erkennen. Der Versuch, das zeitliche Auftreten unserer 13 Metastasenfällen in Verbindung zu ihrem Regressionsverhalten zu bringen, gelang uns nicht.

Die mittlere Halbierungszeit der Tumorphöhe lag bei unseren metastasenfrem Patienten bei 18,1 Monaten mit einem Median zwischen 14 und 15 Monaten. Lediglich bei 40 von 67 (60 %) Augen verminderte sich die Tumorphöhe auf weniger als die Hälfte. Bei 27 von 67 (40 %) Augen wurde aus verschiedenen Gründen keine Halbierung der Tumorphöhe erreicht. Die Halbierungszeit der Tumorphöhe steht in unserem Patientengut in keinem Zusammenhang mit der Metastasierungsrate.

Die Arbeitsgruppe von Gragoudas (Glynn et al. [22]) stellte fest, daß bei 700 mit Protonen behandelten Aderhaut- und Ziliarkörpermelanomen schnell regrediente Tumoren innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Behandlung häufiger Metastasen entwickeln. Im Gegensatz dazu bilden in ihrem Krankengut langsam abnehmende oder gering weiter wachsende Tumoren erst später als 2 Jahre nach der Behandlung Metastasen. Unter schneller Regression verstehen sie eine Abnahme

von mehr als 40% der Ausgangshöhe pro Jahr und als langsame Regression eine Abnahme von weniger als 10 % pro Jahr oder sogar eine leichte Zunahme des Tumors.

Die These, daß bei schneller Regression in den ersten beiden Jahren nach Behandlungsbeginn häufiger Metastasen auftreten, wird nicht durch unsere Ergebnisse gestützt. Bei 78 von 80 (98 %) unserer Patienten konnte mindestens eine Ultraschalluntersuchung nach der Strahlenbehandlung durchgeführt werden. Bei 39 von 78 (50 %) unserer Augen waren die Tumoren "schnell" regredient im Sinne von Glynn et al. [22] und 7 dieser 39 (18 %) Patienten erlitten auch Metastasen. Aber nur 2 dieser 7 (29 %) Patienten verstarben innerhalb der ersten beiden Jahre. Fünf dieser 7 (71 %) Patienten entwickelten relativ spät nach 26, 41, 54, 62 und 75 Monaten Metastasen. Drei dieser Patienten hatten zuvor ein Lokalrezidiv erlitten.

Da in unserem Krankengut ein Zusammenhang zwischen dem Erscheinen eines Rezidivs und der Häufigkeit von Metastasen nachweisbar ist, wird das Regressionsverhalten der Rezidivaugen nach den Vorgaben von Guthoff et al. [27] beurteilt. Von unseren 15 Rezidivaugen erreichten lediglich 5 Augen eine Tumorhalbierung vor dem Rezidivereignis. Nur in einem Auge verringerte sich der Tumor innerhalb von 3 Monaten auf die Hälfte der Höhe. Zwei weitere Augen benötigten dafür 7 – 8 Monate. Diese beiden Patienten verstarben an Melanommetastasen. Die letzten beiden Augen benötigten 2 bzw. 3 Jahre für die Halbierung. Auffällig war, daß bei 8 von 15 Augen schon von Beginn an eine langsame oder keine Regression stattfand, die dann teils gleitend, teils abrupt in erneutes Wachstum überging. Drei Patienten dieser Gruppe entwickelten Melanommetastasen. Insgesamt entwickelten 5 von 15 Patienten mit Lokalrezidiv Metastasen. Bemerkenswert an diesen 5 Fällen ist die Tatsache, daß bei 3 Patienten das Lokalrezidiv in enger zeitlicher Nähe zur Diagnose der Metastasen stand. Eine Verbindung zwischen Tumorhalbierungszeit und Auftreten von Metastasen konnten wir nicht feststellen.

4.6.5 Metastasenfälle und Rezidive

Keiner der Autoren, die mit ^{106}Ru -Applikatoren arbeiten, berichtet über eine Häufung von Metastasen bei Rezidivfällen.

In unserem Krankengut erlitten Metastasen:

- 5 von 15 (33 %) der Rezidive: 3x hohe und 2x niedrige Ausgangstumorhöhe
- 8 von 65 (12 %) derer ohne Rezidiv: 1x hohe und 7x niedrige Ausgangstumorhöhe
- 13 von 80 (16 %) des Gesamtkollektivs: 4x hohe und 9x niedrige Ausgangstumorhöhe

Wir fanden damit in unserem Krankengut eine deutlich erhöhte Metastasierungswahrscheinlichkeit bei Rezidivfällen. Da die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei hoher Ausgangstumorhöhe nach unseren Ergebnissen ebenfalls erhöht ist, wäre eine prozentual erhöhte Metastasierungsrate bei hohen Tumoren zu erwarten. Dies konnten wir jedoch nicht nachweisen:

- 4 von 28 (14 %) hohen Tumoren entwickelten Metastasen,
- 9 von 52 (17 %) niedrigen Tumoren entwickelten Metastasen.

Eine Erklärung dafür wäre, daß bei den zahlenmäßig wenigen Metastasenfällen ein wesentlich größeres Gesamtkollektiv und eine längere Nachbeobachtungszeit nötig wären, um statistisch gesicherte Werte zu erhalten.

Karlsson et al. [33] aus der Gruppe von Augsburg und Shields beschreiben in einer Arbeit über Lokalrezidive nach ^{60}Co -Bestrahlung eine deutliche, signifikante Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lokalrezidiven.

Vrabec et al. [69], die mit ^{60}Co -Applikatoren arbeiteten, veröffentlichten hochsignifikante Unterschiede zwischen der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in ihrer Gruppe mit Rezidiven von 58 % gegenüber einer Kontrollgruppe von 87 %.

Die Arbeitsgruppe um Gragoudas [15, 24] fand ein 50 % erhöhtes Risiko der Rezidivpatienten nach einer Protonenbestrahlung, Metastasen zu entwickeln.

Harbour et al. [29] fanden bei 66 Rezidiven, die primär mit Helium oder Brachytherapie behandelt wurden, einen deutlichen Zusammenhang zwischen Rezidiv und Metastasenwahrscheinlichkeit. Von 766 behandelten Patienten ereigneten sich bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,7 Jahren 137 (18 %) Metastasenfälle. Unter den 66 Rezidiven erlitten jedoch 14 (21 %) Patienten eine Metastasierung. Harbour et al. [29] differenzierten die Rezidive weiter nach der Wachstumsart. Zum einen erkennen sie einen horizontal-marginalen und einen vertikal-diffusen Wachstumstyp. Sie stellen fest, daß das größte Metastasenrisiko von den vertikal wachsenden Rezidiven ausgeht. Von den 39 Rezidiven mit vertikal-diffusem Typ erlitten 19 (49 %) Fälle eine Metastasierung.

4.6.6 Tumorlokalisation und Metastasen

In unserem Krankengut hatte die kleinere Gruppe der anterioren Tumoren mit 4 von 13 (31 %) Patienten die höchste Metastasenhäufigkeit. Drei dieser Patienten, die später Metastasen erlitten, gehörten zur Gruppe der niedrigen Tumoren und bewiesen ein unauffälliges Regressionsverhalten. In einem der drei Augen hatte der Tumor Kontakt zum Ziliarkörper. Der vierte Patient der Gruppe der anterioren Tumoren mit Melanometastasen hatte einen sehr hohen Tumor. Sein Auge mußte wegen eines Rezidivs enukleiert werden, da der Tumor infiltrativ durch die Iris in die Vorderkammer wuchs. Weitere 4 Augen mußten wegen fehlender Tumorkontrolle enukleiert werden. Bei diesen 4 Tumoren handelte es sich um die höchsten Tumoren. Ihre Ausgangshöhe lag zwischen 8,9 mm und 12,6 mm. Zwei dieser Tumoren reichten bis in den Ziliarkörper.

McLean et al. [44] untersuchten in einer retrospektiven Studie 664 Patienten der „Vorbestrahlungsära“ mit 60 % reinen Aderhautmelanomen und 40 % Tumoren mit Ziliarkörperbeteiligung. Alle Augen wurden primär enukleiert. Etwa zwei

Drittel der Patienten verstarben langfristig tumorabhängig. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei den überlebenden Patienten bei 14,7 Jahren. Es ergab sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Ziliarkörperbeteiligung und tumorabhängiger Sterberate. Diese Tumoren waren größer und hatten eine Zytologie mit schlechterer Prognose.

4.7 Enukleationen

4.7.1 Inzidenz

In unserem Patientengut mußten 12 von 80 (15 %) Augen enukleiert werden. Die Indikation war bei 9 von 80 (11 %) Augen die fehlende Tumorkontrolle. Umgekehrt bedeutet dies einen Erhalt von 68 von 80 (85 %) Augen.

Lommatzsch [41] zählte nach Rutheniumbestrahlung 63 Enukleationen bei 309 Patienten (20 %), davon 17 % allein wegen eines Lokalrezidivs bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,7 Jahren. Es wurde weiterhin vermerkt, daß 10 Augen wegen radiogen verursachtem Visusverlust enukleiert werden mußten. Weitere Erläuterungen dazu waren der Arbeit nicht zu entnehmen.

Bacin et al. [4] berichten über die Enukleation von 9 von 57 (16 %) Augen, die mit ^{106}Ru Ruthenium oder ^{60}Co Kobalt bestrahlt wurden. 4 Augen wurden wegen eines Neovaskularisationsglaukoms operativ entfernt. Der Erhalt des Auges gelang dieser Gruppe bei 48 von 57 (84 %) Fällen.

Shields et al. [63] zählten 59 Enukleationen bei 1.019 (6 %) Patienten. Es wurde sowohl mit ^{60}Co Kobalt, ^{106}Ru Ruthenium, ^{125}I Jod und ^{192}Ir Iridium behandelt und je Bestrahlungsart unterschiedliche Größen von Tumoren. Die häufigste aller Enukleationsindikationen war das Lokalrezidiv mit 30 von 59 (51 %) Augen. Die zweithäufigste Indikation stellte das Neovaskularisationsglaukom mit 18 von 59 (31 %) Augen dar. Das Neovaskularisationsglaukom ereignete sich hauptsächlich bei den

mit $^{60}\text{Kobalt}$ bestrahlten Augen. 5 von 59 (8 %) Augen wurden auf Patientenwunsch enukleiert und 4 von 59 (7 %) Augen mußten wegen einer Skleraeinschmelzung operativ entfernt werden. Eines von 59 (2 %) Augen litt an einer schmerzhaften, bullösen Keratopathie und ein weiteres (2 %) Auge an einem hämorrhagischen Sekundärglaukom bevor es enukleiert wurde. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 42 Monate (11 – 115 Monate). In der Untergruppe der mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren behandelten 133 Augen mußten 13 (10 %) Augen enukleiert werden. Die Ausgangshöhe der Tumoren bei diesen Augen lag jedoch nur zwischen 3,0 mm und 7,0 mm.

Foerster et al. [18] enukleierten 16 von 100 (16 %) Augen, die primär mit $^{106}\text{Ruthenium}$ bestrahlt wurden im Mittel nach 14 Monaten. 12 (12 %) Augen wurden wegen des nicht kontrollierbaren Wachstums operativ entfernt. Der Erhalt des Auges gelang bei 84 von 100 (84 %) Augen bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten.

Die Eukleationshäufigkeit der Autoren ist unterschiedlich hoch. Da bei allen Autoren das Lokalrezidiv als Hauptindikation zur Eukleation im Vordergrund steht und alle bei Rezidiven auch eine zweite Strahlenbehandlung als Therapie einsetzen, kann es bei verschiedener Indikationsstellung zu deutlichen Unterschieden in der Eukleationshäufigkeit kommen. In unserem Patientengut wurden bei Rezidiven hauptsächlich Augen mit hohen Tumoren enukleiert.

4.7.2 Zeitpunkt der Eukleation

In unserem Patientengut wurden die Eukleationen im Mittel nach 36,8 Monaten vorgenommen.

Shields et al. [62, 63] beschreiben eine Gruppe mit 1.019 Augen, die mit unterschiedlichen Applikatoren behandelt wurden (siehe oben). 59 von 1.019 (6 %)

Augen wurden im Mittel 29 Monate (1 – 94 Monate) nach der Strahlenbehandlung enukleiert.

4.7.3 Tumorlokalisation in enukleierten Augen

In unserem Patientengut wurden die Augen mit anterioren Tumoren mit 4 von 13 (31 %) Augen etwas häufiger als ihrem Vorkommen entsprechend enukleiert. Hier war vermutlich die schlechtere optische Kontrolle und die im Mittel höheren Tumoren Ursache für die Entscheidung zur Eukleation. Von den 17 Augen mit äquatorialen Tumoren wurden 2 (12 %) Augen und von den 50 Augen mit posterioren Tumoren wurden 6 (12 %) Augen enukleiert.

McLean et al. [44] haben unabhängig von der durchgeführten Therapie unter den anterior lokalisierten Tumoren häufiger hohe und zytologisch bösartigere Tumoren gefunden und erklären damit auch die erhöhte Mortalität in dieser Gruppe. Diese Studie wurde an histologischen Präparaten durchgeführt und berücksichtigte nicht den klinischen Verlauf.

In unserem Krankengut wurden 4 von 13 (31 %) Augen mit anteriorer Tumorlokalisation enukleiert. Alle 4 Tumoren gehörten zur Gruppe der hohen Tumoren mit einer Höhe von 8,9 mm bis 12,6 mm. Histologisch wurden 2 Spindelzelltumore, ein Mischzelltumor und ein nekrotischer Tumor gefunden. Der Patient mit dem Mischzelltumor verstarb tumorabhängig. Eine erhöhte Mortalität läßt sich statistisch wegen der geringen Zahl nicht nachweisen.

4.7.4 Alter bei Diagnosestellung und Eukleation

In unserem Patientengut lag das mittlere Alter aller 12 Patienten, bei denen das Tumoraugen operativ entfernt werden mußte, zum Eukleationszeitpunkt bei 53 Jahren. Das mittlere Alter der 6 Rezidivpatienten lag zum Eukleationszeitpunkt bei 54,2 Jahren und das der Patienten, bei denen wegen anderen Indikationen enu-

kleiert werden mußte, bei 51,7 Jahren. Zum Diagnosezeitpunkt beträgt das gemittelte Alter dieser 12 Patienten 44,2 Jahre und liegt damit um 14,8 Jahre niedriger als das mittlere Alter aller 80 Patienten. Die Gründe für die Komplikationen, die vorzugsweise bei jüngeren Patienten eine Enukleation erforderlich machten, sind nicht bekannt. Vielleicht wurde bei den Rezidivfällen schneller enukleiert aufgrund der höheren Lebenserwartung.

4.7.5 Tumorhöhe und Enukleation

Die wichtigste Indikation für die Enukleation eines Tumorauges in unserem Patientengut war das erneute Wachstum des Tumors. Dies betraf häufiger Rezidive aus der Gruppe der hohen Tumoren.

Vermutlich wurden in diesen Fällen die radiologischen Nebenwirkungen durch die erneute hohe Strahlendosis auf das Auge und seine Adnexe gefürchtet. Von 5 Patienten die trotz hoher Tumoren zwei oder in einem Falle auch drei Behandlungen mittels ^{106}Ru -Applikatoren erhielten, wurden die Augen von zwei Patienten am Ende doch noch enukleiert. Das dreifach bestrahlte Auge mußte wegen eines Neovaskularisationsglaukoms operativ entfernt werden. Ein anderes Auge wurde beim zweiten Rezidiv enukleiert. Von den 8 niedrigen Tumoren die eine zweite und in einem Fall eine dritte Strahlenbehandlung erhielten, wurde später nur ein Auge mit dem Verdacht auf eine Sklerainfiltration enukleiert. Das Risiko einer Enukleation ist bei hohen und niedrigen Tumoren signifikant unterschiedlich. Im Logrank-Test war der p-Wert kleiner als 0,001.

4.8 Mortalität

4.8.1 Häufigkeit von Todesfällen

In unserem Patientengut verstarben 21 von 80 (26 %) Patienten. Davon verstarben sicher tumorabhängig 11 (14 %) Patienten, 6 (8 %) Patienten unabhängig vom Tumor und bei 4 (5 %) Patienten ist die Todesursache nicht bekannt. Der allgemeine Mortalitätsgipfel aller Verstorbenen lag in unserem Kollektiv etwa zwei Jahre nach Therapiebeginn. Bei 17 (21 %) mit bekannter Todesursache verstorbenen Patienten – tumorabhängig und tumorunabhängig – lag der Mortalitätsgipfel drei Jahre nach Therapiebeginn. Bei den sicher tumorabhängig verstorbenen 11 (14 %) Patienten bestand jedoch kein eindeutiger Mortalitätsgipfel. Das Risiko der Patienten sowohl mit hohen als auch mit niedrigen Tumoren zu versterben war weder tumorabhängig noch tumorunabhängig unterschiedlich.

Lommatzsch [41] hatte eine etwas geringere Todesrate, obwohl die Nachbeobachtungszeit von 6,7 Jahren in dieser Studie etwa 2 Jahre länger als in unserem Patientengut war. Von seinen 309 Patienten verstarben 75 (24 %) Patienten. Davon verstarben 40 der 309 (13 %) Patienten tumorabhängig und weitere 27 (9 %) durch andere Todesursachen. Bei 8 von 309 (3 %) Patienten war die Todesursache nicht bekannt.

Kiehl et al. [36] aus der Arbeitsgruppe von Lommatzsch erkennen eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten die enukleiert wurden, im Vergleich zu einer Gruppe die mit $^{106}\text{Ruthenium}$ -Applikatoren behandelt wurden. Diese Aussage trifft jedoch nur für die Altersgruppe der zum Diagnosezeitpunkt zwischen 50 und 69 Jahre alten Erkrankten zu. Bei den anderen Altersgruppen konnte ein nicht signifikanter Unterschied in der Mortalität nachgewiesen werden. Der Autor stellt sich die Frage, ob die E nukleation einen Auslöser für die Metastasierung darstellt, da im Gegensatz zu den mit Applikatoren behandelten Patienten eine Häufung tumorabhängiger Sterbefälle 2 Jahre nach E nukleation auftrat.

Zimmermann und seine Arbeitsgruppe [71, 72] konnten nachweisen, daß bei primär enukleierten Patienten ein tumorabhängiger Mortalitätsgipfel im zweiten postoperativen Jahr auftritt, der dem vierfachen der "normalen" Sterblichkeit entspricht. Sie stellen bislang noch nicht beantwortete Fragen:

1. Warum sind so selten Melanometastasen vor einer Eukleation aufgetreten?

Sie stellten die Behauptung auf, daß der relativ grobe Umgang mit dem Auge zum Zeitpunkt der Eukleation eine Tumorzellaussaat begünstigen würde.

2. Ob oder wie hängt der Gipfel an Todesfällen nach 2 Jahren mit der Behandlungsart des Melanoms zusammen?

Seddon et al. [59] beschreiben bei einer Vergleichsstudie von 556 mit Protonen bestrahlten Augen und 495 primär enukleierten Augen, daß bei den enukleierten Patienten die Todesrate innerhalb der ersten beiden Jahren gegenüber den bestrahlten Patienten deutlich erhöht war. Dieser Unterschied glich sich in den darauffolgenden Jahren der Nachbeobachtungszeit jedoch wieder bis auf nichtsignifikante Werte aus. Dazu muß erwähnt werden, daß sich in deren Gruppe der enukleierten Patienten verhältnismäßig mehr Patienten mit erhöhtem Risiko, wie hohes Alter, größere Tumorrhöhe und größerer Tumordurchmesser befanden.

Lommatzsch et al. [40] untersuchten 140 mit Ruthenium bestrahlte Patienten retrospektiv bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18,6 Jahren. Weder die allgemeine noch die tumorabhängige Sterblichkeit zeigte bei der Kaplan-Meier-Kurve für kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit einen Gipfel nach 2 Jahren. Diesem Ergebnis kommen unsere Beobachtungen in der Tendenz gleich.

4.8.2 Metastasen als Todesursache

Unter unseren 80 Patienten erlitten 13 (16 %) Metastasen. 11 (14 %) Patienten verstarben tumorabhängig bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,8 Jahren. Eine Patientin (1 %) mit Metastasen lebte zum Abschluß der Datenerhebung noch. Ein weiterer Patient verstarb erst 8 Jahre nach der Diagnose der Melanommetastasen, jedoch aus anderen Gründen.

Lommatzsch et al. [40] fanden die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten negativ korreliert mit hohem Tumordurchmesser. Sie teilten ihr Patientenkollektiv in eine Gruppe mit Tumoren die kleiner oder gleich 6,0 mm Basisdurchmesser zeigten und einer zweiten Gruppe, die einen Basisdurchmesser größer als 6,0 mm aufwies. Die tumorabhängige Mortalität betrug in der Gruppe mit kleinen Tumoren nach 5 Jahren 6 % und nach 10 Jahren 14 %. In der Gruppe der großen Tumoren lag die tumorabhängige Mortalität nach 5 Jahren bei 17 % und nach 10 Jahren bei 27 %.

Augsburger et al. [1, 2] erhielten in einem nichtrandomisierten Vergleich zwischen 247 enukleierten und 354 mit ⁶⁰Kobalt bestrahlten Melanomen ein vergleichbares Risiko, an Metastasen zu versterben. Durch die längere Nachbeobachtungszeit sind diese Zahlen nicht mit unseren Zahlen vergleichbar. Die Gruppe der enukleierten Patienten hatte eine mediane Nachbeobachtungszeit von 7,6 Jahren und eine Metastasierungsrate von 37 %. Die Gruppe der mit ⁶⁰Kobalt bestrahlten Melanome hatte eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren und eine Metastasierungsrate von 28%. Auch bei einem weiteren Versuch mit 237 Patienten ließ sich das Ungleichgewicht zwischen der Eukleationsgruppe und der Gruppe mit ⁶⁰Kobalt bestrahlten Patienten bezüglich der Risikofaktoren zum Behandlungszeitpunkt nur vermindern und nicht komplett ausschließen. Einen statistisch signifikanten Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit beider Gruppen

konnte aber auch hier nicht festgestellt werden. Valide Ergebnisse erwartet Augsburger erst durch die Collaborative Melanoma Study [12, 67].

Schachat [55] vermutet sogar, daß durch das langsame Wachstum der Melanome alle tumorabhängigen Todesfälle, die innerhalb der ersten 3 – 4 Jahre auftreten, durch präexistierende Mikrometastasen verursacht sind. Die Art der Behandlung habe also seiner Meinung nach keinen Einfluß auf die Metastasenhäufigkeit in diesem Zeitraum.

Seddon et al. [59] zählten bei 556 Patienten nach einer Protonenbestrahlung 91 (16 %) tumorabhängige Todesfälle. Die Nachbeobachtungszeit lag im Mittel bei 5,6 Jahren.

4.8.3 Lebensalter zur Todeszeit

Das Lebensalter unserer 11 an Metastasen verstorbenen Patienten war im Mittel zum Zeitpunkt der Diagnose des Melanoms 64 Jahre und zum Zeitpunkt ihres Todes im Mittel 67,3 Jahre. Die 10 Patienten, die an anderen Todesursachen verstarben, waren zum Zeitpunkt der Diagnose im Mittel 68 Jahre alt und zum Todeszeitpunkt im Mittel 72 Jahre alt. Beide Patientengruppen waren im Mittel älter zum Zeitpunkt der Diagnose des Melanoms mit 59 Jahren als der Gesamtdurchschnitt aller 80 Patienten.

Gragoudas et al. [23] führten eine Studie mit 145 Metastasenfällen nach Protonenbestrahlung durch und fanden ein medianes Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes von 65 Jahren. Die Patienten, die zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose jünger als 55 Jahre alt waren, hatten von diesem Zeitpunkt bis zu ihrem Tode im Mittel eine doppelt so lange restliche Lebenserwartung als die Patienten die älter als 55 Jahre waren. Der Median des Zeitraums von Metastasendiagnose bis Todeszeitpunkt lag bei 3,7 Monaten (2 Tage bis 3,2 Jahre). Nur 17 der 145 (12 %) Patienten lebten ein Jahr nach der Metastasendiagnose noch.

In unserem Patientengut verstarben alle 11 Patienten innerhalb von 5 Monaten nachdem die Metastasierung festgestellt war. Bei 6 dieser 11 (55 %) Patienten konnten wir den Zeitpunkt der Metastasendiagnose nicht mehr nachvollziehen, wir rechneten hier den Zeitraum von der letzten Augenuntersuchung bis zum Todeszeitpunkt. Bei den restlichen 5 (45 %) Patienten fanden sich Hinweise auf die Metastasierung in den Krankenakten. Eine Patientin lebte zum Zeitpunkt unserer letzten Erhebung schon 13 Monate mit Metastasen und der Patient mit bilateralem Melanom und Metastase in der Concha nasalis verstarb tumorunabhängig mit 70 Jahren, 8 Jahre nach der Diagnose der Metastase.

4.8.4 Todesfälle bei Patienten nach Enukleation

Von unseren 12 enukleierten Patienten verstarben 3 (25 %) Patienten. Einer der 12 (8 %) Patienten verstarb gesichert tumorabhängig.

Im Vergleich dazu beschreibt Lommatzsch [41] einen Prozentsatz von insgesamt 31% Todesfällen bei 64 sekundär enukleierten Patienten. 11 von 64 seiner Patienten (17%) verstarben tumorabhängig, 9 davon tumorunabhängig (14 %). Die Todesrate in der gesamten Gruppe von 309 Patienten betrug 70 (23 %) Personen. Davon waren 40 (13%) Personen tumorabhängig und 27 (9 %) aller Personen tumorunabhängig verstorben. Von 8 (3 %) Personen konnte er die Todesursache nicht ermitteln.

Die Ergebnisse scheinen jedoch von der Patientenselektion abzuhängen. Lommatzsch et al. [40] fanden beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die einer sekundären Enukleation unterzogen wurden, keinen Unterschied zu der Gruppe, deren Melanomaugen erhalten werden konnte. Die Autoren untersuchten in dieser Arbeit 140 mit Ruthenium behandelte Patienten.

Shields et al. [62] zählen in ihrem Patientengut von 1.019 Individuen, die mittels unterschiedlicher Applikatoren behandelt wurden, nach einer mittleren Nachbeob-

achtungszeit von 42 Monaten (11 – 115 Monate) bei 59 Enukleationen eine Todesrate von 10 (17 %) Patienten. Davon verstarben 7 (12 %) Patienten tumorabhängig. Zum Zeitpunkt der Erhebung lebten noch 3 (5 %) Patienten mit Melanometastasen.

In unserem Patientengut wurden vor allem große Tumoren enukleiert. 9 der 12 enukleierten Augen gehörten zu den hohen Tumoren. Die Indikationen zur Enukleation waren Rezidiv, Sekundärglaukom, mangelnde Regression, histologisch nicht verifizierter Skleradurchbruch und Therapieversager. Diese Tumoren hatten teilweise mehrere Risikofaktoren. Ob die Enukleation selbst noch einen zusätzlichen Risikofaktor zur Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt, läßt sich nicht trennen.

4.9 Neovaskularisationsglaukome

Ein Glaukom trat bei 9 von 80 (11 %) Augen in unserem Krankengut auf. Als Begleitumstände beobachteten wir:

- Bei 6 Augen ereignete sich die Druckerhöhung zeitgleich mit dem schnellen Wachstum des jeweiligen Tumors. Es handelte sich hierbei um 4 Rezidive und 2 sogenannte „Therapieversager“. Bei 2 dieser Augen wurden wegen mehrfachen Rezidiven 2 bzw. 3 Strahlenbehandlungen durchgeführt.
- Bei 3 Augen lag die Ursache für das Glaukom in einem Tumorbefall der Iris mit nachfolgender Rubeosis iridis, in einer Glaskörperblutung und in einem Venenastverschluß. Zwei dieser Augen hatten niedrige Tumoren.
- 7 der 9 Augen gehörten zur Gruppe der hohen Tumoren. Die mittlere Tumorrhöhe dieser Augen lag bei 8,7 mm.
- 7 Augen wurden enukleiert. Ein Patient verstarb tumorabhängig vor der weiteren Therapie. Eine Patientin mit Metastasen verweigerte die weitere Behandlung.

Die Glaukomdiagnose fand in einem Zeitraum von 2 bis 56 Monaten nach der Strahlenbehandlung statt. Der mittlere Zeitraum lag bei 21,7 Monaten.

Kim et al. [37] zählten bei 169 mit Helium-Ionen bestrahlten Augen 22 (13 %) Neovaskularisationsglaukome. Der mittlere Zeitraum zwischen Bestrahlung und Auftreten des Neovaskularisationsglaukoms betrug 14,1 Monate (7 – 31 Monate). Die Tumorphöhe und die Höhe der Bestrahlungsdosis korrelierten unabhängig voneinander mit der Häufigkeit eines Neovaskularisationsglaukoms. Keinen Zusammenhang fanden die Autoren mit der bestrahlten Netzhautfläche, mit der Lokalisation des Tumors, mit subretinaler Flüssigkeit und der Entstehung des Neovaskularisationsglaukoms.

In unserem Patientengut wurde nicht in jedem Fall die genaue Form des entstandenen Glaukoms beschrieben. Es läßt sich aber eine ähnliche Tendenz wie bei den mit Heliumionen bestrahlten Patienten in der Arbeit von Kim et al. [37] erkennen. Eine Rubeosis iridis trat gehäuft bei hohen oder mehrfach bestrahlten Augen auf. Wahrscheinlich spielt die strahlenbedingte Netzhautischämie eine Rolle für das Entstehen des Neovaskularisationsglaukoms. Inwieweit die Aktivität des Tumors einen Einfluß auf die Neovaskularisation hatte ist unklar.

4.10 Tumorlokalisation

4.10.1 Posteriore Tumoren

Die posterioren Tumoren stellten mit 50 von 80 Augen (63 %) den größten Anteil in unserem Patientengut. Beim Vergleich der Tumoren nach der Lokalisation fällt mit 12 von 50 (24 %) Augen die erhöhte prozentuale Rate an Rezidiven auf.

Auch Vrabcic et al. [69] und Karlson et al. [33] stellen nach Applikatorbehandlung eine signifikante Korrelation zwischen posteriorer Lokalisation und Rezidiven fest.

Gragoudas et al. [24] stellen im Gegensatz zur Protonenbestrahlung keinen Zusammenhang zwischen Rezidivrate und Nähe zum Nervus opticus fest. Sie machen die Schwierigkeit, Applikatoren in der Nähe des Nervus opticus zu platzieren, für die Unterschiede verantwortlich (siehe auch Kapitel 4.5.2.2: Lokalisation der rezidivbildenden Tumoren, Seite 74).

4.10.2 Äquatoriale Tumoren

Die äquatorialen Tumoren stellten mit 17 von 80 Tumoren immerhin 21 % unseres Kollektivs dar. Als einziger Unterschied zu den posterioren Tumoren bestand mit einem von 17 Tumoren (6 %) eine deutlich geringere Rezidivrate.

4.10.3 Anteriore Tumoren

Die anterioren Tumoren stellten mit 13 von 80 Tumoren (16 %) die kleinste Fraktion dar. Vermutlich wurden Augen mit Tumoren im vorderen Augensegment häufiger enukleiert, da sie durch späteres Auftreten von Beschwerden länger unentdeckt blieben und dann durch ihre Größe die Möglichkeiten einer Applikatorbehandlung überschritten. Hinzu kommt die erschwerte Tumorkontrolle durch die eingeschränkte optische Kontrolle. Tatsächlich lag der Median der Ausgangstumorhöhe bei 7,0 mm in dieser Gruppe. Somit gehörten 7 von 13 (54 %) anteriore Tumoren zu den hohen Tumoren, im Gegensatz zu den beiden anderen Lokalisationen, die einen Anteil von etwa 30 % hohe Tumoren aufwiesen.

Komplikationen, die eine sekundäre Enukleation erforderlich machten, traten mindestens doppelt so häufig auf, wie bei den anderen Lokalisationen.

Die Metastasenhäufigkeit war mit 4 von 13 (31 %) Patienten ebenfalls deutlich gegenüber den anderen Gruppen erhöht. Wobei lediglich ein Patient einen komplikationsträchtigen hohen Tumor hatte. Die Tumoren der drei übrigen Metastasen-

patienten gehörten zu den niedrigen Tumoren, die einen unauffälligen Regressionsverlauf zeigten. Einer dieser Patienten hatte eine Beteiligung des Ziliarkörpers.

Mc Lean et al. [44] konnten einen Zusammenhang zwischen Ziliarkörperbeteiligung und tumorabhängiger Sterberate nachweisen (siehe auch Kapitel 4.6.6 Tumorlokalisation und Metastasen, Seite 83).

4.11 Funktionelle Ergebnisse

4.11.1 Sehschärfe

Insgesamt ist die Sehschärfenentwicklung nach der Behandlung von Aderhautmelanomen mit ^{106}Ru -Applikatoren schlecht.

Die Sehschärfenentwicklung verlief in unserem Krankengut als Funktion der Zeit. Bei kleinen Tumoren war die Abnahme langsamer als bei großen Tumoren, bei anterioren Tumoren später als bei posterioren Tumoren. Unsere 4 Augen, die nach 5 Jahren noch eine Sehschärfe besser als 0,4 aufwiesen, hatten niedrige Tumoren und mit einer Ausnahme keine posteriore Lokalisation. Die Ergebnisse der hohen Tumoren bezüglich der Sehschärfe sind schlecht, da nach 5 Jahren kein Auge eine bessere Sehschärfe als 0,2 aufweist.

2 Jahre nach Therapiebeginn bestand bei den verfügbaren Augen:

- 5 von 63 (8 %) Augen eine Sehschärfe besser als 0,5
- 28 von 63 (44 %) Augen bestand eine Sehschärfe zwischen 0,5 und 0,1
- 30 von 63 (48 %) Augen betrug die Sehschärfe weniger als 0,1.

5 Jahre nach Therapiebeginn bestand bei den verfügbaren Augen:

- 1 von 31 (3 %) Augen eine Sehschärfe besser als 0,5
- 8 von 31 (26 %) Augen bestand eine Sehschärfe zwischen 0,5 und 0,1
- 22 von 31 (68 %) Augen betrug die Sehschärfe weniger als 0,1.

Vergleiche mit anderen Autoren sind schwierig, da in vielen Publikationen die Ergebnisse zur Sehschärfe nicht erwähnt werden.

Lommatzsch et al. [42] berichten von 93 juxtapapillären Tumoren, die mit COB-Applikatoren behandelt wurden. Die mittlere Tumorstärke lag bei 4,3 mm mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten. Nach 5 Jahren hatten noch 38 % der verbliebenen Augen eine Sehschärfe von mehr als 0,5. Nach 10 Jahren wiesen noch 26 % der Augen eine Sehschärfe von mehr als 0,5 auf.

Der Vergleich mit den Ergebnissen einer weiteren Arbeit von Lommatzsch [41] wird durch die kleinere Zahl der T1-Tumoren in unserem Kollektiv erschwert. In unserem Kollektiv befanden sich 13 % T1-Tumoren gegenüber 71 % in der Leipziger Gruppe.

Von den 216 von Lommatzsch [41] erfolgreich behandelten Augen hatten bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,7 Jahren:

- 49 von 216 (23 %) Augen eine Sehschärfe besser als 0,5,
- 50 von 216 (23 %) Augen eine Sehschärfe zwischen 0,2 und 0,5,
- 117 von 216 (54 %) Augen eine Sehschärfe von weniger als 0,2.

Nach der Definition von Lommatzsch [41] wurden von uns 52 Augen erfolgreich behandelt. Die darin enthaltenen, erfolgreich behandelten 34 niedrigen Tumoren lassen sich am besten mit den Augen der Lommatzsch-Gruppe vergleichen. Es wurden jeweils die zuletzt verfügbaren Werte, jedoch mindestens nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit verwendet. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren hatten:

- 4 von 34 (12 %) Augen eine Sehschärfe besser oder gleich 0,5,
- 6 von 34 (18 %) Augen eine Sehschärfe zwischen 0,2 und 0,5,
- 24 von 34 (71 %) Augen eine Sehschärfe von weniger als 0,2 auf.

Diese Art des Vergleichs erzeugt eine Verzerrung der Ergebnisse zu besseren Werten, da Augen mit kürzerer Nachbeobachtungszeit mit Augen mit längerer Nach-

beobachtungszeit vermischt werden. Trotzdem scheinen die Ergebnisse von Lommatzsch [41] deutlich besser zu sein, vor allem unter dem Aspekt der längeren Nachbeobachtungszeit. Dies kann Folge einer Selektion des Patientengutes sein. z.B. durch vermehrte Aufnahme von Patienten mit Tumoren, die eine größere Entfernung von der Makula haben.

Lommatzsch et al. [40] bewerten im Jahr 2000 in ihrer Nachuntersuchung von 140 Patienten, mit einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 18,6 Jahren die Situation der Sehschärfenentwicklung deutlich schlechter als 1986. 95 Augen (67 %) hatten eine Sehschärfe unter 0,1 und 48 Augen (34 %) keine Lichtperzeption. Dazu zählten auch die enukleierten Patienten.

Seddon et al. [60] untersuchten 440 Augen mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 573 Tagen (1,57 Jahre). Seddon et al. [60] nehmen sowohl auf die Sehschärfenentwicklung als multifaktorielles Geschehen als auch auf den zeitlichen Ablauf Rücksicht. Unsere Zahlen können am besten mit dieser Arbeit verglichen werden. Da die Protonenbestrahlung die nicht vom Tumor betroffenen Netzhautareale besonders schonen soll, erscheint der Vergleich mit unseren Werten vorteilhaft (siehe Graphik 19 und Graphik 20). Augen, die einen Ausgangsvisus von weniger oder gleich 0,1 aufwiesen, wurden von Seddon et al. [60] ausgeschlossen. Prognostische Faktoren für die Abfall der Sehschärfe auf weniger als 0,1 war eine Sehschärfe von weniger als 0,5 vor der Behandlung, eine Ausgangshöhe des Tumors größer als 5,0 mm, eine Distanz zur Papille und/oder Fovea weniger als 2 Papillendurchmesser und eine Makulaabhebung zum Zeitpunkt der Strahlenbehandlung. In der Gruppe, die die ersten 3 Faktoren erfüllte, wiesen innerhalb von 4 Jahren weniger als 10 % der verbliebenen Augen eine Sehschärfe von besser als 0,1 auf. Der wichtigste prognostische Faktor war, statistisch gesehen, die Tumorthöhe.

Die Arbeit von Seddon et al. [60] verdeutlicht, wie auch unsere Ergebnisse, daß zumindest in den ersten Jahren mit einer kontinuierlichen Verschlechterung des

Sehvermögens gerechnet werden muß. Nach der Einteilung unserer 80 Augen in die gleichen prognostischen Gruppen wie Seddon et al. [60] ergibt sich ein ähnliches Bild, wie in Graphik 19 und Graphik 20 vergleichend dargestellt. Zur Gruppe der „guten Ergebnisse“ (Sehschärfe besser oder gleich 0,5, Tumorphöhe geringer als 5,0 mm, Distanz zur Papille größer als 2 Papillendurchmesser) gehörten 17 von 80 (21 %) unserer Augen. Zur Gruppe der „mäßigen Ergebnisse“ (ein Faktor ist schlechter als in der Gruppe der „guten Ergebnisse“) gehörten 25 von 80 (31 %) unserer Augen und zur Gruppe der „schlechten Ergebnisse“ (mindestens zwei Faktoren sind schlechter als bei der Gruppe der „guten Ergebnisse“) gehörten 31 von 80 (39 %) Augen. 7 von 80 (9 %) unserer Augen mußten ausgeschlossen werden, da die Ausgangssehstärke bereits unter 0,1 lag.

Graphik 19: Abb. 2 aus Seddon et al. (Protonenbestrahlung)

Graphik 20: Unsere Daten im Vergleich (Rutheniumbestrahlung)

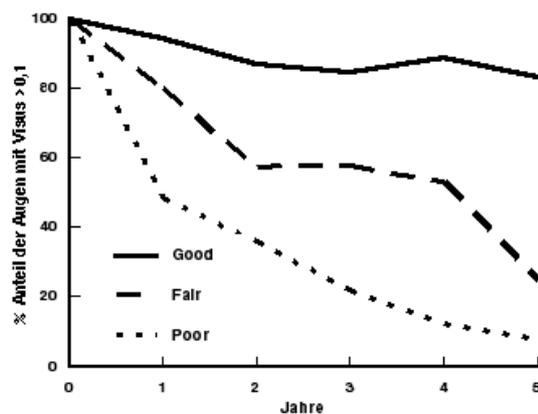
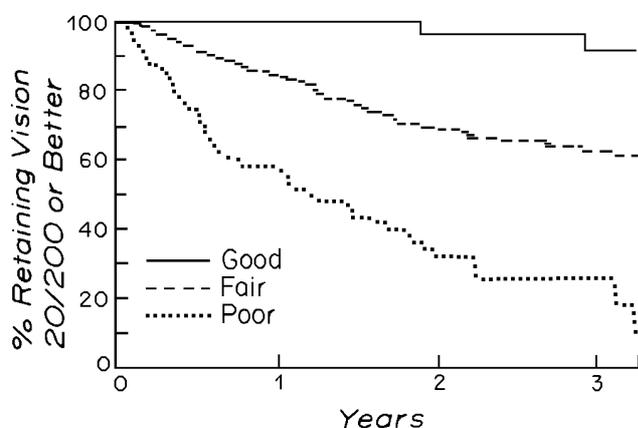


Fig 2. Cumulative probability of visual loss according to risk group. (Good: height ≤ 5 mm, distance > 2 DD from both the optic disc and fovea, and pre-treatment vision better than or equal to 20/40; Fair: one unfavorable variable: height > 5 mm *or* distance from the optic disc and/or fovea ≤ 2 DD regardless of visual acuity; Poor: height > 5 mm *and* distance from the optic disc and/or fovea ≤ 2 DD, regardless of visual acuity).

Die Ergebnisse von Foerster et al. [18] sind nicht mit unseren Ergebnissen vergleichbar, da nur die letzte gemessene Sehschärfe aller behandelten Patienten angegeben wurde. Stichtag war 13 Monate nach der letzten Strahlenbehandlung.

Guthoff et al. [28] behaupten, daß die Strahlenbehandlung keinen Einfluß auf die Sehschärfenentwicklung hat, wenn der Tumorrand weiter als 3 Papillendurchmesser von der Fovea centralis und weiter als 2 Papillendurchmesser vom Nervus opticus entfernt liegt. Die Menge der eingestrahlten Energie und die Größe des Tumors hätten nach seiner Erfahrung dann keine wesentliche Bedeutung für den Erhalt der zentralen Sehschärfe. Diese Aussage steht im Gegensatz zu unseren Erfahrungen. Bei 131 Augen mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 18 Monaten und dem Ausschluß von enukleierten Augen und verstorbenen Patienten erreicht er ein Sehschärfenergebnis von besser als 0,5 bei 36 % der Augen, besser als 0,2 bei 42 % der Augen, gleich 0,1 bei 12 % der Augen und geringer als 0,1 bei 10 % der Augen. Er berichtet nicht über den zeitlichen Verlauf und über den Zeitpunkt der Messung der Sehschärfe.

4.11.2 Optikusatrophie

In unserem Patientengut wurden Störungen der Integrität des Nervus opticus lediglich als „Optikusatrophie“ ophthalmoskopisch diagnostiziert. Bei 34 von 80 (43 %) Augen wurde diese Diagnose gestellt.

Kellner et al. [34] haben bei 39 Augen präoperativ die Funktion des Nervus opticus mittels VECP gemessen und diese Untersuchung nach der Strahlenbehandlung wiederholt. In der Gruppe der Augen mit peripheren Melanomen ließ sich nach der Strahlentherapie ein normales VECP ableiten. In der Gruppe der posterioren Tumoren bestand bei 50 % der Augen nach der Strahlentherapie ein pathologisches VECP. Er teilt seine Augen so ein, daß die posterioren Tumoren den großen temporalen Bogen der retinalen Gefäße nach zentral nicht überschritten haben durften. Die Augen mit pathologischem VECP entwickelten im Laufe der

Zeit alle eine schlechte Sehschärfe. Kellner et al. [34] weisen darauf hin, daß bei einigen Augen der funktionell nachgewiesene Schaden keine oder noch keine ophthalmoskopisch sichtbaren Befunde verursachten. Das bedeutet, daß nicht alle Störungen des Optikus ophthalmoskopisch diagnostiziert werden können. Weder bei Kellner et al. [34] noch bei Lommatzsch et al. [42] wird berichtet, ob eine Relation zwischen der Strahlendosis des Nervus opticus und dem Ausmaß der Schädigung besteht.

In unserem Patientengut besteht erwartungsgemäß ein deutliches Übergewicht der posterioren Tumoren bei der Häufigkeit von Optikusatrophien. 28 der 50 (56 %) Augen mit posterioren Tumoren, 5 der 17 (29 %) Augen mit äquatorialen Tumoren und eines der 13 (8 %) Augen mit anterioren Tumoren erlitten eine Optikusatrophie.

In unserem Patientengut ereigneten sich vermehrt Optikusatrophien bei den Augen, deren Tumor so papillennah lag, daß Applikatoren mit Optikusaussparung verwendet werden mußten. Unterschiede in der Restfunktion ließen sich jedoch nicht feststellen. Hier schien weniger das Applikator-design als der Durchmesser des Applikators eine Rolle zu spielen.

5 Tabellen und Graphiken

5.1 Tabellen

	Seite
Tabelle 1: Eigenes Patientengut.....	5
Tabelle 2: Verwendete ¹⁰⁶ Ruthenium-Applikatoren und deren Durchmesser..	14
Tabelle 3: Regressionsverhalten der rezidivfreien hohen Aderhautmelanome.....	23
Tabelle 4: Regressionsverhalten der rezidivfreien niedrigen Aderhautmelanome.....	24
Tabelle 5: Einteilung der Rezidive	27
Tabelle 6: Therapie bei Rezidiv und bei Verdacht auf Rezidiv	32
Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich der Tumorlokalisation.....	53
Tabelle 8: Sehschärfenentwicklung der Augen mit Ausgangssehschärfe besser als 0,5.....	55
Tabelle 9: Sehschärfenentwicklung der Augen mit Ausgangssehschärfe 0,5 – 0,1	56
Tabelle 10: Sehschärfenentwicklung der Augen mit Ausgangssehschärfe geringer als 0,1.....	57
Tabelle 11: Sehschärfenentwicklung der Augen mit posterioren Tumoren.....	58
Tabelle 12: Sehschärfenentwicklung der Augen mit äquatorialen Tumoren.....	58
Tabelle 13: Sehschärfenentwicklung der Augen mit anterioren Tumoren.....	59
Tabelle 14: Sehschärfenentwicklung der Tumoren mit mehr als 6,5 mm Höhe.	59
Tabelle 15: Sehschärfenentwicklung der Tumoren mit weniger als oder gleich 6,5 mm Höhe.....	60

5.2 Graphiken

	Seite
Graphik 17: Nachbeobachtungszeit nach Strahlenbehandlung	7
Graphik 2: Patientenalter zum Zeitpunkt der Tumordiagnose	9
Graphik 3: Tumorchöhe zum Zeitpunkt der Strahlenbehandlung	12
Graphik 4: Regression aller Tumoren im zeitlichen Verlauf	21
Graphik 5: Regression der rezidivfreien hohen Tumoren im zeitlichen Verlauf.....	23
Graphik 6: Regression der rezidivfreien niedrigen Tumoren im zeitlichen Verlauf.....	25
Graphik 7: Zeitliches Auftreten von Rezidiven nach Strahlenbehandlung	28
Graphik 8: Verteilung der Rezidive in Abhängigkeit von der Tumorchöhe	29
Graphik 9: Zeitliches Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit von der Tumorchöhe	30
Graphik 10: Auftreten von Metastasenfällen in Abhängigkeit von der Tumorchöhe	33
Graphik 11: Anzahl der Eukleationen bei hohen und niedrigen Tumoren	36
Graphik 12: Eukleationen in Abhängigkeit von der Tumorchöhe	41
Graphik 13: Alle Todesfälle nach Strahlenbehandlung im zeitlichen Verlauf	43
Graphik 14: Latenz der tumorabhängig Verstorbenen vom Ende der Strahlenbehandlung bis zum Tod	44
Graphik 15: Tumorabhängige Todesfälle in Abhängigkeit von der Tumorchöhe	46
Graphik 16: Sehschärfenentwicklung der Augen mit Ausgangsschärfe besser als 0,5	55
Graphik 17: Abb. 28.2 aus Brosius et al. [7]	56
Graphik 18: Sehschärfenentwicklung der Augen mit Ausgangsschärfe 0,5 – 0,1	57

Graphik 19: Abb. 2 aus Seddon et al. [59] (Protonenbestrahlung)	99
Graphik 20: Unsere Daten im Vergleich (Ruthenium	99

6 Zusammenfassung

Aus den Krankenakten der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden 80 Patienten mit Melanomen der Aderhaut bezüglich des Wohnortes ausgesucht. Sie wurden zwischen April 1984 und September 1993 mit ^{106}Ru -Applikatoren behandelt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 4,8 Jahre. Die Ausgangshöhe der Tumoren lag zwischen 1,7 mm und 12,6 mm. Das Mittel lag bei 5,8 mm Höhe.

Eine erfolgreiche Behandlung des Tumors bedeutet innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes kein Rezidiv, keine Metastasen und keine Enukleation. Dies konnte bei 45 von 80 (56 %) Augen erreicht werden.

Ein Rezidiv trat bei 15 von 80 Patienten (19 %) auf.

Metastasen traten bei 13 von 80 Patienten (16 %) auf.

Eine Enukleation fand bei 12 von 80 Patienten (15 %) statt.

In diesen Gruppen sind Patienten mehrfach enthalten.

Es wurde ein Vergleich der hohen mit den niedrigen Tumoren vorgenommen. Die Grenze zwischen niedrigen und hohen Tumoren wurde bei 6,5 mm festgelegt. Wir fanden einen Zusammenhang zwischen der Ausgangshöhe und der Höhe des Resttumors sowohl bei hohen als auch bei niedrigen Tumoren.

Bezüglich des Auftretens von Rezidiven hatten die 52 niedrigen Tumoren im Gegensatz zu den 28 hohen Tumoren eine signifikant niedrigere Rezidivrate. Rezidive sahen wir bei 6 von 52 (12 %) Patienten mit niedrigen Tumoren, gegenüber 9 von 28 (32 %) Patienten mit hohen Tumoren. Die Zahl der Enukleationen bei den niedrigen Tumoren war ebenfalls günstiger. Hier mußten nur 3 von 52 (6 %) Augen enukleiert werden gegenüber 9 von 28 (32 %) Augen bei den hohen Tumoren.

Die Metastasenhäufigkeit war in der Gruppe der hohen und der niedrigen Tumoren vergleichbar. Es ereigneten sich 9 Metastasenfälle bei 52 niedrigen Tumoren (17 %) und 4 Metastasenfälle bei 28 hohen Tumoren (14 %).

Eine Häufung von Metastasenfällen bei Rezidivfällen ist nachweisbar. Es ereigneten sich 4 tumorabhängige Todesfälle bei 15 Rezidivfällen (27 %) und 7 tumorabhängige Todesfälle bei 65 rezidivfreien Verläufen (11%).

Aus unseren Daten läßt sich folgern, daß niedrige und hohe Tumoren zwar Metastasen in gleicher Häufigkeit entwickeln. Niedrige Tumoren entwickeln aber seltener Rezidive als hohe Tumoren (12 % versus 32 %). Das Auftreten eines Rezidivs wiederum läßt die Metastasenhäufigkeit ansteigen. Die Folgerung ist, daß die Therapie möglichst so ausgerichtet werden sollte, daß sich kein Rezidiv ereignet.

Die anteriore Lokalisation eines Tumors scheint ein weiteres Metastasenrisiko darzustellen. Dies entweder durch eine zusätzliche Ziliarkörperbeteiligung und/oder weil die anterioren Tumoren bei der Diagnosestellung meist schon größer sind als Tumoren mit anderer Lokalisation, was aber im vorliegenden Patientengut nur in einem Fall zutraf.

Die Sehschärfenentwicklung muß insgesamt als unbefriedigend bezeichnet werden. Lediglich 9 aller 31 (29 %) verfügbaren Augen wiesen nach 5 Jahren noch eine Sehschärfe besser oder gleich 0,1 auf.

Bei den niedrigen Tumoren war die Sehschärfenentwicklung günstiger. Nach 5 Jahren wiesen 7 von 22 (32 %) Augen mit niedrigen Tumoren noch eine Sehschärfe besser oder gleich 0,1 auf, gegenüber nur 2 von 9 (22 %) Augen mit hohen Tumoren.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Augsburger, J.J.; Corrêa, Z.M.; Freire, J.; Brady, L.W. (1998)
Long-term survival in choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy
Ophthalmology 105:1670–1678
- 2 Augsburger, J.J.; Gamel, J.W.; Lauritzen, K.; Brady, L.W. (1990)
Cobalt-60 plaque radiotherapy vs enucleation for posterior uveal melanoma
Am J Ophthalmol 109:585–592
- 3 Augsburger, J.J.; Gamel, J.W.; Sardi, V.F.; Greenberg, R.A.; Shields, J.A.; Brady, L.W. (1986)
Enucleation vs cobalt plaque radiotherapy for malignant melanomas of the choroid and ciliary body
Arch Ophthalmol 104:655–661
- 4 Bacin, F.; Albuissou, E.; Rozan, R.; Donnarieix, D.; Verrelle, P.; Dalens, H. (1991)
Résultats carcinologiques et fonctionnels de 57 mélanomes malins de l'uvée traités par curiethérapie
J Fr Ophtalmol 14:383–396
- 5 Bercher, L.; Zografos, L.; Egger, E.; Chamot, L.; Uffer, S.; Gailloud, C.; Ducrey, N. (1992)
Le traitement des mélanomes extériorisés de la choroïde par faisceau de protons accélérés
Klin Monatsbl Augenheilkd 200:440–443

- 6 Bornfeld, N. (1992)
Diagnose und Therapie maligner Melanome der Uvea (Aderhaut und Ziliarkörper)
Ophthalmologie 89:W61–W78
- 7 Brosius, G; Brosius F. (1995)
SPSS Base System und Professional Statistics
International Thomson Publishing
- 8 Callender, G.R. (1931)
Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases
Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 36:131–142
- 9 Char, D.H.; Crawford, J.B.; Kaleta-Michaels, S.; Howes jr., E.L.; Lovato, A.A.; Quivey, J.M. (1989)
Analysis of radiation failure after uveal melanoma brachytherapy
Am J Ophthalmol 108:712–716
- 10 Char, D.H.; Quivey, J.M.; Castro, J.R.; Kroll, S.; Phillips, T. (1993)
Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial
Ophthalmology 100:1547–1554
- 11 Damato, B. E.; Groenewald, C.; Mac Gilliard, J.; Wong, D. (1998)
Endoresection of choroidal melanoma
Br J Ophthalmol 82:213–218
- 12 Earle, J.D.; Kline, R.W.; Robertson, D.M. (1987)
Selection of 125J for the collaborative ocular melanoma study
Arch Ophthalmol 105:763–764

- 13 Eckhardt, A. (1994)
Maligne Melanome der Aderhaut unter besonderer Berücksichtigung der
Vaskularisation
Dissertation
Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 14 Eckhardt, K. (1994)
Prognose maligner Melanome der Uvea in Abhängigkeit von dem histologi-
schen Zelltyp
Dissertation
Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 15 Egan, K.M.; Ryan, L.M.; Gragoudas, E.S. (1998)
Survival Implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroï-
dal melanoma. An example of regression on time-dependent covariates
Arch Ophthalmol 116:366–370
- 16 Einhorn, L.H.; Burgess, M.A.; Gottlieb, J.A. (1999)
Metastatic patterns of choroidal melanoma
Cancer 34:1001–1004
- 17 Finger, P.T. (1997)
Radiation therapy for choroidal melanoma
Surv Ophthalmol 42:215–232
- 18 Foerster, M.H.; Bornfeld, N.; Wessing, A.; Schulz, U.; Schmitt, G.; Meyer-
Schwickerath, G.R.E. (1984)
Die Behandlung von malignen Melanomen der Uvea mit 106-Ruthenium-
Applikatoren. Bericht über die ersten hundert Essener Fälle
Klin Monatsbl Augenheilkd 185:490–494

- 19 Font, R.L.; Spanling, A.G.; Zimmerman, L.E. (1968)
Diffuse malignant melanomas of the uveal tract
Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 72:877–895
- 20 Foulds, W.S. (1983)
Experience of local excision of uveal melanomas
in: Intraocular tumors
Ed.: Lommatzsch, P. K., Blodi, F. C., Springer 412–415
- 21 Foulds, W.S.; Damato, B. E. (1989)
Surgical resection of choroidal melanomas
in: Retina, Bd. 1
Ed.: Ryan S.J., C.V. Mosby, St. Louis 713–727
- 22 Glynn, R.J.; Seddon, J.M.; Gragoudas, E.S.; Egan, K.M.; Hart, L.J. (1989)
Evaluation of tumor regression and other prognostic factors for early and late
metastasis after proton irradiation of uveal melanoma
Ophthalmology 96:1566–1573
- 23 Gragoudas, E.S.; Egan, K.M.; Seddon, J.M.; Glynn, R.J.; Walsh, S.M.; Finn,
S.M.; Munzenrider, J.E.; Spar, M.D. (1991)
Survival of patients with metastases from uveal melanoma
Ophthalmology 98:383–390
- 24 Gragoudas, E.S.; Egan, K.M.; Seddon, J.M.; Walsh, S.M.; Munzenrider, J.E.
(1992)
Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation
Ophthalmology 99:760–766

- 25 Gragoudas, E.S.; Seddon, J.M.; Egan, K.; Glynn, R.; Munzenrieder, J.; Austin-Seymour, M.; Goitein, M.; Verhey, L.; Urie, M.; Köhler, A. (1987)
Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas
Ophthalmology 94:349–353
- 26 Grange, J.D.; Gerard, J.P.; Ragab, M.; Quintero, P.; Delaroche, G.; Jean-Louis, B.; Sentenac, I.; Fontaniere, B.; Bievez, B. (1989)
Bilan de 100 melanomes de la choroïde et du corps ciliaire traités par applicateur de ruthenium (Ru 106 Rh 106)
Bull Mém Soc Fr Ophtalmol 5:679–682
- 27 Guthoff, R.; Haase, J.; von Domarus, D.; Draeger, J.; Lauritzen, K. (1990)
Das Regressionsverhalten des Aderhautmelanoms nach Strahlentherapie – ein neuer prognostischer Parameter?
Klin Monatsbl Augenheilkd 196:6–10
- 28 Guthoff, R.; von Domarus, D.; Steinhorst, U.H.; Hallermann, D. (1986)
10 Jahre Erfahrung mit der Ruthenium-106/Rhodium-106-Behandlung des malignen Melanoms der Aderhaut – Bericht über 264 bestrahlte Tumoren
Klin Monatsbl Augenheilkd 188:576–583
- 29 Harbour, J.W.; Char, D.H.; Kroll, S.M.; Quivey, J.M.; Castro, J.R. (1997)
Metastatic risk for distinct patterns of postirradiation local recurrence of posterior uveal melanoma
Ophthalmology 104:1785–1793
- 30 Harmer, M.H.; Oosterhuis, J.A. (1985)
TNM classification of ophthalmic tumors
UICC

- 31 Hogan, M.J.; Zimmerman, L.E. (1992)
Ophthalmic pathology: An atlas and textbook
Saunders
- 32 Jensen, O.A. (1963)
Malignant melanomas of the eye in Denmark 1943 – 1952: a clinical, histopathological and prognostic study
Acta Ophthalmologica 75:17–78
- 33 Karlsson, U.L.; Augsburger, J.J.; Shields, J.A.; Markoe, A.M.; Brady, L.W.; Woodleigh, R. (1989)
Recurrence of posterior uveal melanoma after ^{60}Co episcleral plaque therapy
Ophthalmology 96:382–388
- 34 Kellner, U.; Bornfeld, N.; Foerster, M.H. (1993)
Radiation-induced optic neuropathy following brachytherapy of uveal melanomas
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 231:267–270
- 35 Kertes P.J.; Johnson, J.C.; Peyman, G.A. (1998),
Internal resection of posterior uveal melanomas
Br J Ophthalmol 82:1147–1153
- 36 Kiehl, H.; Kirsch, I.; Lommatzsch, P.K. (1984)
Das Überleben nach Behandlung des malignen Melanoms der Aderhaut: Vergleich von konservativer Therapie ($^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ Applikator) und Enukleation ohne und mit postoperativer Orbitabestrahlung, 1960 bis 1979
Klin Monatsbl Augenheilkd 184:2–14

- 37 Kim, M.K.; Char, D.H.; Castro, J.R.; Saunders, W.M.; Chen, G.T.Y.; Stone, R.D. (1986)
Neovascular glaucoma after helium ion irradiation for uveal melanoma
Ophthalmology 93:189–193
- 38 Kindy-Degnan, N.A.; Char, D.H.; Castro, J.R.; Kroll, S.M.; Stone, R.D.; Quivey, J.M.; Phillips, T.L.; Irvine, A.R. (1989)
Effect of various doses of radiation for uveal melanoma on regression, visual acuity, complications, and survival
Am J Ophthalmol 107:114–120
- 39 Kissinger, A.; Bornfeld, N.; Foerster, M.H.; Gerke, E.; Wessing, A.; Meyer-Schwickerath, G.R.E. (1986)
Echographische Beurteilung maligner Melanome der Uvea nach Ruthenium-Therapie
Fortschr Ophthalmol 83:721–725
- 40 Lommatzsch, K.L.; Werschnik, C.; Schuster, E. (2000),
Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 238:129–137
- 41 Lommatzsch, P.K. (1986)
Results after β -irradiation ($^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$) of choroidal melanomas: 20 years' experience
Br J Ophthalmol 70:844–851
- 42 Lommatzsch, P.K.; Alberti, W.; Lommatzsch, R.; Rohrwacher, F. (1994)
Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ plaques
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 232:482–487

- 43 Lommatzsch, P.K.; Vollmar, R. (1966)
Ein neuer Weg zur konservativen Therapie intraokularer Tumoren mit Betastrahlen unter Erhaltung der Sehfähigkeit
Klin Monatsbl Augenheilkd 148:682–686
- 44 McLean, I.W.; Ainbinder, D.J.; Gamel, J.W.; McCurdy, J.B. (1995)
Chorioidal–ciliary body melanoma. A multivariate survival analysis of tumor location
Ophthalmology 102:1060–1064
- 45 McLean, I.W.; Foster, W.D.; Zimmerman, L.E.; Gamel, J.W. (1983)
Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology
Am J Ophthalmol 96:502–509
- 46 Menapace, R.M. (1990)
Indikation, Technik und Ergebnisse der hochdosierten Kontaktbestrahlung von Aderhautmelanomen mittels Ruthenium-106 Applikatoren
Spektrum Augenheilkd 4:1–59
- 47 Meyer-Schwickerath, G.R.E. (1956)
Erfahrungen mit der Lichtkoagulation der Netzhaut und der Iris
Docum Ophthalmol 10:91–131
- 48 Meyer-Schwickerath, G.R.E. (1958)
Behandlung von Tumoren durch Lichtkoagulation
in: XVIII Concilium Ophthalmologicum
Ed.: Belg Ophth Ges 1379–1385
- 49 Moore, R.F. (1930)
Choroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds
Br J Ophthalmol 14:145–152

- 50 Mueller, A.J.; Schaller, U.; Talies, S.; Horstmann, G.A.; Wowra, B.; Kampik, A. (2003)
Stereotaktische Konvergenzbestrahlung großer uvealer Melanome mit dem Gamma-Knife
Ophthalmologe 100:122–128
- 51 Oosterhuis, J.A.; Journee-de Korver, H.G.; Kakebeeke-Kemme, H.M., Bleeker, J.C. (1995)
Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas
Arch Ophthalmol 113:315–321
- 52 Ossoinig, K.C. (1979)
Standardized echography: basic principles, clinical applications and results
Int Ophthalmol Clin 19:127–210
- 53 Pe'er, J.; Seregard, S.; Kivela, T.; Lommatzsch, P.; Prause, J.U.; Sobottka, B.; Damato, B.; Chowers, I. (2001)
Cell proliferation activity in posterior uveal melanoma after Ru-106 brachytherapy: an EORTC ocular oncology group study
Br J Ophthalmol 85:1208–1212
- 54 Sauerwein, W.; Zehetmayer, M. (1999)
Strahlentherapie intraokularer Tumoren
Onkologie 5:781–791
- 55 Schachat, A.P. (1989)
Collaborative ocular melanoma study
in: Retina
Ed.: Ryan, S.J., Mosby Band I:663–673

- 56 Schaller, U.C.; Mueller, A.J.; Bartsch, D.U.; Schaumberger, M.; Freeman, W.R.; Kampik, A. (2002)
Zusammenhang von ICG-angiographisch nachgewiesenen „Networks“ uvealer Melanome und Tumorrückbildungsgeschwindigkeit nach Brachytherapie
Ophthalmologie 99:545–548
- 57 Schilling, H.; Bornfeld, N.; Friedrichs, W.; Pauleikhoff, D.; Sauerwein, W.; Wessing, A. (1994)
Histopathologic findings in large uveal melanomas after brachytherapy with iodine ophthalmic plaques
Ger J Ophthalmol 3:232–238
- 58 Seddon, J.M.; Egan, K.M.; Gragoudas, E.S. (1989)
Choroidal melanoma: prognosis
in: *Retina*
Ed.: Ryan, S.J., Mosby Band I:663–673
- 59 Seddon, J.M.; Gragoudas, E.S.; Egan, K.M.; Glynn, R.J.; Howard, S.; Fante, R.G.; Albert, D.M. (1990)
Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma
Ophthalmology 97:769–777
- 60 Seddon, J.M.; Gragoudas, E.S.; Polivogianis, L.; Hsieh, C.C.; Egan, K.M.; Goitein, M.; Verhey, L.; Munzenrider, J.E.; Austin-Seymour, M.; Urie, M.; Koehler, A.M. (1986)
Visual outcome after proton beam irradiation of uveal melanoma
Ophthalmology 93:666–674

- 61 Shields, C.L.; Shields, J.A.; Cater, J.; Lois, N.; Edelstein, C.; Gunduz, K.; Mercado, G.(1998)
Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases
Ophthalmology 105:581-590
- 62 Shields, C.L.; Shields, J.A.; Karlsson, U.L.; Markoe, A.M.; Brady, L.W. (1989)
Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Clinical findings
Ophthalmology 96:919–924
- 63 Shields, C.L.; Shields, J.A.; Karlsson, U.L.; Menduke, H.; Brady, L.W. (1990)
Enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Histopathologic findings
Ophthalmology 97:1665–1670
- 64 Shields, C.L.; Shields, J.A.; Kiratly, H.; De Potter, P.; Cater, J.R. (1995)
Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions
Ophthalmology 102:1351–1361
- 65 Shields, J.A.; Glazer, L.C.; Mieler, W.F.; Shields, C.L.; Gottlieb, M.S. (1990)
Comparison of xenon arc and argon laser photocoagulation in the treatment of choroidal melanomas
Am J Ophthalmol 109:647–655
- 66 Stallard, H.B. (1966)
Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid
Br J Ophthalmol 50:147–155

- 67 Straatsma, B.R.; Fine, S.L.; Earle, J.D.; Hawkins, B.S.; Diener-West, M.; McLaughlin, J.A.; The Collaborative Ocular Melanoma SRG (1988)
Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma
Ophthalmology 95:1000–1004
- 68 Völcker, H.E.; Naumann, G.O.H. (1978)
Multicentric primary malignant melanomas of the choroid: two separate malignant melanomas of the choroid and two uveal naevi in one eye
Br J Ophthalmol 62:408–413
- 69 Vrabc, T.R.; Augsburger, J.J.; Gamel, J.W.; Brady, L.W.; Hernandez, C.; Woodleigh, R. (1991)
Impact of local tumor relapse on patient survival after cobalt 60 plaque radiotherapy
Ophthalmology 98:984–988
- 70 Warren, R.M. (1974)
Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body
in: *Current concepts in ophthalmology*
Ed.: Blodi, F. C., Mosby 158–167
- 71 Zimmerman, L.E.; McLean, I.W. (1979)
Metastatic disease from untreated uveal melanomas
Am J Ophthalmol 88:524–534
- 72 Zimmerman, L.E.; McLean, I.W.; Foster, W.D. (1980)
Statistical analysis of follow-up data concerning uveal melanomas, and the influence of enucleation
Ophthalmology 87:557–564

73 Zografos, L.; Bercher, L.; Egger, E.; Chamot, L.; Gailloud, C.; Uffer, S.; Perret, C.; Markovits, C. (1992)

Le traitement des tumeurs oculaires par faisceau de protons accélérés. 7 ans d'expérience

Klin Monatsbl Augenheilkd 200:431–435

Danksagung

Mein Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Stefanie Schriever für Ihre unermüdliche Geduld und Ihre Motivation.

Des weiteren danke ich meinem Ehemann, Dr. med. Heribert Greber, für seine Unterstützung bei Computerproblemen und vielfachem Korrekturlesen.

Herrn Dr. med. Dipl.-Inform. Thomas Müller danke ich für seine Hilfestellung bei statistischen Fragestellungen.

Lebenslauf

- 06.06.1962 geboren in Stuttgart als erstes Kind des Speditionskaufmanns Hans-Dieter Wahl und seiner Ehefrau Helga Anna, geborene Sautter
- ab 01.08.1969 Besuch der Grundschule und des Gymnasiums in Waldenbuch und Leinfelden-Echterdingen
- 25.05.1982 Reifeprüfung
- 29.09.1983 Studium der Germanistik und Anglistik an der Eberhard-Karls-
– 12.03.1985 Universität in Tübingen
- 01.11.1985 Ausbildung zur Orthoptistin an der OPOS (Ostschweizerische
– 31.10.1988 Pleoptik-und Orthoptik-Schule) und ab
01.01.1988 in der Augenklinik des Kantonsspitals St. Gallen
- 01.04.1989 Orthoptistin in der Augenklinik der Krankenanstalten
– 30.04.1990 Köln-Merheim der Stadt Köln (Leiter: Prof. Dr. med. H. Paulmann)
- 10.04.1990 Beginn des Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
- 25.07.1990 Eheschließung mit Dr. med. Heribert Günter Greber (Arzt für Augenheilkunde)
- 21.11.1996 Ärztliche Prüfung an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München
- 27.11.1996 Teilapprobation als Ärztin durch den Regierungspräsidenten von Oberbayern

- 01.03.2003 – 31.08.2004 Ärztin im Praktikum (ÄIP) in der Augenklinik des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching
(Leiter: Prof. Dr. med. Hans Mayer)
- 01.09.2004 Approbation als Ärztin durch den Regierungspräsidenten von Oberbayern
- seit 01.09.2004 Assistenzärztin zur Weiterbildung im Fachgebiet Augenheilkunde in der Augenklinik des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching (Leiter: Prof. Dr. med. Hans Mayer)
- 27.01.2005 Promotion an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Thema „Ergebnisse der Behandlung von malignen Melanomen der Aderhaut mit ¹⁰⁶Ruthenium-Applikatoren“