Aus der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand der Augenklinik: Prof. Dr. med. A. Kampik

KLINISCHE UND SONOGRAPHISCHE CHARAKTERISTIKA VON KLEINEN CHOROIDALEN MELANOZYTÄREN TUMOREN UND IHRE PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG FÜR DIE ZEIT BIS ZUM WACHSTUM

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilian-Universität München

vorgelegt von

Annegret Holzfurtner

aus Weimar

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Arthur J. Mueller
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Volkenandt
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Ulrich C. Schaller
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	10.03.2005

Inhaltsverzeichnis

1.	**Einleitung**	Seite 5
1.1.	Uveales Melanom: Inzidenz, Diagnose, Therapie, Metastasierung	5
1.2.	Problematik des Managements	6
1.3.	Prognostische Faktoren	7
1.4.	Ziel der Arbeit	9
2.	**Patienten und Methoden**	10
2.1.	Einschlusskriterien	10
2.2.	Ausschlusskriterien	10
2.3.	Studiendesign	11
2.4.	Untersuchungen	11
2.5.	Follow-up	11
2.6.	Klinische Untersuchung	12
2.7.	Farbfundusfotografie	13
2.8.	Ultraschalluntersuchung	14
2.9.	Endpunkt	15
2.10.	Auswertung	15

3. Ergebnisse 16

3.1. Demographische Faktoren 16

3.2. Klinische Untersuchung 17

3.3. Farbfundusfotografie 20

3.4. Ultraschalluntersuchung 22

3.5. Wachstum und Zeitspanne 24

3.6. Einflußgrößen 24

3.6.1. Demographische Einflußgrößen 24

3.6.2. Klinische Einflußgrößen 25

3.6.3. Fundusfotografische Einflußgrößen 28

3.6.4. Sonographische Einflußgrößen 31

3.7. Multivarianzanalyse 35

4. Diskussion 36

5. Zusammenfassung 51

6. Literaturverzeichnis 52

7. Danksagung 67

8. Lebenslauf 68

1. Einleitung

1.1. Uveales Melanom: Inzidenz, Diagnose, Therapie, Metastasierung

Der häufigste primäre intraokulare Tumor im Erwachsenenalter ist das uveale Melanom. Seine alterskorrigierte Inzidenz beträgt ca. 6 Patienten pro 1 Million Erwachsener [Egan 1988]. Die Diagnose wird im Frühstadium der Läsion meist zufällig gestellt. In späteren Stadien zeichnet sich der Tumor durch eine sekundäre Netzhautablösung, pseudouveitischen Reizzustand und ein Sekundärglaukom aus. Die Therapiemöglichkeiten für choroidale Melanome sind vielfältig. Am weitesten verbreitet sind Therapien, die auf eine Verödung des Tumors durch Applikation von energiereicher Strahlung, auf eine möglichst komplette chirurgische Entfernung des Tumors oder auf eine Kombination beider Therapien abzielen [Bonnett 1993, Bornfeld 1989, Collaborative ocular melanoma study group 1998a, Collaborative ocular melanoma study group 1998b, Collaborative ocular melanoma study group 1998c, Courdi 1994, Damato 1993, De Potter 1994, Finger 1989, Finger 1993, Finger 1994, Finger 1997, Fraunfelder 1977, Gragoudas 1980, Gragoudas 1982, Gragoudas 1984, Gragoudas 1985, Habrand 1995, Lawton 1989, Logani 1995, Lommatzsch 1994, Luyten 1995, Manschot 1980, Misotten 1998, Mueller 2000, Pignol 1994, Raju 1995, Rennie 1997a, Rennie 1997b, Rotman 1976, Rotman 1977a, Rotman 1977b, Shields C 1996, Shields J 1977, Shields J 1990, Shields J 1991, Shields J 1993a, Shields J 1993b, Zehetmayer 1994].

Uveale Melanome metastasieren ausschließlich hämatogen. Generell beträgt die Metastasierungsrate bis zu 50 % in 5 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt sie unter 0,5 %. Ca. 2 Jahre nach Diagnosestellung und evtl. Therapie wird die höchste Metastasierungsrate festgestellt. Dies trifft auch für solche Tumoren zu, die primär erfolgreich behandelt wurden [Diener-West 1992, Harbour 1997, Jensen 1982, Markowitz 1992,

Maumenee 1979, McLean 1979, McLean 1980, McLean 1982, Seddon 1985, Seddon 1990, Seigel 1979, Zimmerman 1975, Zimmerman 1978, Zimmerman 1979, Zimmerman 1980a, Zimmerman 1980b]. Über die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Dynamik besteht weiterhin Unklarheit. Die Hypothese, daß eine mechanisch bedingte Ausschwemmung der Tumorzellen in den Blutkreislauf im Rahmen der Primärtherapie des Tumors (z.B. einer Enukleation) verantwortlich ist [Burns 1962, Niederkorn 1984a, Niederkorn 1984b, Zimmerman 1975, Zimmerman 1978, Zimmerman 1979, Zimmerman 1980a, Zimmerman 1980b], gilt mittlerweile als widerlegt. Neuere Hypothesen gehen davon aus, daß bereits zum Zeitpunkt der Primärtherapie klinisch noch nicht erfaßbare Mikrometastasen vorhanden sind, die durch den Tumor selbst mit Hilfe humoraler Faktoren (z.B. Angiostatin, Endostatin) unterdrückt werden [Fidler 1978a, Fidler 1978b, Folkman 1985, Folkman 1990, Folkman 1995, O´Reilly 1994, O´Reilly 1997, Weidner 1991]. Durch Reduktion der Tumormasse und damit Abfall dieser supprimierenden Faktoren im Zuge der Behandlung des Tumors kommt es dann zum Wachstum der Mikrometastasen, so daß sie klinisch nachweisbar werden [Alizadeh 1995, Donoso 1985a, Donoso 1985b, Donoso 1986, Harning 1989, Ma 1995, MacNeil 1994a, MacNeil 1994b, Niederkorn 1984c, Niederkorn 1987, Niederkorn 1990, Quax 1991].

1.2. Problematik des Managements

Das Management kleiner oder unklarer melanozytärer Tumoren bleibt umstritten. Ursache dafür ist die unklare Definition des natürlichen Verlaufs und des metastatischen Potentials dieser Läsionen. Heutzutage wird empfohlen, zunächst eine abwartende Haltung einzunehmen und erst bei Nachweis von Wachstum therapeutisch einzugreifen [Augsburger 1984a, Augsburger 1989, Augsburger 1993, Barr 1978, Butler 1994, Chang 1984, Char 1977,

Collaborative ocular melanoma study group 1997, Davidorf 1974, Davidorf 1975, Ganley 1973, Gass 1977, Gass 1980, Melia 1997, Murray 1997, Packard 1983, Shields C 1995b, Shields J 1973, Shields J 1980, Thomas 1979, Zimmerman 1984]. Eingetretenes Wachstum bei einem kleinen choroidalen melanozytären Tumor könnte jedoch bereits mit einem erhöhten Risiko einer Metastasierung einhergehen.

1.3. Prognostische Faktoren

Tatsächlich konnte eine Vielzahl von Faktoren evaluiert werden, die prognostische Signifikanz hinsichtlich einer Metastasierung aufweisen: histologisch, labortechnisch und klinisch bestimmbare.

Die histologische Bestimmung des Zelltyps kann einen Hinweis auf die Prognose des Tumors liefern [Gamel 1986, Mc Lean 1977, Mc Lean 1978, Mc Lean 1982, Mc Lean 1983]. Überwiegend epitheloidzellige Tumoren sind dabei mit einer schlechteren Prognose als vorwiegend spindelzellige assoziiert. Da die meisten choroidalen melanozytären Tumoren Mischzelltypen sind, kann dieser Faktor nur eingeschränkt zur Beurteilung der Prognose herangezogen werden. Die Erfassung der Nukleus- und / oder der Nukleolusgröße ermöglicht ebenfalls eine Aussage hinsichtlich der Entwicklung des Tumors [Coleman 1996, Gamel 1986, Ghazvini 1995]. Eine hohe Variabilität dieser Zellbestandteile ist hier mit einer ungünstigen Prognose korreliert. Die histologische Untersuchung der Mikrovaskularisationsmuster hat ergeben, daß bestimmte Tumorgefäßstrukturen, sog. komplexe Mikrozirkulationsmuster („networks“, „parallel with crosslinking“), mit einer schlechten Prognose korreliert sind [Char 1994, Folberg 1992, Folberg 1993, Folberg 1997, Makitie 1997, Mc Lean 1997, Rummelt 1994a, Rummelt 1994b, Rummelt 1995, Sakamoto 1996, Seregard 1998].

Problematisch bei der Erfassung histologischer Parameter ist die Materialgewinnung. Zum einen steht bei den hier untersuchten kleinen melanozytären Tumoren ohnehin wenig Tumormasse zur Verfügung. Andererseits ist das Risiko einer Ausschwemmung von Tumorzellen durch eine solche Manipulation nicht gänzlich von der Hand zu weisen. Schließlich gelten die genannten Korrelationen zum Teil nur eingeschränkt für das geringe Tumormaterial, das als Biopsat gewonnen wird. Bei der Untersuchung von Mikrovaskularisationsmustern ist der Nachweis an exzidiertes Gewebe gebunden, was als Therapie bei den z.B. in dieser Studie eingeschlossenen kleinen Tumoren nur in Ausnahmefällen in Frage kommt.

Die labortechnische Bestimmung immunologischer (HLA-DR-Expression, Tumor-infiltrierende Lymphozyten-TIL), genetischer (Monosomie 3, Chromosom 8q-Multiplikation, c-myc-Oncogen, Punktmutationen im p53-Suppressorgen), morphometrischer und flowzytometrischer sowie die Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Interaktion von Melanomzellen betreffender Faktoren zusammen mit dem Nachweis Melanom-assoziierter Antigene (S-100, Mab097, HMB-45, u.a.) besitzt bezüglich der Prognose eine hohe Aussagekraft [Mooy 1996]. Für die Praxis sind diese Parameter jedoch ungeeignet, da sie zeit- und teilweise kostenaufwendig sind und meist in Speziallaboren untersucht werden müssen.

Die klinische Bestimmung prognostisch relevanter Faktoren umfaßt zum einen epidemiologische Merkmale wie hoher sozioökonomischer Status, weiße Rasse, männliches Geschlecht und höheres Lebensalter, die mit einem höheren Risiko einer Metatasierung einhergehen [Crombie 1979a, Crombie 1979b, Egan 1988, Hudson 1994, Kuo 1982, Raivio 1977, Rajpal 1983, Shammas 1997, Sutherland 1993]. Zum anderen können durch die klinische Untersuchung evtl. mit entsprechender Bildgebung durch Sonographie und MRT ungünstige Prognosefaktoren wie extrasklerales Wachstum, anteriore Lokalisation und großer

Tumordurchmesser [Char 1978, Einhorn 1974, Glynn 1989, Gragoudas 1986, Gragoudas 1988, Mc Lean 1982, Seddon 1983, Shields C 1995b] untersucht werden.

1.4. Ziel der Arbeit

Bei dem Versuch, choroidale Melanome hinsichtlich ihres metastatischen Potentials zu bewerten, steht man also vor dem Konflikt, daß zwar Faktoren mit einer hohen Korrelation zur Metastasierungsrate existieren. Deren Untersuchung ist jedoch zeit- und zum Teil kostenintensiv und zusätzlich an die Gewinnung von Tumormaterial gebunden, was routinemäßig aufgrund einer nicht auszuschließenden Erhöhung des Metastasierungsrisikos überwiegend abgelehnt wird. Viele dieser Faktoren könnten auch für die Wachstumswahrscheinlichkeit kodieren.

Langfristig wird das Ziel angestrebt, klinisch erfassbare Charakteristika dieser Tumoren zu ermitteln, die die Wahrscheinlichkeit von Wachstum voraussagen können. Auf diese Weise sollen zukünftig Patienten identifiziert werden, deren Tumoren mit einem hohen Risiko behaftet sind, zu wachsen. Dies bildet die Voraussetzung dafür, diese Patienten einer frühzeitigen Behandlung zuzuführen. Das Auftreten einer Metastasierung und somit eine Verschlechterung der Prognose ließe sich dadurch möglicherweise reduzieren. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, solche klinischen und sonographischen Charakteristika kleiner choroidaler melanozytärer Tumoren zu untersuchen und ihre prognostische Bedeutung für Wachstum zu klären.

2. Patienten und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß klinischer und sonographischer Merkmale auf das Wachstum bei Patienten mit kleinen choroidalen melanozytären Tumoren untersucht.

2.1. Einschlußkriterien

In die Untersuchung aufgenommen wurden alle Patienten der ophthalmo-onkologischen Ambulanz der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München zwischen den Jahren 1997 und 2000, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie erklärt haben und folgende Einschlußkriterien aufwiesen:

a. Vorhandensein einer choroidalen melanozytären Läsion mit einer maximalen apikalen Tumorhöhe (MAH) zwischen 1,0 Millimeter und 5,5 Millimeter (definiert durch standardisierte A-Bild-Ultraschalluntersuchung) und einem maximalen basalen Tumordurchmesser (MBD) von mindestens 3 Millimeter bzw. 2 Papillendurchmessern (bestimmt anhand von standardisierten Farbfundusfotografien).
b. Ausreichende Dokumentierbarkeit des Tumors (ausreichend klare optische Medien, Lokalisation am hinteren Pol).
c. Niedrige bis mittlere interne Reflektivität (bestimmt durch standardisierte A-Bild-Echographie).

2.2. Ausschlußkriterien

Die Ausschlußkriterien wurden wie folgt definiert:

a. Lokalisation des Befundes, die keine zufriedenstellende Dokumentation erlaubt.
b. Trübung der optischen Medien, die keine zufriedenstellende Dokumentation erlaubt.

2.3. Studiendesign

Die Daten wurden prospektiv im Rahmen einer offenen, nicht-randomisierten und nicht-kontrollierten Beobachtungsstudie erhoben. Bei solchen Patienten, die sich schon vor Beginn der Studie in Betreuung durch die Augenklinik der LMU befanden, wurden die vor 1997 dokumentierten Befunde berücksichtigt und die Daten retrospektiv in die Bewertung aufgenommen.

2.4. Untersuchungen

Als demographische Faktoren wurden zum einen das Alter des Patienten bei Diagnosestellung und zum anderen das Geschlecht erfaßt. Die Untersuchung der Patienten beinhaltete eine Anamnese, bei der der Patient vor allem nach subjektiven Symptomen (Schatten, Blitze, andere Symptome wie Metamorphopsien) befragt wurde, die Bestimmung der Sehschärfe mit der besten Refraktion, eine Spaltlampenuntersuchung, die Messung des Augeninnendrucks, eine Fundusuntersuchung bei erweiterter Pupille, eine Farbfundusfotografie sowie eine standardisierte Ultraschalluntersuchung.

2.5. Follow-up

Alle Untersuchungen wurden jeweils im Rahmen der Grunduntersuchung sowie drei und neun Monate nach dieser ersten Untersuchung und danach jährlich vorgenommen. Die Intervalle zwischen den einzelnen Untersuchungen konnten jedoch je nach Einschätzung des behandelnden Arztes oder auf Wunsch des Patienten kürzer gehalten werden. Die Nachkontrollen wurden durchgeführt, solange die unten angeführten Kriterien für Wachstum nicht erfüllt waren. War Wachstum des Tumors eingetreten, entschied der Patient gemeinsam

mit seinem behandelnden Arzt über die adäquate Therapie. Der Patient wurde informiert, daß er jederzeit (auch ohne Nachweis eines Tumorwachstums) das Recht besitzt, eine sofortige Therapieeinleitung zu verlangen.

2.6. Klinische Untersuchung

a. Bestimmung der Sehschärfe:

Erfaßt wurde die bestkorrigierte zentrale Sehschärfe, die sphärische und die zylindrische Refraktion und die astigmatische Achse beider Augen.

b. Spaltlampenuntersuchung:

Begonnen wurde mit der Untersuchung der vorderen Augenabschnitte. Beurteilt wurden Lider, Bindehaut, Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Pupille, Linse und Glaskörper. Besonders geachtet wurde dabei auf die Klarheit der optischen Medien unter Angabe der Ursache bei vorliegender Medientrübung.

c. Messung des Augeninnendrucks:

Sie erfolgte durch die Applanationstonometrie nach Goldmann nach vorheriger Tropfanästhesie der Hornhaut mit Lidocain. Es wurde der Augeninnendruck beider Augen festgehalten.

d. Fundusuntersuchung:

Die Inspektion des Augenhintergrundes geschah nach medikamentöser Dilatation der Pupille mit „Mydriatikum Roche“ und/oder „Neosynephrine“. Es wurden die Papille, die Makula und die gesamte einsehbare Netzhaut beurteilt. Besonderes Augenmerk wurde auf das Vorhandensein subretinaler Flüssigkeit gelegt.

2.7. Farbfundusfotographie

Die Fotodokumentation wurde nach eigenen Protokollen standardisiert durchgeführt.

a. Tumorzentrum:

Zunächst wurde mindestens ein Bild des Tumorzentrums aufgenommen, wobei auf die Tumoroberfläche fokussiert wurde. Diese Fotografien dienten der Information über Pigmentierung und grobe Gestalt des Tumors.

b. Tumorgrenze:

Weiterhin wurde ein Foto oder eine Serie von überlappenden Bildern angefertigt, um die Tumorgrenzen darzustellen. Falls der Tumor so peripher lokalisiert war, daß es unmöglich erschien, die gesamte Tumorausdehnung zu erfassen, sollte der maximal mögliche Umfang dargestellt werden. Der Bildausschnitt sollte so gewählt werden, daß die Tumorgrenze im Zentrum des Bildes erscheint. Fokus war bei allen Fotografien die retinale Ebene. Diese Fotografien sollten über die Lage der Tumorgrenzen im Verhältnis zu retinalen Bezugspunkten wie Gefäßen Auskunft geben.

c. Tumorlokalisation:

Zur Darstellung der Tumorlokalisation wurde schließlich eine Aufnahme oder eine Folge von sich überschneidenden Fotos angefertigt, welche den Bereich des am nächsten zum Sehnerven bzw. zur Fovea gelegenen Tumorrandes bis zum Sehnerven bzw. zur Fovea selbst abdeckte. Der Bildausschnitt, der die Tumorgrenze zeigte, wurde dabei so gewählt, daß die Tumorgrenze im Zentrum des Bildes erschien. Der Sehnervenkopf bzw. die Fovea sollte so abgebildet sein, daß er vollständig sichtbar ist. Die retinale Ebene bildet auf

sämtlichen Fotografien den Fokus. Diese Bilder sollten Informationen über die Lokalisation des Tumors liefern.

d. Beurteilung:

Bewertet wurden anhand der vorliegenden Fotografien:

- Bild-Qualität und eventuelle Ursachen für eine mindere Qualität (trübe optische Medien, unzureichende Pupillenerweiterung, mangelnde Compliance des Patienten, andere Ursachen wie z.B. zu große bzw. zu peripher lokalisierte Tumoren.
- Maximaler basaler Durchmesser
- Minimaler basaler Durchmesser
- Abstand des am nächsten zur Papille gelegenen Tumorrandes zur Papille
- Abstand des zur Fovea gelegenen Tumorrandes zur Fovea
- Grad der Pigmentierung (1 hell, 2 mittelgradig, 3 dunkel)
- Vorhandensein von Hämorrhagien
- Vorhandensein von orangem Pigment (Lipofuszin)
- Vorhandensein von Drusen

2.8. Ultraschalluntersuchung

Die echographische Untersuchung entsprach den Vorschriften der standardisierten Echographie nach Ossoinig [Ossoinig, 1975 #147].

Beurteilt wurden die Ultraschalluntersuchungen anhand folgender Gesichtspunkte:

- Prominenz der Läsion
- Länge der longitudinalen Basis
- Länge der transversalen Basis

- Innere Reflektivität
- Vorhandensein subretinaler Flüssigkeit

2.9. Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war nachweisbares Tumorwachstum. Dieses war definiert als Zunahme der maximalen apikalen Tumorhöhe um mindestens 0,5 mm in der standardisierten A-Bild-Echographie und/oder Zunahme des größten basalen Durchmessers um mindestes 1,5 mm und/oder als Wachstum eines Tumorrandes um mindestens 0,75 mm in der standardisierten Farbfundusfotographie.

2.10. Auswertung

An statistischen Methoden kamen die einfache Regression, die Kaplan-Meier-Überlebenskurve und die Regressionsanalyse nach Cox zur Anwendung. Der statistische Endpunkt der vorliegenden Arbeit war der 30.06.2000.

3. Ergebnisse

Den oben aufgeführten Kriterien folgend wurden 100 Patienten primär in die Beobachtungsstudie aufgenommen. Davon mußten zwei Patienten retrospektiv exkludiert werden, da sich im Verlauf eine andere Diagnose stellte. Im ersten Fall handelte es sich um eine Blutung bei altersbedingter Makuladegeneration. Im Ultraschallbild stellte sich die Läsion primär als solide, homogen, niedrigreflektiv und schwach positiv vaskularisiert mit einer Prominenz von 2,4 mm dar. Im Zeitraum von 7 Monaten bildete sich das Hämatom vollständig zurück und in der Sonographie erschien die Läsion dann auch hochreflektiv.
Im zweiten Fall war die Läsion in der Sonographie ursprünglich im A- und B-Bild nicht darstellbar. Im weiteren Verlauf stellte sich der Tumor als hochreflektiv, irregulär strukturiert und nicht vaskularisiert mit einer Prominenz von 2 mm dar, so daß auch hier bei einem Pseudotumor maculae die Diagnose zugunsten einer altersbedingten Makuladegeneration revidiert werden mußte.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf das übrige Kollektiv von 98 Patienten.

3.1. Demographische Faktoren

a. Geschlechtsverteilung

Untersucht wurden 38 männliche und 60 weibliche Patienten. Dies entspricht einem Prozentsatz von 39% bzw. 61% .

b. Altersverteilung

Das Alter bei Erstvorstellung lag zwischen minimal 27 Jahren und maximal 88 Jahren mit einem Median von 63 Jahren.

c. Status

Von den 98 Patienten in dieser Auswertung blieben 70 Patienten im Verlauf des Follow-up ohne Therapie. Die restlichen 28 Patienten erhielten eine Behandlung. Von den letzteren wurden 13 Patienten mit einer Ruthenium-106-Plombe versorgt. Weitere 5 Patienten erhielten eine transpupilläre Thermotherapie. In 5 Fällen wurden die Patienten mit dem Gamma-knife behandelt. Drei Patienten wurden enukleiert. Ein weiterer Patient wurde mit Protonen bestrahlt. Schließlich erhielt ein Patient eine Kombinationstherapie aus Ruthenium-106-Plombe und transpupillärer Thermotherapie .

d. Zeitpunkt der Diagnose

Bei 76 der bewerteten Patienten wurde die Diagnose im Jahr 1997 oder später gestellt. In 22 Fällen wurde die Diagnose vor diesem Zeitraum gestellt. Der früheste Zeitpunkt der Diagnosestellung lag im Jahr 1984, so daß sich retrospektiv zusätzlich ein Beobachtungszeitraum von bis zu 13 Jahren ergab.

e. Betroffenes Auge

Es zeigte sich eine Verteilung von 51% für das rechte Auge und 49% für das linke Auge.

3.2. Klinische Untersuchung

a. Sehschärfe

Bei einer Spanne des Visus von minimal 0 bis maximal 1.25 lag der Median des Sehvermögens am betroffenen Auge bei 0.8 mit einem 95% Konfidenzintervall (95% KI) von 0.05 bis 1.25.

b. Ursache eines Visus unter 1.0

Da für eine Herabsetzung der Sehschärfe mehr als ein Faktor ursächlich sein kann, ergeben sich hier Mehrfachnennungen. Der häufigste Grund für eine Visusminderung war mit 24 Fällen (46%) das Melanom selbst. Die zweithäufigste Ursache war in 16 Fällen (31%) eine Katarakt. Weitere Ursachen waren eine AMD (3 Patienten = 6%), ein Nävus (3 Patienten = 6%), eine exsudative Netzhautablösung (2 Patienten = 4%) und in jeweils einem Fall (2%) eine Amblyopie, eine Diabetische Retinopathie, eine hintere Schalentrübung sowie harte Exsudate im Bereich der Makula.

c. Augeninnendruck

Gemessen wurden Drücke zwischen minimal 11 und maximal 24 mm Hg am betroffenen Auge. Als Median ergab sich ein Wert von 16 mm Hg bei einem 95% KI von 12 bis 23 mmHg.

d. Vorhandensein visueller Symptome

42 Patienten (43%) gaben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Sehstörungen an . Dabei war das Sehvermögen am häufigsten durch die Wahrnehmung von Schatten beeinträchtigt (30 der 42 Patienten = 71%). An zweiter Stelle stand das Auftreten von Lichtblitzen (13 der 42 Patienten = 31%). Vier der 42 Patienten (9%) bemerkten Metamorphopsien und zwei Patienten gaben mouches volantes an. Mehrfachnennungen ergeben sich hierbei durch das Auftreten unterschiedlicher Symptome zum gleichen Zeitpunkt.

e. Vorhandensein subretinaler Flüssigkeit

Bei der klinischen Untersuchung wurde bei 13 Patienten (13%) subretinale Flüssigkeit befundet. Bei den restlichen 85 Patienten (87%) konnte keine subretinale Flüssigkeit festgestellt werden.

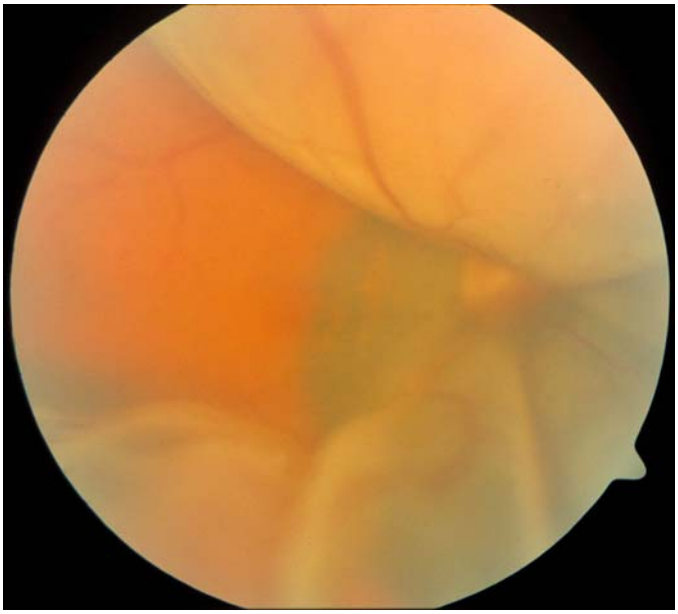

Abb. 1: Subretinale Flüssigkeit als Nebenbefund bei in der Tiefe erkennbarem melanozytären Tumor parapapillär

f. Status der optischen Medien

Bei 69 Patienten (70%) zeigten sich in der klinischen Untersuchung ungetrübte optische Medien. 29 Patienten (30%) wiesen Medientrübungen auf.

g. Ursachen einer Medientrübung

Hauptursache für getrübte optische Medien war mit 27 Fällen (93%) die Katarakt. In jeweils einem Fall war eine Synchisis szintillans bzw. eine hintere Schalentrübung ursächlich.

h. Lokalisation des Tumors

Am häufigsten (26 Patienten = 26%) befand sich der Tumor im Bereich des oberen nasalen Gefäßbogens. Bei 22 Patienten (22%) lag die Läsion im Fovea-Gebiet. Die dritt häufigste Lokalisation war mit 14 Fällen (14%) das Gebiet des unteren nasalen Gefäßbogens. Seltener befand sich die Läsion außerhalb der Gefäßbögen innerhalb des oberen nasalen Quadranten

(10 Fälle = 10%), jenseits der Gefäßbögen im unteren temporalen Quadranten (7 Fälle = 7%), abseits der Gefäßbögen im unteren nasalen Quadranten (5 Fälle = 5%), vollständig bzw. zum größten Teil innerhalb der Gefäßbögen ohne Kontakt zur Fovea sowie in Kontakt zum oberen temporalen Gefäßbogen (4 Fälle = 4%) und bei jeweils 3 Patienten (3%) außerhalb der Gefäßbögen im oberen temporalen Quadranten bzw. in Bezug zum unteren temporalen Gefäßbogen.

3.3. Farbfundusfotografie

Von 7 Patienten konnten die Farbfundusfotografien nicht zur Befunddokumentation herangezogen werden. Die Ursache dafür war Incompliance der Patienten.

a. Maximaler basaler Durchmesser

Der maximale basale Durchmesser betrug bei Diagnosestellung median 7 Millimeter mit einem 95% KI von 3,7 bis 12,8 Millimeter.

b. Minimaler basaler Durchmesser

Der minimale basale Durchmesser lag bei median 6 Millimeter mit einem 95% KI von 3 bis 11 Millimeter.

c. Abstand des posterioren Tumorrands zur Papille

Der posteriore Tumorrand zeigte einen Abstand von median 3 Millimeter mit einem 95% KI von 0 bis 9 Millimeter.

d. Abstand des posterioren Tumorrands zur Foveola

Der posteriore Tumorrand zeigte einen Abstand von median 3 Millimeter bei einem 95% KI von 0 bis 10,8 Millimeter.

e. Pigmentierungsgrad der Läsion

36 Patienten (40%) zeigten eine Läsion mit geringem Pigmentierungsgrad, bei 48 Patienten (53%) war der Tumor mittelgradig pigmentiert und 8 Patienten (7%) wiesen eine starke Pigmentierung auf.

f. Vorhandensein einer Hämorrhagie

Bei keinem der Patienten konnte eine tumorbedingte Blutung festgestellt werden.

g. Vorhandensein von orangem Pigment

Oranges Pigment war bei 22 Patienten (24%) festzustellen, wohingegen bei 66 Patienten (72%) kein oranges Pigment zu beobachten war. In 3 Fällen zeigten sich innerhalb der Läsion sowohl oranges Pigment als auch Drusen.

Abb. 2: Oranges Pigment auf der Oberfläche eines choroidalen melanozytären Tumors

h. Vorhandensein von Drusen

Bei 38 Patienten (42%) wies der Tumor Drusen auf. Bei 50 Patienten (55%) konnten keine Drusen nachgewiesen werden. Wie oben erwähnt, zeigte sich bei 3 Patienten neben den Drusen gleichzeitig oranges Pigment.

Abb. 3: Drusen innerhalb eines choroidalen melanozytären Tumors

3.4. Ultraschalluntersuchung

Bis auf einen Patienten, der eine Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt der Baseline nicht tolerierte, unterzogen sich alle anderen 97 Patienten einer sonographischen Untersuchung.

a. Maximaler longitudinaler Durchmesser

Der maximale longitudinale Durchmesser des Tumors betrug median 8,1 Millimeter mit einem 95% KI von 3,9 bis 12,8 Millimeter.

b. Maximaler transversaler Durchmesser

Die maximale transversale Durchmesser des Tumors betrug median 7,7 Millimeter mit einem 95% KI von 4,1 bis 14,2 Millimeter.

c. Maximale apikale Höhe

Die maximale apikale Höhe der Läsion betrug median 2,4 Millimeter mit einem 95% KI von 1,2 bis 5,2 Millimeter.

d. Größter basaler Durchmesser

Der größte basale Durchmesser lag median bei 8,4 Millimeter mit einem 95% KI von 4,9 bis 14,5 Millimetern.

e. Reflektivität

Die sonographisch bestimmte Reflektivität des Tumors war bei 45 Patienten (46%) niedrig und bei 52 Patienten (54%) zeigte die Läsion eine mittlere Reflektivität.

f. Vorhandensein subretinaler Flüssigkeit

Subretinale Flüssigkeit konnte sonographisch bei 15 Patienten (15%) ermittelt werden. 82 Patienten (85%) zeigten keine Flüssigkeitsansammlung unter der Netzhaut.

3.5. Wachstum und Zeitspanne

Bei 28 Patienten (29%) wurde im Verlauf nach obigen Kriterien eine Vergrößerung der Läsion festgestellt. Bei 70 Patienten (71%) konnte bis zum Abschluß der Untersuchung kein Wachstum des Tumors beobachtet werden.

Ereignis bezeichnet Wachstum oder Ende der Studie. Der Median lag hier bei 681 Tagen mit einem 95% KI von 23 bis 1249 Tagen.

3.6. Einflußgrößen

3.6.1. Demographische Einflußgrößen

a. Geschlecht

Es bestand keine statistisch signifikante Korrelation des Geschlechtes mit der Zeit bis zum Ereigniseintritt ($p = 0,45$).

b. Patientenalter

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Alter des untersuchten Patienten bei Diagnosestellung und der Geschwindigkeit, mit der das Ereignis eintrat.

($r^2 = 0,01$, $p = 0,3$).

3.6.2. Klinische Einflußgrößen

a. Vorhandensein von Symptomen

Diejenigen Tumoren, die visuelle Symptome hervorriefen, hatten ein statistisch signifikant höheres Risiko zu wachsen als solche Tumoren, die keine visuellen Symptome hervorriefen ($p = 0,03$) (siehe Abbildung Kaplan Symptome. PPT):

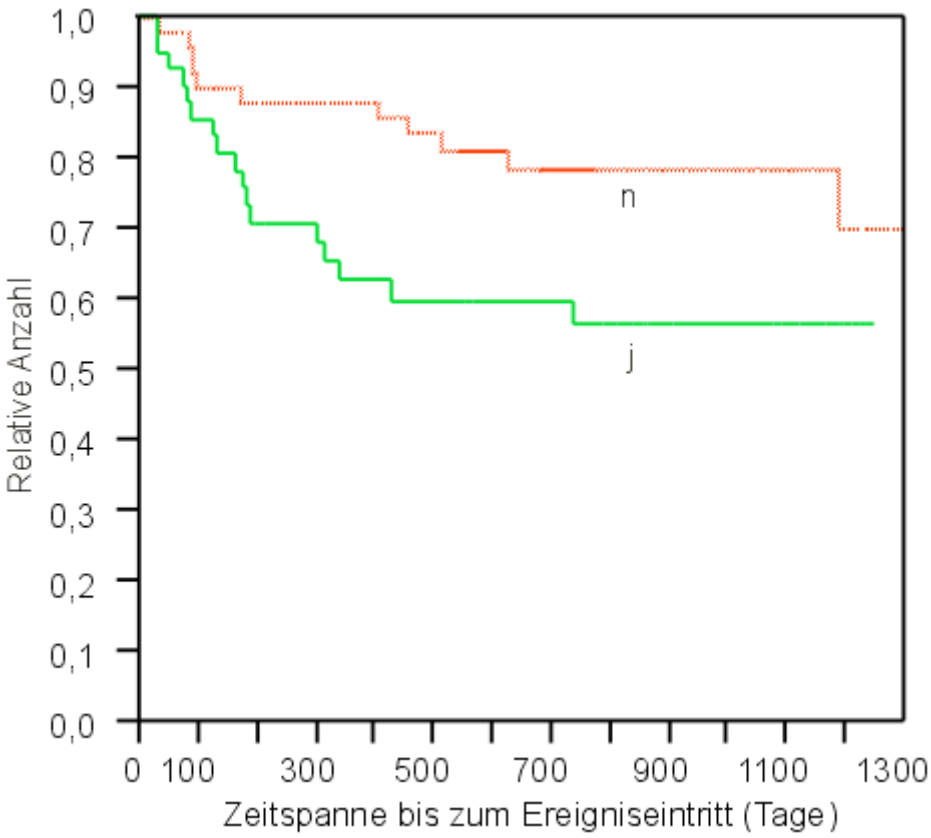

Abb. Kaplan Symptome. PPT (n = nein, j =ja)

Registrierten Patienten Schatten, so konnte bei ihnen zwar keine signifikant höhere Wachstumsneigung festgestellt werden, jedoch zeichnete sich ein deutlicher Trend in Richtung Wachstum ab ($p = 0,07$).

Bemerkten Patienten hingegen Lichtblitze, so ergab sich statistisch eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit zur Vergrößerung des Tumors (p = 0,006) (siehe Abbildung Kaplan Blitze. PPT).

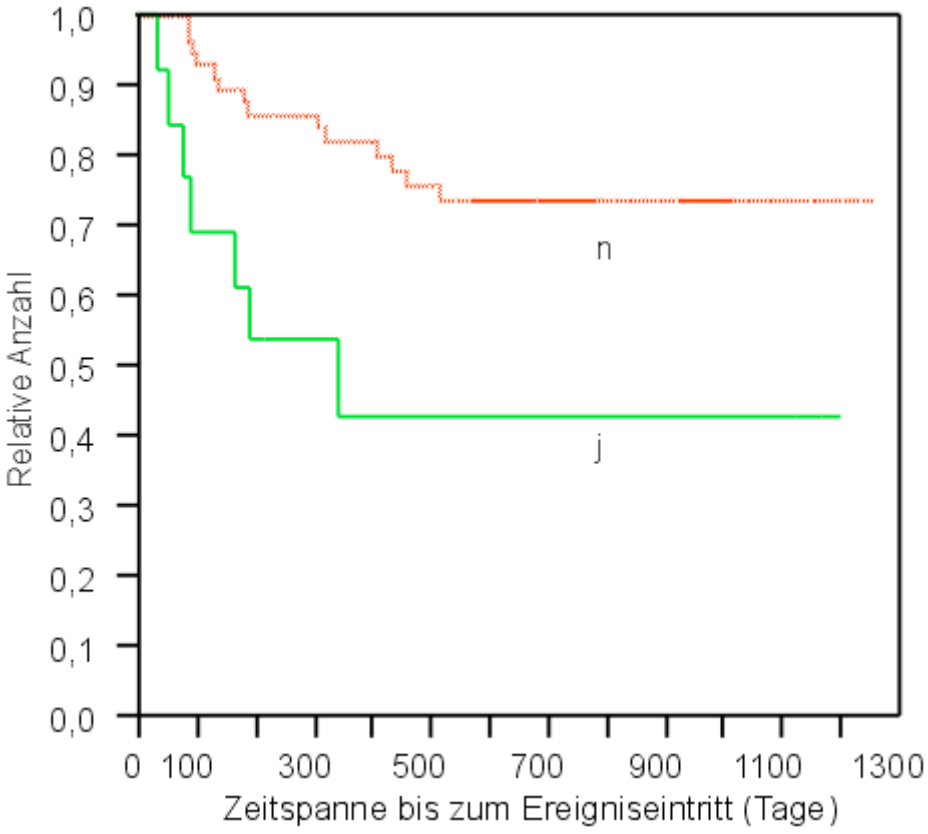

Abb. Kaplan Blitze. PPT

b. Vorhandensein subretinaler Flüssigkeit

Wurden bei der klinischen Untersuchung Flüssigkeitsansammlungen unter der Netzhaut beobachtet, so zeichnete sich eine statistisch hochsignifikant stärkere Neigung zu Tumorwachstum ab, als wenn keine subretinale Flüssigkeit festgestellt werden konnte ($p < 0{,}0001$) (siehe Abbildung Kaplan SRF. PPT).

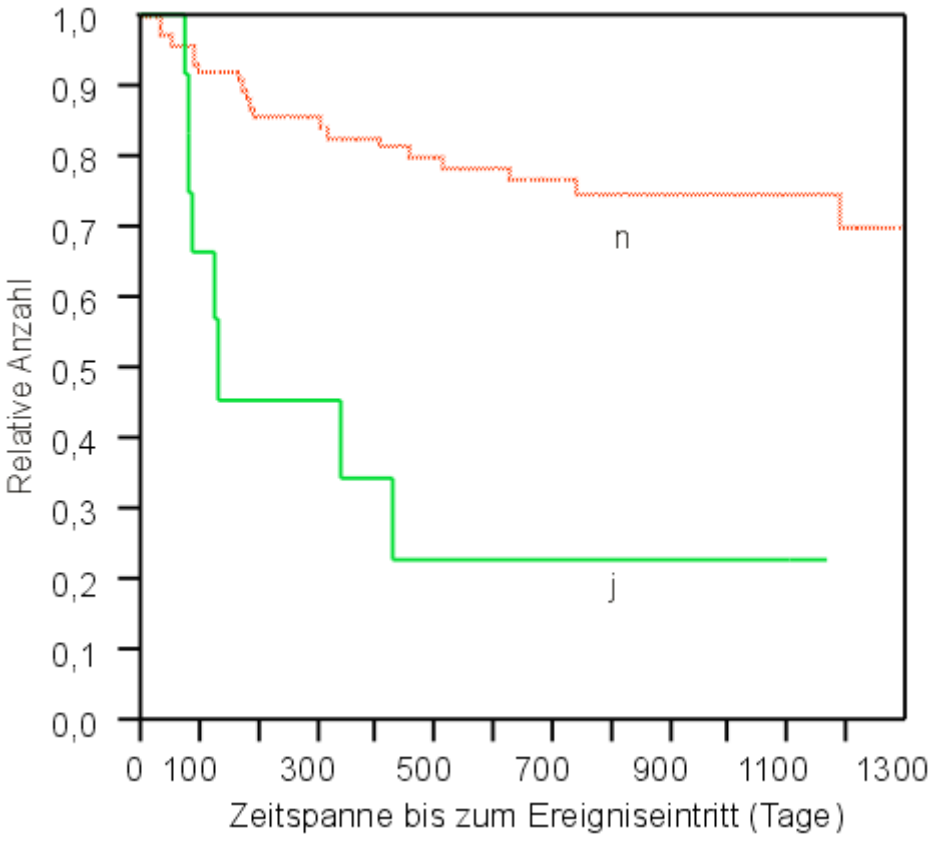

Abb. Kaplan SRF. PPT

3.6.3. Fundusfotografische Einflußgrößen

a. Maximaler basaler Durchmesser

Die maximale basale Ausdehnung des Tumors verhielt sich statistisch signifikant umgekehrt proportional zur Zeitspanne bis zum Ereigniseintritt ($r^2 = 0,13$, $p = 0,002$) (siehe Abbildung MBD. PPT).

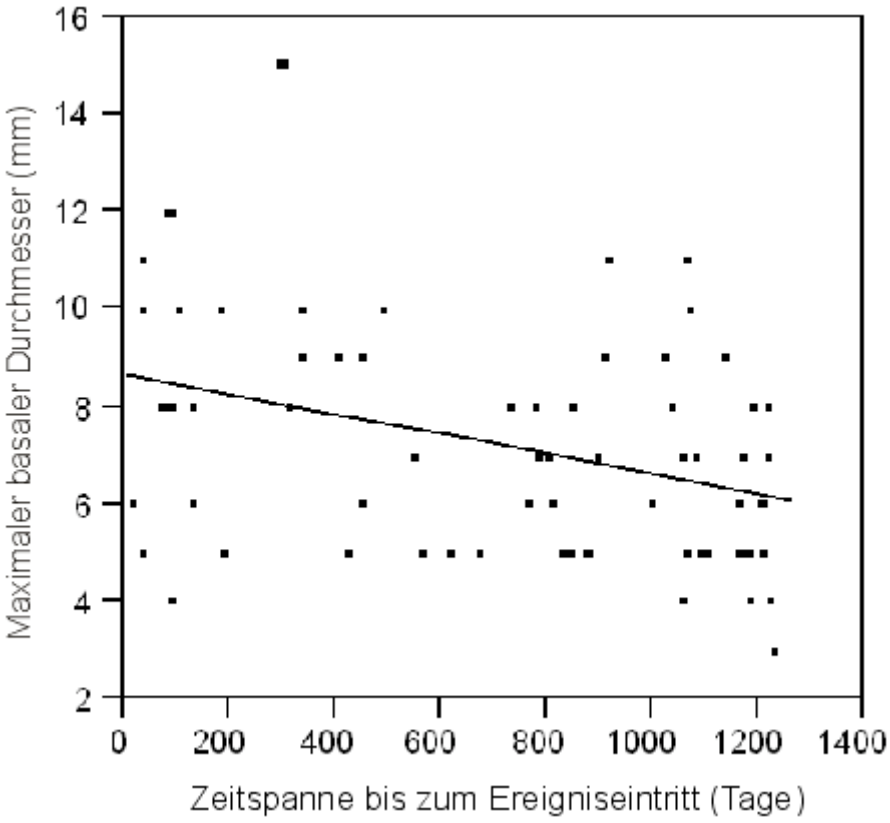

Abb. MBD. PPT

b. Abstand des posterioren Tumorrandes zur Papille

Die Entfernung der posterioren Tumorgrenze vom Sehnervenkopf zeigte statistisch keinen Einfluß auf den Eintritt einer Tumorvergrößerung ($r^2 = 0,01$, $p = 0,3$).

c. Abstand des posterioren Tumorrandes zur Foveola

Ebenso zeigte der Abstand des posterioren Tumorrandes zur Foveola keinen statistisch signifikanten Einfluß auf das Tumorwachstum ($r^2 = 0{,}005$, $p = 0{,}5$).

d. Pigmentierungsgrad der Läsion

Stark pigmentierte Läsionen tendierten dazu, rascher Wachstum zu entwickeln ($r^2 = 0{,}04$, $p = 0{,}1$). Zwischen mittelgradig und schwach pigmentierten Läsionen konnte hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

e. Vorhandensein von orangem Pigment

Die Anwesenheit von orangem Pigment war statistisch signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Tumorvergrößerung korreliert ($p = 0{,}02$) (siehe Abbildung Kaplan Oranges Pigment. PPT).

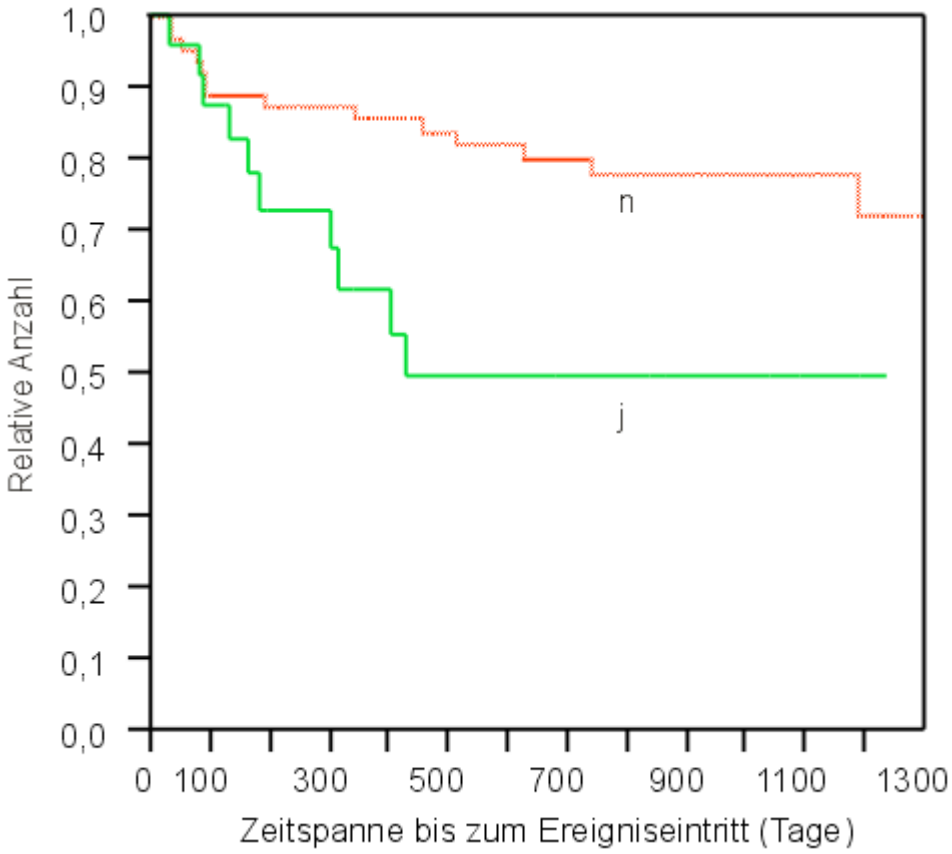

Abb. Kaplan Oranges Pigment. PPT

f. Vorhandensein von Drusen

Wurden Drusen innerhalb der Läsion beobachtet, so zeichnete sich eine statistisch signifikant geringere Neigung zu Wachstum ab, als wenn keine Drusen zu diagnostizieren waren ($p = 0,05$) (siehe Abbildung Kaplan Drusen. PPT).

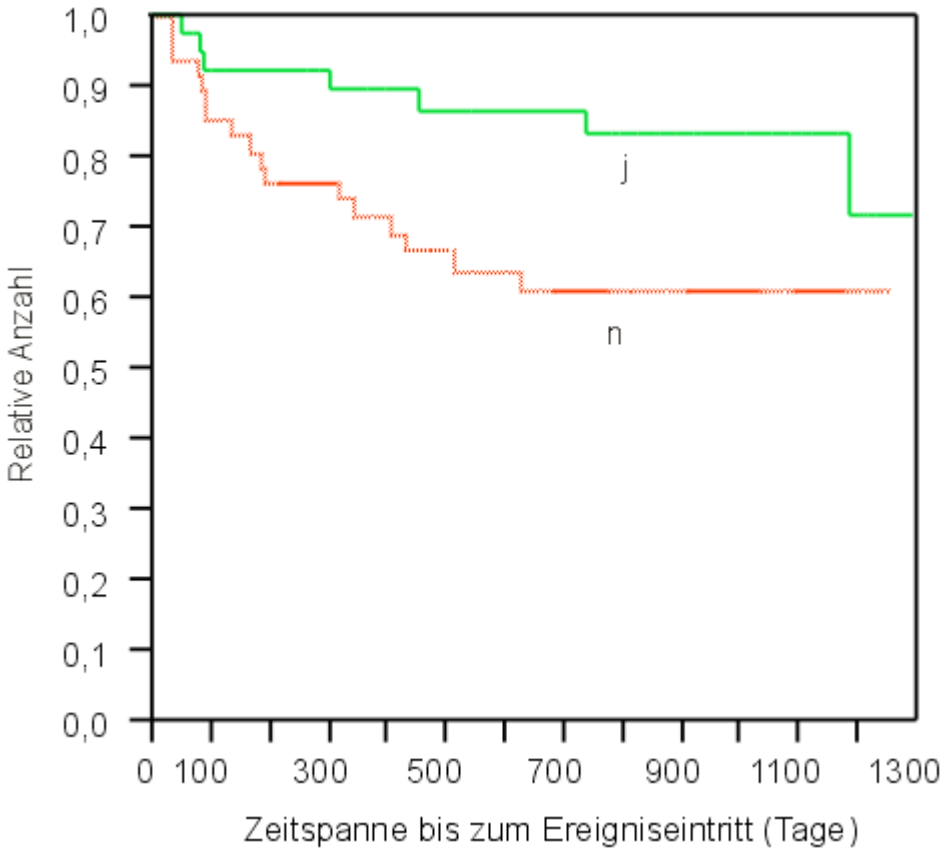

Abb. Kaplan Drusen. PPT

3.6.4. Sonographische Einflußgrößen

a. Maximale apikale Höhe

Es bestand eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der maximalen apikalen Tumorhöhe und der Wachstumswahrscheinlichkeit der Tumoren ($r^2 = 0,16$, $p<0,0001$) (siehe Abbildung MAH. PPT).

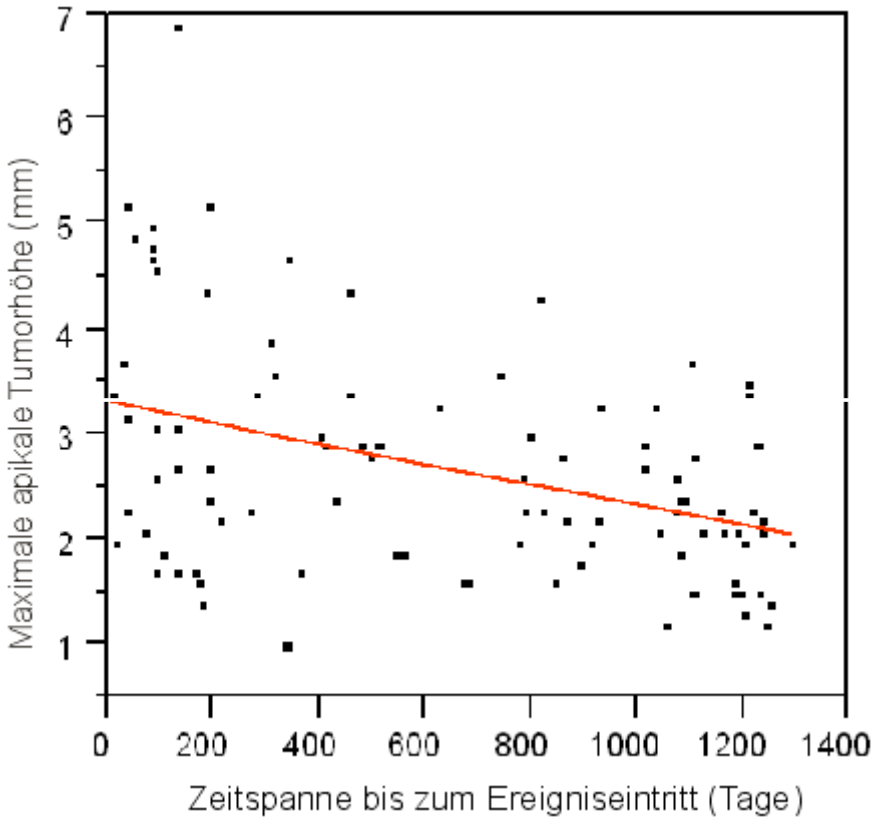

Abb. MAH. PPT

b. Größter basaler Durchmesser

Es bestand eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem größten basalen Tumordurchmesser und der Wachstumswahrscheinlichkeit der Tumoren ($r^2 = 0{,}08$, $p = 0{,}01$) (siehe Abbildung GBD. PPT).

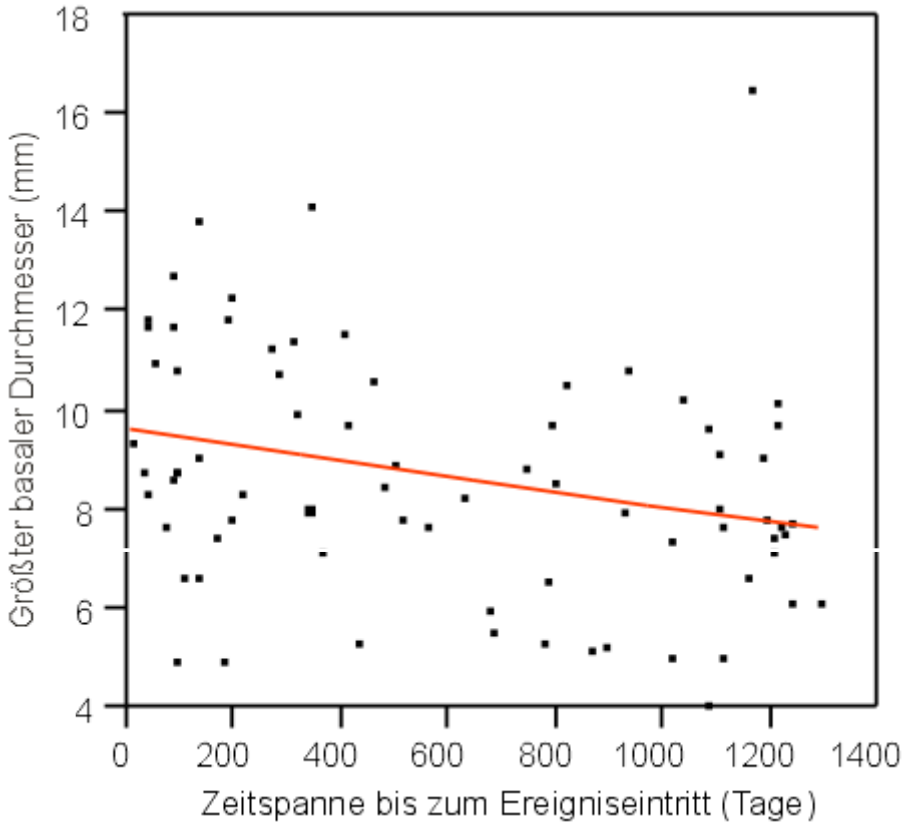

Abb. GBD. PPT

c. Reflektivität

Ein Tumor mit niedriger Reflektivität hatte eine signifikant stärkere Neigung, Wachstum zu entwickeln als ein Tumor mittlerer Reflektivität (p = 0,003) (siehe Abbildung Kaplan Reflektivität. PPT).

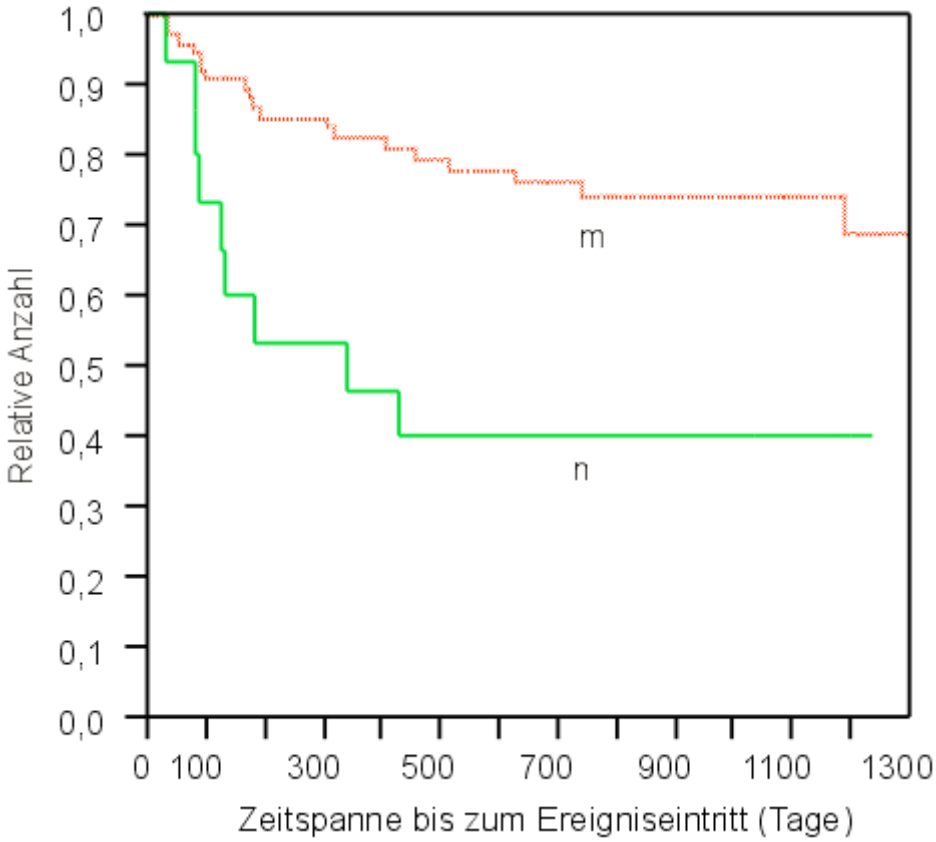

Abb. Kaplan Reflektivität. PPT

d. Vorhandensein subretinaler Flüssigkeit:

Wurde subretinale Flüssigkeit festgestellt, so zeigte die Läsion eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, sich zu vergrößern, als wenn keine Flüssigkeitsansammlung unter der Retina beobachtet werden konnte (p = 0,002) (siehe Abbildung Kaplan SRF2. PPT).

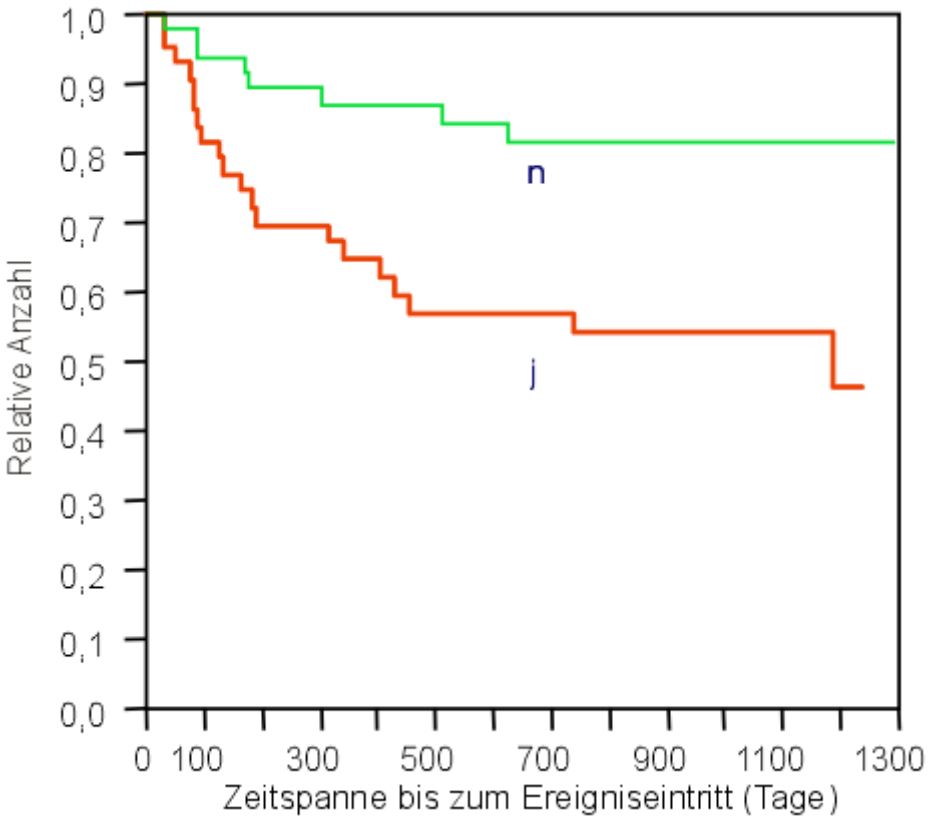

Abb. Kaplan SRF2. PPT

3.7. Multivarianzanalyse

Nach dieser Einzelanalyse aller untersuchten Faktoren wurden all diejenigen Faktoren in einer Multivarianzanalyse ausgewertet, die auch in den Einzelanalysen statistisch signifikant mit Tumorwachstum korreliert waren. Hierzu zählten:

- Vorhandensein von Symptomen ($p = 0,03$), darunter Blitze ($p = 0,006$)
- Anwesenheit subretinaler Flüssigkeit (klinisch $p < 0,0001$, sonographisch $p = 0,002$)
- Großer Durchmesser (fundusfotografisch $p = 0,002$, sonographisch $p = 0,01$)
- Vorhandensein von orangem Pigment ($p = 0,02$)
- Fehlen von Drusen ($p = 0,048$)
- Große apikale Höhe ($p < 0,0001$)
- Niedrige Reflektivität ($p = 0,003$)

In der Multivarianzanalyse (Cox-Regressionsanalyse) blieben nur noch die Faktoren Maximale apikale Höhe ($p < 0,001$) sowie das Vorhandensein von orangem Pigment ($p = 0,01$) als unabhängige Einflußfaktoren auf die Entwicklung von Tumorwachstum übrig.

4. Diskussion

Choroidale Melanome gehören nach wie vor zu den wenigen Krebsformen, die in der Regel behandelt werden, bevor ein Histopathologe Material zur Diagnosesicherung untersuchen kann [Albert, 1990]. Leider entfällt damit auch die Möglichkeit, an diesem Tumormaterial wichtige, aber nur histopathologisch erfassbare prognostische Faktoren zu bestimmen, die im Einzelfall vielleicht sogar die Therapieentscheidung beeinflußt hätten. Die meisten dieser prognostisch wichtigen Faktoren stützen sich auf bestimmte zellmorphologische Charakteristika [Mooy, 1996]. Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor für eine Metastasierung scheinen bestimmte genetische Veränderungen darzustellen [Prescher, 1996]. Allerdings ist der Nachweis dieser Veränderungen an exzidiertes Tumorgewebe (Enukleation, Tumorexzision) gebunden. Diese Therapieformen kommen jedoch bei den in der vorliegenden Studie eingeschlossenen kleineren Tumoren in der Regel nicht zur Anwendung. Verschiedene unabhängige Studien haben gezeigt, daß auch der histologische Nachweis bestimmter Tumorgefäßstrukturen, der sogenannten Mikrozirkulationsmuster (“networks”, “parallel with crosslinking”) mit einer schlechten Prognose für den Patienten korreliert ist [Char, 1994; Folberg, 1992; Folberg, 1993; Folberg, 1997; Makitie, 1997; McLean, 1997; Rummelt, 1994; Rummelt, 1994; Rummelt, 1995; Sakamoto, 1996; Seregard, 1998]. Andere MZM (“silent”, “parallel without crosslinking”) waren in denselben Studien dagegen mit einer guten Prognose quoad vitam korreliert. Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, daß diese MZM auch angiographisch darstellbar [Mueller, 1998; Mueller, 1999; Mueller, 1999] und prädiktiv für das Wachstum von kleinen choroidalen Läsionen sind. Letztendlich steht jedoch der Beweis noch aus, daß diese MZM auch tatsächlich für eine Metastasierung prädiktiv sind. Darüberhinaus sind viele Ophthalmo-Onkologen nicht mit einer angiographischen Beurteilung von Mikrozirkulationsmustern vertraut und stützen sich bei der

Abschätzung der Wachstumswahrscheinlichkeit lieber auf klinisch oder sonographisch erfassbare Parameter.

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war es daher, klinische und sonographische Charakteristika kleiner choroidaler melanozytärer Tumoren zu ermitteln, die die Wachstumswahrscheinlichkeit verläßlich voraussagen können. Zum Vergleich der gewonnenen Ergebnisse wurde die größte uns bekannte Studie zum Wachstum von kleinen melanozytären Tumoren herangezogen [Shields, 1995].

Shields untersuchte retrospektiv ein Patientenkollektiv mit unselektierten kleinen melanozytären choroidalen Tumoren bezüglich des Wachstums- und des metastatischen Potentials und versuchte, die klinischen Merkmale dieser Tumoren zu identifizieren, die ein Wachstum oder eine Metastasierung voraussagen können. Um eine subjektive Beurteilung zu vermeiden, war dabei das einzige Einschlußkriterium das Vorhandensein einer choroidalen melanozytären Läsion mit einer Dicke von maximal 3 Millimetern unabhängig davon, ob klinisch die Diagnose choroidaler Nävus oder choroidales Melanom gestellt war.

Wie in der Shields-Studie wurde auch in dieser Studie keine Vorselektion der Läsionen betreffend der klinischen Einschätzung vorgenommen. Es wurden hier jedoch Läsionen mit einer maximalen apikalen Höhe zwischen 1 und 5,5 Millimetern und einem maximalen basalen Durchmesser von mindestens 3 Millimetern bzw. mindestens 2 Papillendurchmessern untersucht. Sehr flache bzw. sehr kleine choroidale melanozytäre Läsionen sind in der Regel gutartig und tendieren nicht zu Wachstum, so daß diese Läsionen exkludiert wurden. Andererseits lag das Maximum der Tumordicke in der vorliegenden Arbeit um 2,5 mm höher.

Bezüglich des Geschlechts war in beiden Studien ein identischer Überhang an weiblichen Patienten zu verzeichnen (Frauen ≈ 60%, Männer ≈ 40%). Damit wirft sich die Frage auf, ob

prinzipiell mehr Frauen an einer kleinen melanozytären choroidalen Läsion erkranken oder ob sich lediglich Frauen eher einer augenärztlichen Untersuchung unterziehen.

Vergleicht man die Altersverteilung in den beiden Studien, wobei uns bei Shields zum Vergleich lediglich eine Einteilung in drei Altersgruppen vorliegt, so zeigt sich bei beiden Studien, daß die untersuchte Erkrankung gehäuft im mittleren bis höheren Lebensalter auftritt. Anzunehmen ist, daß die eigentliche Läsion schon seit geraumer Zeit bestanden hat, bevor sie zufällig oder aufgrund spezifischer Beschwerden bei einer augenärztlichen Untersuchung entdeckt wird. Einer vollständigen Untersuchung mit Funduskopie werden sich zudem aufgrund zunehmender Sehverschlechterung mit steigendem Lebensalter, z.B. durch Presbyopie oder internistische Grunderkrankungen, vermehrt Patienten des mittleren bis höheren Lebensalters unterziehen.

In der vorliegenden Untersuchung läßt sich mit einer praktisch identischen Verteilung der Läsionen auf das rechte (51%) sowie das linke (49%) Auge keine Bevorzugung einer Seite feststellen. Von Shields liegen dazu keine Aussagen vor. Eine bevorzugte Seitenlokalisation ist jedoch für diese Erkrankung unwahrscheinlich, da beide Augen gleichen Bedingungen ausgesetzt sind.

Vergleichbar mit der Shields-Studie ist die Sehschärfe an dem betroffenen Auge sehr gut bis gut (Shields-Studie: Visus 20/20-20/40 ≈ 80%, Vorliegende Studie: Median der Sehschärfe =0,8). Bei der hohen Sehschärfe ist sicherlich zu berücksichtigen, daß die Diagnose im Frühstadium der Läsion meist zufällig gestellt wird, z.B. im Rahmen einer Routineuntersuchung. Zudem macht sich eine solche Veränderung, wenn sie Beschwerden hervorruft, zunächst eher mit unspezifischen Symptomen wie dem Wahrnehmen von Schatten, Blitzen, Metamorphopsien oder mouches volantes bemerkbar, bevor sie zu einer

Sehschärfen-Reduktion führt. Außerdem ist zu bedenken, daß die verminderte Sehschärfe an dem betroffenen Auge nur teilweise durch die Läsion bedingt ist. In der vorliegenden Studie liegt der Anteil an Melanom-bedingter Visusminderung bei knapp 50%. Die anderen Ursachen lagen in Melanom-unabhängigen, überwiegend altersbedingten Veränderungen des Auges.

Der Augeninnendruck liegt in der vorliegenden Studie grob im Normalbereich. Allerdings sind nur solche Tumoren in die Untersuchung eingeschlossen worden, die zur ausreichenden Dokumentierbarkeit am hinteren Pol des Augapfels lagen. Dadurch ist eine Beeinflussung der Kammerwasserproduktion, -zirkulation und des -abflusses durch die eingeschlossenen kleinen Tumoren unwahrscheinlich. Shields macht zum Augeninnendruck der betroffenen Augen keine Angaben.

Der Anteil der Patienten, die Symptome bemerkten, lag in beiden Studien um 50% (Shields: ≈ 50%, vorliegende Studie: ≈ 43%). Shields führt dabei mit ca. 65% der Fälle Verschwommensehen als häufigste und Floaters/Blitze mit ca. 35% der Fälle als weitere Ursachen an. In der vorliegenden Studie rufen überwiegend Schatten (71%), weniger häufig Blitze (31%) und seltener Metamorphopsien und mouches volantes die Beschwerden hervor.
Die genannten Symptome sind allerdings in beiden Untersuchungen unspezifisch und treten ebenfalls im Rahmen altersbedingter Veränderungen oder anderer Erkrankungen des Auges auf.

Rund ein Viertel der untersuchten Patienten zeigte bei Shields subretinale Flüssigkeit. In der vorliegenden Studie war der Anteil etwas geringer mit klinisch 13 % und sonographisch 15%. Obwohl es sich klinisch zum Teil als schwierig erweist, eindeutig eine Aussage über die Anwesenheit subretinaler Flüssigkeitsansammlungen zu treffen, ergibt sich hier ein relativ

geringer Unterschied im Vergleich zur Sonographie. Mit Hilfe des Ultraschalls können jedoch unter Umständen sehr flache Abhebungen der Netzhaut erkannt werden. Bei prognostischer Relevanz dieses Tumormerkmales empfiehlt sich zur exakten Ermittlung dieser Variable also eine sonographische Untersuchung.

Von dem hier untersuchten Patientenkollektiv war in 30% eine Trübung der optischen Medien zu beobachten, wobei bis auf Ausnahmen eine Katarakt ursächlich war. Eine Linsentrübung tritt mit Zunahme des Lebensalters unabhängig vom Vorhandensein einer Grunderkrankung oder sekundär bei Vorliegen anderer Erkrankungen auf. Wie oben ausgeführt, befinden sich die in dieser Studie untersuchten Patienten vorwiegend im mittleren bis höheren Lebensalter, so daß nicht differenziert werden kann, ob die beobachtete Linsentrübung altersbedingt oder durch das Vorhandensein des festgestellten Tumors zumindest mitbedingt ist. Außerdem wurden in dieser Untersuchung Grunderkrankungen wie z.B. ein Diabetes mellitus, der für eine Linsentrübung mitverantwortlich sein kann, nicht zusätzlich berücksichtigt.

Der überwiegende Anteil (56%) der untersuchten Läsionen zeigte eine nasale Lokalisation (in Kontakt zum oberen nasalen Gefäßbogen: 26%, in Kontakt zum unteren nasalen Gefäßbogen: 14%, außerhalb der Gefäßbögen im oberen nasalen Quadranten 10%, im unteren nasalen Quadranten 5%). Weitere 22% lagen im Bereich der Fovea. Damit ergab sich auffallend häufig eine nasale bzw. zentrale Lage. Ein direkter Vergleich zwischen beiden Studien ist schwierig, da jeweils eine andere Bewertung der Lage vorgenommen wurde. Shields unterteilte grober nach inferiorer, superiorer, temporaler, nasaler und makulärer Lage.

Der überwiegende Teil der untersuchten Tumoren bei Shields war im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung temporal (30%) am Fundus zu finden. Auf die anderen Gebiete verteilten sich die Läsionen nahezu gleichmäßig (jeweils zwischen 15 und 21%). Die Ursache

für die Bevorzugung der nasalen Lokalisation in der vorliegenden Studie und der Unterschied zwischen beiden Untersuchungen sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht erklärbar.

Bezüglich der Größe liegt von Shields eine Einteilung der größten basalen Ausdehnung der Läsionen in drei Gruppen vor. Knapp die Hälfte aller Tumoren hatte eine Ausdehnung von 0-5 mm, die andere Hälfte nahmen Tumoren mit einer Ausdehnung von 5,1-10 mm ein und ein geringer Anteil fiel auf Läsionen von 10,1-15 mm. Dabei wurde die Bestimmung der Größe anhand der indirekten Ophthalmoskopie geschätzt. Wie oben ausgeführt, wurde in der vorliegenden Arbeit der maximale basale Durchmesser bei mindestens 3 mm bzw. zwei Papillendurchmessern angesetzt. Die größte Ausdehnung lag hier vergleichbar mit der Shields-Studie bei 15 mm und der Median bei 7 mm. Neben dem maximalen basalen Durchmesser wurde in der vorliegenden Studie zusätzlich der minimale basale Durchmesser bestimmt. Dadurch konnte bei länglichen Tumoren in zwei Ebenen ein Größenvergleich vorgenommen und Wachstum in zwei Richtungen berücksichtigt werden. Außerdem wurde die Größe hier anhand von standardisierten Farbfundusfotographien dokumentiert, was einen exakten und direkten Größenvergleich im Verlauf ermöglicht. Zusätzlich wurde die Größe sonographisch gemessen. Dabei war festzustellen, daß die fotographisch und sonographisch bestimmte Ausdehnung, wenn man die 95% KI vergleicht, um maximal 1,4 mm differierten und die Mediane um 1,1 mm zugunsten einer höheren Größe bei der Ultraschall-Vermessung.

Somit ist die fotographische Größenbestimmung im Vergleich relativ exakt, erfaßt jedoch unter Umständen nicht alle tief gelegenen Anteile des zu beobachtenden Tumors. Beim Vergleich muß allerdings berücksichtigt werden, daß fotographisch der maximale und minimale basale Durchmesser und sonographisch der maximale longitudinale und maximale transversale Durchmesser bestimmt wurden.

Die Beziehung des posterioren Tumorrandes zur Papille zwischen beiden Studien zu vergleichen gestaltet sich deshalb schwierig, da jeweils eine andere Auswertung vorgenommen wurde. Shields gruppierte nach 1. Berührung des Sehnervenkopfes, 2. einem Abstand von 0,1-3 mm von der Papille und 3. >3 mm bis zum Äquator sowie 4. einer Lage zwischen Äquator und ora serrata, wobei ca.70% aller Läsionen in die Gruppe 3 fielen. In der vorliegenden Studie liegt der mediane Abstand des posterioren Tumorrandes zur Papille bei 3 mm. Die Entfernung ist dabei von dem oben genannten Einschlußkriterium der ausreichenden Dokumentierbarkeit mit einer Lage am hinteren Pol mit bedingt. Der Rückschluß einer bevorzugten Lage der Läsionen in enger Beziehung zur Papille kann also nicht gezogen werden.

Ähnlich verhält es sich mit der Lagebeziehung zur Fovea. Bei der Einteilung von Shields nach einer Lage 1. Subfoveal, 2. zwischen 0,1 und 3 mm und 3. über 3 mm von der Fovea entfernt lagen fast 70% der Tumoren in der 3. Gruppe. In der vorliegenden Studie lag der Median wiederum bei 3 mm Abstand von der Fovea.

Der Grad der Pigmentierung läßt sich zwischen beiden Studien nur grob vergleichen. Shields unterschied die Läsionen lediglich nach der Färbung „braun“ und „gelb“ und klassifizierte dabei ca. drei Viertel aller Tumoren als braun. In der vorliegenden Arbeit wurden die meisten Tumoren als mittelgradig (53%), weniger als gering (40%) und sehr wenige als stark pigmentiert (7%) eingestuft. Setzt man „gelb“ und „hell“ bzw. „braun“ und „dunkler“ als ähnlich voraus, so überwiegen in beiden Untersuchungen die stärker pigmentierten Läsionen. Dabei ist zu beachten, daß die Färbung der Läsionen auch von der Qualität der Fotografie abhängt. Zudem spielt die subjektive Betrachtung durch den Beurteilenden hier eine vergleichsweise große Rolle. Schließlich sind viele der Läsionen nicht einheitlich pigmentiert und weisen innerhalb ihrer Grenzen Zonen mit unterschiedlicher Färbung auf, was die Graduierung zum Teil erschwert.

Beide Studien zeigen mit etwa einem Viertel nahezu Übereinstimmung bezüglich der Häufigkeit, mit der oranges Pigment innerhalb der Läsionen vorkommt. Zugegebenermaßen ist die Entscheidung, ob es sich bei einer orangen Färbung innerhalb einer choroidalen melanozytären Läsion tatsächlich um oranges Pigment handelt, dabei zum Teil schwierig und bedarf einer erfahrenen Betrachtung.

Ebenso war der Anteil der Tumoren, der Drusen enthielt, in beiden Studien vergleichbar um 50%. Bei unregelmäßig pigmentierten Tumoren ist es auch bei diesem Kriterium zuweilen schwierig, sich festzulegen.

Aufgrund der unterschiedlich gewählten genannten Einschlußkriterien (Shields: Tumoren ≤ 3 mm, vorliegende Studie: MAH 1-5,5 mm) ist die gemessene Tumordicke zwischen den Studien nicht unmittelbar zu vergleichen. Shields gliederte die Werte wiederum in drei Gruppen. Nahezu 50% der untersuchten Tumoren lagen dabei in dem Bereich zwischen 0-1 mm, der in der vorliegenden Arbeit nicht eingeschlossen ist. Weitere ca. 30% zeigten bei Shields eine Dicke von 1,1-2 mm und die restlichen ca. 20% lagen zwischen 2,1-3 mm.
In der vorliegenden Studie lag der Median mit 2,4 mm in dieser letzten Gruppe.

Tumorwachstum zeigten bei Shields 18% der untersuchten Läsionen. Im Vergleich dazu war in der vorliegenden Studie nachgewiesenes Wachstum bei 29% der untersuchten Tumoren festzustellen. Dieser Unterschied wird noch deutlicher, wenn man die jeweiligen Kriterien dafür, wann eine Läsion als gewachsen gilt, mit in die Analyse einbezieht. Bei Shields wurde Wachstum als Zunahme der basalen Ausdehnung um mindestens 0,3 mm im Fundusfoto-Vergleich oder als Zunahme der Dicke um 0,5 mm im Ultraschall bestimmt. In der vorliegenden Arbeit wurde bei gleichem Grenzwert für eine Zunahme der sonographisch ermittelten maximalen apikalen Tumorhöhe der Grenzwert für eine horizontale

Größenzunahme höher angesetzt mit mindestens 1,5 mm Vergrößerung des größten basalen Durchmessers im Ultraschall und/oder Wachstum eines Tumorrandes um mindestens 0,75 mm in der standardisierten Farbfundus-Fotografie.

Eine wesentliche Erklärung für die Differenz der Wachstumszahlen liegt dabei sicherlich in der unterschiedlichen Festlegung der Einschlußkriterien. Sehr flache Läsionen, die in der Regel gutartig sind und kein Wachstum zeigen, wurden in der vorliegenden Untersuchung von vornherein exkludiert, so daß sich der Anteil an gewachsenen Läsionen hier erhöht. Die Grenzwerte wurden hier höher definiert, um den Rahmen der Meßgenauigkeit sicher nicht zu unterschreiten.

Die Zeitspanne bis zum Wachstums- bzw. Ereigniseintritt war mit 25 Monaten bei Shields und ca. 23 Monaten hier nahezu vergleichbar.

In dieser größten uns bekannten Studie zum Wachstum von kleinen melanozytären Tumoren wurden folgende klinisch und sonographisch erfaßbaren prognostischen Faktoren gefunden: Tumordicke, Tumordurchmesser, posteriore Lage des Tumors, eine positive Anamnese (Blitze, Mouches volantes, Verschwommensehen), oranges Pigment auf der Tumoroberfläche sowie die Anwesenheit einer Begleitablatio. Dagegen werden Drusen im Allgemeinen als Zeichen für das Vorliegen eines Nävus ohne Wachstumstendenz angesehen. Shields gliedert die gewonnen Ergebnisse dabei auf nach Signifikanz bezüglich der Entwicklung von einerseits Metastasen und andererseits Wachstum. Die Variable „Tumordicke“ zeigte dabei bezüglich des Tumorwachstums und der Tumormetastasierung das höchste relative Risiko. Sie erwies sich zudem als unabhängiger Vorhersagewert.

Das zweithöchste relative Risiko, Metastasierung zu entwickeln, hatten Tumoren mit einem großen basalen Durchmesser. Diese Variable war ebenfalls hochsignifikant bezogen auf die Voraussage, Wachstum zu entwickeln.

Die beiden zuvor genannten Faktoren lassen sich unter dem Begriff Tumordimension summieren und können nicht völlig unabhängig voneinander betrachtet werden. So bemerkt Shields, daß die Tumordicke und der größte basale Tumordurchmesser in der Multivarianz-analyse als Äquivalent austauschbar waren.

Bezüglich der Lokalisation des Tumors stellte sich heraus, daß Tumoren, welche die Papille berührten, mit einer höheren Metastasierungswahrscheinlichkeit assoziiert waren als solche, deren posteriorer Rand weiter von der Papille entfernt war. Berührung der Papille gehörte hier ebenfalls zu den unabhängigen Voraussagefaktoren. Das Wachstum betreffend gehörte zudem eine Fovea-nahe Lage zu den signifikanten prädiktiven Faktoren und es ergab sich das zweithöchste relative Risiko. Auch dabei stellte sich in der Multivarianzanalyse Unabhängigkeit heraus.

Bei positiver Anamnese waren Symptome wie Verschwommensehen mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, Metastasierung zu entwickeln und diese Variable stellte sich als unabhängig - auch für Wachstum - heraus. Shields führte davon getrennt eine verminderte Sehschärfe ebenfalls als signifikant auf. Symptome wie verschwommenes Sehen und Blitze/Mouches Volantes sowie unabhängig davon aufgeführt eine verminderte Sehschärfe waren auch signifikant mit Wachstum assoziiert, wobei hier das relative Risiko für Verschwommensehen höher war.

Oranges Pigment und eine Begleitablatio zeigten eine Signifikanz sowohl was eine erhöhte Metastasierungs- als auch was eine größere Wachstumswahrscheinlichkeit betrifft. Das relative Risiko für Metastasierung war vergleichsweise klein. Für Wachstum erwies sich das relative Risiko als größer und es zeigte sich Unabhängigkeit der Variablen.

Weiterhin war dokumentiertes Tumorwachstum ein signifikanter klinischer Faktor, der eine Metastasierung vorhersagen konnte. Diese Variable gehörte zudem zu den Faktoren mit dem höchsten relativen Risiko und stellte sich als unabhängiger Vorhersagewert dar. Nach Shields erhöht dokumentiertes Wachstum eines kleinen melanozytären choroidalen Tumors das Risiko einer Metastasierung um fast acht mal verglichen mit einem Tumor, der kein Wachstum zeigt.

Schließlich versuchte Shields, das kombinierte relative Risiko abzuschätzen, Metastasen zu entwickeln. Dabei wurde das relative Risiko für kombinierte Merkmale verglichen mit der Abwesenheit dieser Faktoren. Wenn die genannten Variablen als unabhängig zugrunde gelegt werden, multipliziert sich das Risiko einer Metastasierung bei Anwesenheit von zwei oder mehr dieser Risikofaktoren.

Den Einfluß einer Tumorbehandlung zu beurteilen erwies sich als schwierig. Bezüglich der Metastasierung war der Effekt einer Therapie unter Beobachtung der signifikanten Variablen nicht abzuschätzen, bedingt durch den vergleichsweise geringen Anteil an metastatischen Ereignissen trotz des sehr großen Patientenkollektivs. Zudem war Shields` Studie retrospektiv und nicht randomisiert angelegt. Auf das Wachstum bezogen ergab sich ein signifikant geringeres Risiko, wenn initial therapiert wurde. Diese Korrelation zeigt jedoch lediglich, daß Therapie ein assoziierter, nicht zwingend aber ein ursächlicher Faktor für geringere Metastasierung war. Möglich ist, daß andere Einflüsse Metastasierung verursachen, die mit

Wachstum und/oder Mangel an Therapie assoziiert sind. Die individuellen Behandlungsmodalitäten wurden aufgrund der kleinen Fallzahlen für jeden Behandlungsmodus nicht analysiert.

Augen, die primär enukleiert wurden, waren dadurch von der Analyse bezüglich des Tumorwachstums ausgeschlossen. Wären diese Augen nicht initial behandelt worden, hätte sich wahrscheinlich der Prozentsatz an gewachsenen und eventuell metastasierten Tumoren erhöht. Insofern ergab sich im Vornherein eine gewisse Selektierung an hochverdächtigen Läsionen, deren Beitrag an wertvollen Informationen für die Analyse somit fehlt.

Insgesamt postulierte Shields, daß die Ergebnisse ihrer Studie es erlauben, Risikofaktoren einer Metastasierung kleiner melanozytärer choroidaler Läsionen zu identifizieren.

Auch in unserer Studie konnten die genannten Faktoren Tumordicke, Tumordurchmesser, eine positive Anamnese (Blitze, Mouches volantes, Verschwommensehen), oranges Pigment auf der Tumoroberfläche sowie die Anwesenheit einer Begleitablatio in ihrer prognostischen Signifikanz für bzw. gegen Wachstum bestätigt werden. Im Gegensatz zu Shields` Studie wurde in der vorliegenden Untersuchung lediglich das Ereignis Wachstum (bzw. Studienende) herangezogen. Im Rahmen des prospektiven Studiendesigns wurde bei festgestelltem Wachstum zusammen mit dem Patienten die Einleitung einer adäquaten Therapie entschieden und der Patient schied aus der Studie aus.

Eine posteriore Lage als prognostisch signifikanter Faktor konnte in der vorliegenden Studie als einziger nicht bestätigt werden. Da mit der Festlegung der Einschlußkriterien die Lage bereits in einem bestimmten Rahmen determiniert war, läßt sich aus der vorliegenden Studie keine sinnvolle Aussage dazu treffen.

Das klinische Charakteristikum „Vorhandensein visueller Symptome“ von kleinen choroidalen melanozytären Läsionen zeigte in der vorliegenden Arbeit innerhalb der statistisch signifikanten Faktoren die vergleichsweise geringste Bedeutung für Wachstum.
Bei dem einzigen subjektiven Faktor muß dabei zum einen sicherlich die individuelle Empfindlichkeit des Betroffenen mit berücksichtigt werden. Zum anderen wird nicht jede Millimeter-kleine Vergrößerung, die objektiv mit Hilfe der Sonographie gemessen werden kann, Beschwerden hervorrufen, besonders wenn eine lediglich geringe Mitreaktion des umgebenden Gewebes stattfindet.
Der grundsätzliche Zusammenhang zwischen Symptomwahrnehmung und Größenzunahme ist nachvollziehbar. Eine statische, flache und im Verhältnis zur Netzhautfläche kleine Läsion wird der Patient kaum wahrnehmen. Verändert sie sich und mit ihr das umgebende Netzhaut-Aderhaut-Gewebe, so wird der Betroffene diese Veränderung eher bemerken. Daß Blitze unter den Beschwerden einen hohen Stellenwert einnehmen, erscheint logisch. Eine wachsende Läsion kann die darüberliegende Netzhaut abheben und dadurch solche Symptome hervorrufen. Die Tendenz des Merkmals „Schatten“ in Richtung Wachstum ist dadurch erklärbar, daß eine im Wachstum begriffene Läsion eine Begleitablatio verursachen kann, die dann eine solche Wahrnehmung hervorruft. Insgesamt erweist sich das Charakteristikum „Symptom“ als ein zwar unspezifischer, aber sehr einfach zu erhebender erster Anhaltspunkt, um eine eventuelle Größenzunahme einer melanozytären Läsion festzustellen, der dem Patienten auch zur Selbstkontrolle dienen kann.

An zweiter Stelle unter den signifikanten Faktoren findet sich das Vorhandensein von orangem Pigment. Im Vergleich zu den folgenden Faktoren besaß dieses Charakteristikum zwar eine geringere Signifikanz. Als eines der beiden einzigen Merkmale, die sich als unabhängig erwiesen und zudem als einziges Melanom-spezifisches Merkmal besitzt es jedoch einen hohen Stellenwert in der Wachstumsdiagnostik kleiner choroidaler

melanozytärer Tumoren. Zudem handelt es sich um ein klinisches Merkmal, das mittels Blickdiagnose einfach zu bestimmen ist.

Der sonographisch ermittelte größte basale Durchmesser stand an dritter Stelle. Erstaunlicherweise ergab der im Fundusfoto ausgemessene maximale basale Durchmesser eine noch höhere Signifikanz. Das legt die Schlußfolgerung nahe, daß solche Tumoren, die bereits klinisch groß erscheinen, noch wahrscheinlicher wachsen, da sonographisch unter Umständen klinisch nicht erfaßbare tiefe Ausläufer des gleichen Tumors mitbestimmt werden. Da bei beiden Faktoren kleinste Veränderungen erfaßt werden müssen, die zum einen an die Grenze der Meßgenauigkeit heranreichen, zum anderen für den Patienten eine bedeutende Konsequenz besitzen, ist die doppelte Kontrolle durch Sonographie und Foto-Vergleich sinnvoll.

Von gleicher Signifikanz wie die Tumorgröße im Fundusfoto war das Vorhandensein subretinaler Flüssigkeit in der Ultraschall-Untersuchung. Die Signifikanz bei klinisch sichtbarer subretinaler Flüssigkeit war wiederum noch größer. Ähnlich wie zuvor postuliert kann man folgern, daß eine bereits klinisch sichtbare Begleitablatio ein noch stärkerer Indikator für Wachstum ist, da sonographisch teilweise Ablationes darstellbar sind, bevor sie klinisch sichtbar werden. Umgekehrt kann im Ultraschall unter Umständen dieser hier hochsignifikante und damit für die Wachstumswahrscheinlichkeit verläßliche prognostische Faktor früher ermittelt werden.

Schließlich war die maximale apikale Höhe von höchster Signifikanz. Zusammen mit dem Ergebnis, daß dieses Charakteristikum von den einzigen beiden unabhängigen Variablen den kleineren p-Wert zeigte, kann man hier schließen, daß die Tumordicke von hoher prognostischer Relevanz ist.

Zusätzlich zu den von Shields ermittelten Faktoren mit prognostischer Signifikanz für Wachstum stellten sich zwei weitere Faktoren dafür als bedeutsam heraus: Drusen und Reflektivität. Da die Anwesenheit von Drusen negativ mit Wachstum korreliert war, kann diese klinisch zu ermittelnde Erscheinung als prognostisch günstiges Zeichen gewertet werden. Vorsicht ist allerdings deshalb geboten, weil zum einen sowohl Drusen als auch oranges Pigment innerhalb einer Läsion beobachtet wurden. Dabei wirft sich die Frage auf, ob das zusätzliche Auftreten von orangem Pigment als Zeichen einer malignen Transformation einer ursprünglich gutartigen Läsion betrachtet werden kann. Zum anderen war die Signifikanz im Vergleich zu allen anderen Charakteristika am geringsten.

Zusammenfassend erscheint es sinnvoll, die genannten Untersuchungen routinemäßig bei Patienten mit kleinen choroidalen melanozytären Tumoren durchzuführen, insbesondere wenn der Patient bezüglich des wahrscheinlichen biologischen Verhaltens seines Tumors beraten werden soll. Außerdem halten wir unser vorgestelltes Patientenkollektiv aufgrund der erhobenen Zwischenergebnisse als repräsentativ für weitere Untersuchungen, z.B. im Hinblick auf eine Metastasierung und werden diese Patienten auch weiterhin regelmäßig nachuntersuchen.

5. Zusammenfassung

Das Management kleiner choroidaler melanozytärer Tumoren ist aufgrund der unklaren Definition des natürlichen Verlaufs umstritten. Histologisch und labortechnisch erfaßbare prognostische Faktoren sind für die Praxis ungeeignet. Daher sollten klinische und sonographische Charakteristika und ihre prognostische Bedeutung für die Zeit bis zum Wachstum ermittelt werden.

Mit diesem Ziel wurden prospektiv 98 Patienten untersucht, die sich im Zeitraum von 1997 bis 2000 in der ophthalmo-onkologischen Ambulanz der Augenklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München vorstellten. Es wurden demographische und anamnestische Faktoren, Sehschärfe, Spaltlampenbefunde, Augeninnendruck, funduskopische, fundusfotografische sowie sonographische Merkmale erfaßt und dokumentiert.

Als statistisch signifikant für die Zeit bis zum Wachstum wurden die Charakteristika Vorhandensein von Symptomen ($p = 0,03$), Anwesenheit subretinaler Flüssigkeit (klinisch $p < 0,0001$, sonographisch $p = 0,002$), großer Durchmesser (Fundusfoto $p = 0,002$, sonographisch $p = 0,01$), Vorhandensein von orangem Pigment ($p = 0,02$), Fehlen von Drusen ($p = 0,048$), große apikale Höhe ($p < 0,0001$) und niedrige Reflektivität ($p = 0,003$). Als unabhängig stellten sich die Einflußfaktoren Maximale apikale Höhe ($p < 0,001$) sowie das Vorhandensein von orangem Pigment ($p = 0,01$) heraus.

Daher erscheint es sinnvoll, Patienten mit kleinen choroidalen melanozytären Tumoren hinsichtlich dieser Charakteristika zu untersuchen, insbesondere, wenn der Patient bezüglich des wahrscheinlichen biologischen Verhaltens seines Tumors beraten werden soll.

6. Literaturverzeichnis

Albert D, Marcus D; Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the collaborative ocular melanoma study. Arch Ophthalmol (1990) 108:1268-1273

Alizadeh H, Ma D, Berman M, Bellingham D, Comerford S, Gething M, Sambrook J, Niederkorn J; Tissue-type plasminogen activator-induced invasion and metastasis of murine melanomas. Curr Eye Res (1995) 14:449-458

Augsburger J, Gonder J, Amsel J, Shields J, Donoso L; Growth rates and doubling times of posterior uveal melanoma. Ophthalmology (1984) 91:1709-1715

Augsburger J, Schroeder R, Territo C, Gamel J, Shields J; Clinical parameters predictive of enlargement of melanocytic choroidal lesions. Brit J Ophthalmol (1989) 73:911-917

Augsburger J; Is observation really appropriate for small choroidal melanomas.
Trans Am Ophthalmol Soc (1993) 91:147-168

Barr C, Sipperley J, Nicholson D; Small melanomas of the choroids. Arch Ophthalmol (1978) 96:1580-1582

Bonnett D, Kacperek A, Sheen M, Goodall R, Saxton T; The 62 MeV proton beam for the treatment of ocular melanoma at Clatterbridge. Br J Radiol (1993) 66:907-914

Bornfeld N, Huser U, Sauerwein W, Wessing A, Sack H; Präoperative Bestrahlung vor Enukleation beim malignen Melanom der Uvea. Klin Monatsbl Augenheilk (1989) 194:252-260

Burns R, Fraunfelder F, Klass A; A laboratory evaluation of enucleation in treatment of intraocular malignant melanoma. Arch Ophthalmol (1962) 67:490-500

Butler P, Char D, Zarbin M, Kroll S; Natural history of indeterminate pigmented choroidal tumors. Ophthalmology (l994) 101:710-716

Chang M, Zimmermann L, MC Lean I; The persisting pseudomelanoma problem. Arch Ophthalmol (1984) 102:726-727

Char D, Hogan M; Management of small elevated pigmented choroidal lesions. Brit J Ophthalmol (1977) 61:54-58

Char D; Metastatic choroidal melanoma. Am J Ophthalmol (1978) 86:76-80

Char D, Kroll S, Crawford J, CTBrien J, Lattman J; Uveal melanoma cycling, vascular patterns and prognosis. Inv Ophth Vis Sei (1994) 35:17-21

Coleman K, Baak J, Van DP, Mullaney J; Prognostic value of morphometric features and the Callender classification in uveal melanomas. Ophthalmology (1996) 103:1634-1641

Collaborative ocular melanoma study group; Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma. Arch Ophthalmol (1997) 115:1537-1544

Collaborative ocular melanoma study group; Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative ocular melanoma study. COMS report no. 6. Am J Ophthalmol (1998a) 125:745-766

Collaborative ocular melanoma study group; The Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma. I: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS report no. 9. Am J Ophthalmol (1998b) 125:767-778

Collaborative ocular melanoma study group; The Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma. II: initial mortality fmdings. COMS report no. 10. Am J Ophthalmol (1998c) 125:779-796

Courdi A, Brassart N, Herault J, Chauvel P; The depth-dependent radiation response of human melanoma cells exposed to 65 MeV protons. Br J Radiol (1994) 67:800-804

Crombie I; Racial differences in melanoma incidence. Br J Cancer (1979) 40:185-193

Crombie I; Variation of melanoma incidence with latitude in Norm America and Europe. Br J Cancer (1979) 40:774-781

Damato B; An approach to the management of patients with uveal melanoma. Eye (1993) 7:388-397

Davidorf F, Lang J; Small malignant melanomas of the choroid. Am J Ophthalmol.(1974) 78:788-793

Davidorf F, Lang J; The natural history of malignant melanoma of the choroid: small vs large tumors. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol (1975) 79:310-320

De Potter P, Shields C, Shields J, Cater J, Tardio D; Impact of enucleation versus plaque radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma on patient survival. Brit J Ophthalmol (1994) 78:109-114

Diener –West M, Hawkins B, Markowitz J, Schachat A; A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta- analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. Arch Ophthalmol (1992) 110:245-250

Donoso L, Berd D, Augsburger J, Mastrangelo M, Shields J; Metastatic uveal melanoma. Pretherapy serum liver enzyme and liver scan abnormalities. Arch Ophthalmol (1985a) 103:796-798

Donoso L, Shields J, Augsburger J, Orth D, Johnson P; Metastatic uveal melanoma: diffuse hepatic metastasis in a patient with concurrent normal serum liver enzyme levels and liver scan. Arch Ophthalmol (1985b) 103:758-758

Donoso L, Felberg N, Edelberg K, Borlinghaus P, Herlyn M; Metastatic uveal melanoma: an ocular melanoma associated antigen in the serum of patients with metastatic disease. J Immunoassay (1986) 7:273-283

Egan K, Seddon J, Glynn R, Gragoudas E, Albert D; Epidemiologic aspects of uveal melanoma. Surv Ophthalmol (1988) 32:239-251

Einhorn L, Burgess M, Gottlieb J; Metastatic patterns of choroidal melanoma. Cancer (1974) 34:1001-1004

Fidler I, Gersten D, Hart I; The biology of cancer invasion and metastasis. Adv Cancer Res (1978a) 28:149-250

Fidler I; Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis. Cancer Res (1978b) 38:2651-2660

Finger P, Packer S, Paglione R, Gatz J, Ho T, Bosworth J; Thermoradiation of choroidal melanoma. Clinical experience. Ophthalmology (1989) 96:1384-1388

Finger P, Lu D, Buffa A, De Blasio D, Bosworth J; Palladium-103 versus Iodine-125 for ophthalmic plaque radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys (1993) 27:849-854

Finger P, Buffa A, Mishra S, Berson A, Bosworth J, Vikram B; Palladium 103 plaque radiotherapy for uveal melanoma. Clinical experience. Ophthalmology (1994) 101:256-263

Finger P; Radiation therapy for choroidal melanoma. Surv Ophthalmol (1997) 42:215-232

Folberg R, Pe'er J, Gruman L, Woolson R, Jeng G, Montague P, Moninger T, Yi H, Moore K; The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma: a matched case-control study. Hum Pathol (1992) 23:1298-1305

Folberg R, Rummelt V, Parys S, Van GR, Hwang T, Woolson R, Pe'er J, Gruman L; The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. Ophthalmology (1993) 100:1389-1398

Folberg R, Mehaffey M, Gardner L, Meyer M, Rummelt V, Pe'er J; The microcirculation of choroidal and ciliary body melanomas. Eye (1997) 11:227-238

Folkman J; Tumor Angiogenesis. Advances in cancer research (1985) 43:175-201

Folkman J; What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst (1990) 82:4-6

Folkman J; Clinical applications of reserach on angiogenesis. N Engl J Med (1995) 333:1757-1763

Fraunfelder F, Boozman F, Wilson R, Thomas A; No-touch technique for inraocular malignant melanomas. Arch Ophthalmol (1977) 95:1616-1620

Gamel J, Greenberg R, McLean I, Seddon J, Albert D, Naids R, Folberg R, Donoso L; A clinically useful method for combining gross and microscopic measurements to select high-risk patients after enucleation for ciliochoroidal melanoma. Cancer (1986) 57:1341-1344

Ganley J, Comstock G; Benign nevi and malignant melanomas of the choroid. Am J Ophthalmol (1973) 76:19-25

Gass J; Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanomas. Am J Ophthalmol (1977) 83:299-323

Gass J Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. Ophthalmology.(1980) 87:523-528

Ghazvini S, Kroll S, Char D, Frigillana H; Comparative analysis of proliferating cell nuclear antigen, Bromodeoxyuridine, and mitotic index in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci (1995) 36:2762-2767

Glynn R, Seddon J, Gragoudas E, Egan K, Hart L; Evaluation of tumor regression and other prognostic factors for early and late metastasis after proton irradiation of uveal melanoma. Ophthalmology (1989) 96:1566-1573

Gragoudas E, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit H, Koehler A; Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. Ophthalmology (1980) 87:571-581

Gragoudas E, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Urie M, Suit H, Koehler A; Proton beam irradiation of uveal melanomas. Results of 5 1/2- year study. Arch Ophthalmol (1982) 100:928-934

Gragoudas E, Goitein M, Seddon J, Verhey L, Munzenreider J, Urie M, Suit H, Blitzer P, Johnson K, Koehler A; Preliminary results of proton beam irradiation of macular and paramacular melanomas. Brit J Ophthalmol (1984) 68:479-485

Gragoudas E, Seddon J, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Urie M, Suit H, Blitzer P, Koehler A; Current results of proton beam irradiation of uveal melanomas. Ophthalmology (1985) 92:284-291

Gragoudas E, Seddon J, Egan K, Polivogianis L, Hsieh C, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Austin SM, Urie M; Prognostic factors for metastasis following proton beam irradiation of uveal melanomas. Ophthalmology (1986) 93:675-680

Gragoudas E, Seddon J, Egan K, Glynn R, Goitein M, Munzenreider J, Verhey L, Urie M, Koehler A; Metastasis from uveal melanoina after proton beam irradiation. Ophthalmology (1988) 95:992-999

Habrand J, Schlienger P, Schwartz L, Pontvert D, Lenir C, Solal C, Helfre S, Haie C, Mazal A, Gösset J; Clinical applications of proton therapy. Experiences and ongoing studies. Radiat Environ Biophys (1995) 34:41-44

Harbour J, Char D, Kroll S, Quivey J, Castro J; Metastatic risk for distinct patterns of postirradiation local recurrence of posterior uveal melanoma. Ophthalmology (1997) 104:1785-1793

Harning R, Koo G, Szalay J; Regulation of the metastasis of murine ocular melanoma by natural killer cells. Invest Ophthalmol Vis Sci (1989) 30:1909-1915

Hudson H, Valluri S, Rao N; Choroidal melanomas in Hispanic patients. Am J Ophthalmol (1994) 118:57-62

Jensen O; Malignant melanomas of the human uvea. 25-year-follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. Acta Ophthalmol (1982) 60:161-182

Kuo P, Puliafito C, Wang K, Liu H, Wu B; Uveal melanoma in China. Int Ophthalmol Clin (1982) 22:57-71

Lawton A; Proton beam therapy for uveal melanoma. Ophthalmology (1989) 96:138-139

Logani S, Cho A, Su L, Withers H, McBride W, Hall M, Lee D, Milani J, Straatsma B;Effects of gamma radiation on the OM431 human ocular melanoma cell line. Exp Eye Res (1995)60:603-605

Lommatzsch P, Alberti W, Lommatzsch R, Rohrwacher F; Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh plaques. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol (1994) 232:482-487

Luyten G, Mooy C, Eijkenboom W, Stijnen T, Hellemons L, Luider T, De Jong P; No demonstrated effect of pre-enucleation irradiation on survival of patients with uveal melanoma. Am J Ophthalmol (1995) 119:786-791

Ma D, Luyten G, Luider T, Niederkorn J; Relationship between natural killer cell susceptibility and metastasis of human uveal melanoma cells in a murine model. Invest Ophthalmol Vis Sci (1995) 36:435-441

MacNeil S, Wagner M, Rennie I; Investigation of the role of signal transduction in attachment of ocular melanoma cells to matrix proteins: inhibition of attachment by calmodulin antagonists including tamoxifen. Clin Exp Metastasis (1994a) 12:375-384

MacNeil S, Wagner M, Rennie I; Tamoxifen inhibition of ocular melanoma cell attachment to matrix proteins. Pigm Cell Res (1994b) 7:222-226

Makitie T, Summanen P, Kivela T; Fibrovascular loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. Ophth Res (1997) 29:136-136

Manshot W, Peperzeel H; Choroidal melanoma. Enucleation or observation ? A new approach. Arch Ophthalmol (1980) 98:71-77

Markowitz J, Hawkins B, Diener WM, Schachat A; A review of mortality from choroidal melanoma. I. Quality of published reports, 1966 through 1988. Arch Ophthalmol (1992) 110:239-244

Maumenee A; An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. Am J Ophthalmol (1997) 87:846-847

McLean M, Foster W, Zimmerman L; Prognostic factors in small malignant melanomas of the choroid and ciliary body. Arch Ophthalmol (1977) 95:48-58

McLean I, Zimmerman L, Evans R; Reappraisal of Callender's spindle a type of malignant melanoma of the choroid and ciliary body. Am J Ophthalmol (1978) 86:557-564

McLean I, Zimmerman L, Foster W; Survival rates after enucleation of eyes with malignant melanoma. Am J Ophthalmol (1979) 88:794-797

McLean I, Foster W, Zimmerman L; Choroidal melanoma. Arch Ophthalmol (1980) 98:1298-1303

McLean I, Foster W, Zimmerman L; Uveal melanoma: localization, size, cell type and enucleation äs risk factors in metastasis. Hum Pathol (1982) 13:123-132

McLean I, Foster W, Zimmerman L, Gamel J; Modiflcations of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. Am J Ophthalmol (1983) 96:502-509

McLean I, Keefe K, Burnier M; Uveal Melanoma. Comparison of the prognostic value of fibrovascular loops, mean of the ten largest nucleoli, cell type and tumor size. Ophthalmology (1997) 104:777-780

Melia M, Diener-West M, Schachat A; Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report No. 4. Arch Ophthalmol (1997) 115:886-893

Misotten L, Dirven W, Van der Schueren A, Leys A, De Meester G, Van Limbergen E; Results of treatment of choroidal malignant melanoma with high-dose-rate strontium-90 brachytherapy. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol (1998) 236:164-173

Mooy C, De JP; Prognostic parameters in uveal melanoma: a review. Surv Ophthalmol (1996) 41:215-228

Mueller AJ, Bartsch D-U, Folberg R, Mehaffey M, Boldt C, Meyer M, Gardner L, Goldbaum M, Peter J, Freeman W; Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy. Arch Ophthalmol (1998) 116:31-42

Mueller AJ, Freeman WR, Folberg R, Bartsch DU, Scheider A, Schaller U, Kampik A; Evaluation of microvascularization pattern visibility in human choroidal melanomas: comparison of confocal fluorescein with indocyanine green angiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (1999) 237:446-456

Mueller AJ, Folberg R, Freeman WR, Bartsch DU, Bergeron-Lynn G, Mehaffey MG, Kan-Mitchell J, Huang X, Jian G, Avila C, Taskintuna I, Cheng L, Wang J; Evaluation of the human choroidal melanoma rabbit model for studying microcirculation patterns with confocal ICG and histology. Exp Eye Res. (1999) 68:671-678

Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, Hoops JP, Schriever S, Kampik A, Wowra B, Horstmann G, Mack A; Stereotaxic precision irradiation of large uveal melanomas with the gamma knife. Ophthalmologe. (2000) 97:537-545

Mueller AJ; Die in-vivo Darstellung Prognostisch signifikanter Mikrovaskularisationsmuster in humanen choroidalen Melanomen. Habilitationsschrift (2000) München

Murray T; Small choroidal melanoma. Arch Ophthalmol (1997) 115:1577-1578

Niederkorn J; Enucleation in consort with immunologic impairment promotes metastasis of intraocular melanomas in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci (1984a) 25:1080-1086

Niederkorn J; Enucleation-induced metastasis of intraocular melanomas in mice. Ophthalmology (1984b) 91:692-697

Niederkorn J; Suppressed cellular immunity in mice harboring intraocular melanomas. Invest Ophthalmol Vis Sci (1984c) 25:447-454

Niederkorn J; T cell subsets involved in the rejection of metastases arising from intraocular melanomas in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci (1987) 28:1397-1403

Niederkorn J; Immune privilege and immune regulation in the eye. Adv Immunol (1990) 48:191-226

O´Reilly M, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal R, Moses M, Lane W, Cao Y, Sage E, Folkman J; Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. Cell (1994) 79:315-328

O´Reilly M, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane W, Flynn E, Birkhead J, Olsen B, Folkman J; Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell (1997) 88:277-185

Packard R; In malignant choroidal melanoma will a delay in radical treatment influence prognosis. Trans Ophthalmol Soc Uk (1983) 103:49-53

Pignol J, Meyer L, Methlin A, Wagner J, Abbe J, Sahel J; Radiotherapy of ocular melanoma: physical and radiobiological bases, current techniques and future prospects. Bull Cancer Radiother (1994) 81:127-142

Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jockel KH, Becher R; Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. Lancet (1996) 347:1222-1225

Quax P, Van MG, Weening VE, Lund L, Dano K, Ruiter D, Verheijen J; Metastatic behavior of human melanoma cell lines in nude mice correlates with Urokinase-type plasminogen activator, its type-1 inhibitor, and urokinase-mediated matrix degradation. J Cell Biol (1991) 115:191-199

Raivio I; Uveal melanoma in Finland. An epidemiological, clinical, histological and prognostic study. Acta Ophthalmol Suppl. (1977) 133:1-64

Rajpal S, Moore R, Karakousis C; Survival in metastatic ocular melanoma. Cancer (1983) 52:334-336

Raju M; Proton radiobiology, radiosurgery and radiotherapy. Int J Radiat Biol (1995) 67:237-259

Rennie I; Uveal Melanoma: The past, the present and the future. (1997a) Eye 11:255-264

Rennie I; Uveal melanoma: tumor phenotype and metastatic potential. Eye (1997b) 11:239-242

Rotman M; Supportive and palliative radiation therapy. Ca Cancer J Clin (1976) 26:293-298

Rotman M, Long R, Packer S, Moroson H, Galin M, Chan B; Radiation therapy of choroidal melanoma. Trans Ophthalmol Soc Uk (1977a) 97:431-435

Rotman M, Rogow L, DeLeon G, Heskel N; Supportive therapy in radiation oncology. Cancer (1977b) 39:744-750

Rummelt V, Folberg R, Rummelt C, Gruman L, Hwang T, Woolson R, Hong YM, Naumann G; Microcirculation architecture of melanocytic nevi and malignant melanomas of the ciliary body and choroid. Ophthalmology (1994a) 101:718-727

Rummelt V, Gardner L, Folberg R, Beck S, Knosp B, Moninger T, Moore K; Three-dimensional relationships between tumor cells and microcirculation with double cyanine immunolabeling, laser scanning confocal microscopy, and computer-assisted reconstruction: an alternative to cast corrosion preparations. J Histochem Cytochem (1994b) 42:681-686

Rummelt V, Folberg R, Woolson R, Hwang T, Pe'er J; Relation between the microcirculation architecture and the aggressive behavior of ciliary body melanomas. Ophthalmology (1995) 102:844-851

Sakamoto T, Sakamoto M, Yoshikawa H, Hata Y, Ishibashi T, Ohnishi Y, Inomata H; Histologic findings and prognosis of uveal malignant melanoma in Japanese patients. Am J Ophthalmol (1996) 121:276-283

Seddon J, Albert D, Lavin P, Robinson M; A prognostic factor study of disease-free interval following enucleation for uveal melanoma. Arch Ophthalmol (1983) 101:1884-1899

Seddon J, Gragoudas E, Albert D, Hsieh C, Polivogianis L, Friedenberg G; Comparison of survival rates for patients with uveal melanoma after treatment with proton beam irradiation or enucleation. Am J Ophthalmol (1985) 99:282-290

Seddon J, Gragoudas E, Egan K, Glynn R, Howard S, Fante R, Albert D; Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. Ophthalmology (1990) 97:769-777

Seigel D, Myers M, Ferris F, Steinhorn S; Survival rates after enucleation of eyes with malignant melanoma. Am J Ophthalmol (1979) 87:761-765

Seregard S, Spanberg B, Juul C, Osskarsson M; Prognostic accuracy of the mean of the largest nucleoli, vascular patterns, and PC-10 in posterior uveal melanoma. Ophthalmology (1998) 105:485-491

Shammas H, Blodi F; Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas.
Arch Ophthalmol (1977) 95:63-69

Shields C, Shields J, De PP; Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumors. Brit J Ophthalmol (1995a) 79:237-245

Shields C, Shields J, Kiratli H, De PP, Cater J; Risk factors for growth and metastasis of small melanocytic lesions. Ophthalmology (1995b) 102:1351-1361

Shields C, Shields J, De PP, Kheterpal S; Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. Ophthalmology (1996) 103:1642-1650

Shields J; Lesions simulating malignant melanoma of the posterior uvea. Arch Ophthalmol (1973) 89:466-471

Shields J; Current approaches to the diagnosis and management of choroidal melanomas. Surv Ophthalmol (1977) 21:443-463

Shields J, Augsburger J, Brown G, Stephens R; The differential diagnosis of posterior uveal melanoma. Ophthalmology (1980) 87:518-522

Shields J, Shields C; Intraocular tumors. (1988) Saunders, Philadelphia

Shields J, Glazer L, Mieler W, Shields C, Gottlieb M; Comparison of xenon arc and argon laser photocoagulation in the treatment of choroidal melanomas. Am J Ophthalmol (1990) 109:647-655

Shields J, Shields C, Donoso L; Management of posterior uveal melanoma. Surv Ophthalmol (1991) 36:161-195

Shields J; Management of uveal melanoma. A continuing dilemma. Cancer (1993a) 72:2067-2068

Shields J, Shields C; Current management of posterior uveal melanoma. Mayo Clin Proc (1993b) 68:1196-1200

Shields J, Shields C, Ehya H, Eagle R, De PP; Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture. Ophthalmology (1993) 100:1677-1684

Sutherland C, Chmiel J, Haik B, Henson D, Winchester D; Patient characteristics, methods of evaluation and treatment of ocular melanoma in the United States for the years 1981 and 1987. Surg Gynecol Obstet (1993) 177:497-503

Thomas J, Green W, Maumenee A; Small choroidal melanomas. A long-term follow-up study. Arch Ophthalmol (1979) 97:861-864

Weidner N, Semple J, Welch W, Folkman J; Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med (1991) 324:1-8

Zehetmayer M, Menapace R; 10 Jahre Kontaktbestrahlung von uvealen Melanomen mit Ruthenium-106. Spektrum Augenheilk (1994) 8:85-89

Zimmerman L, McLean I; Changing concepts of the prognosis and management of small malignant melanomas of the choroid. Trans Ophthalmol Soc Uk (1975) 95:487-494

Zimmerman L, McLean I, Foster W; Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. Brit J Ophthalmol (1978) 62:420-425

Zimmerman L, McLean I; An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. Am J Ophthalmol (1979) 87:741-760

Zimmerman L, McLean I, Foster W; The Manschot-van Peperzeel concept of the growth and metastasis of uveal melanomas. Doc Ophthalmol (1980a) 50:101-121

Zimmerman L, McLean I, Foster W; Statistical analysis of follow-up data concerning uveal melanomas, and the influence of enucleation. Ophthalmology (1980b) 87:557-564

Zimmerman L, McLean I; Do growth and onset of symptoms of uveal melanomas indicate subclinical metastasis. Ophthalmology (1984) 91:685-691

7. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. A. Kampik danke ich für sein persönliches Engagement, durch das mir die Möglichkeit geschaffen wurde, gleichzeitig für diese Arbeit, die berufliche Ausbildung und meine Kinder Sorge tragen zu können.

Herrn Professor Dr. med. Arthur Mueller danke ich für die fachliche, zeitliche und moralische Unterstützung und die zweite Chance. Ohne die großzügige Hilfsbereitschaft in selbst engem zeitlichen Raum wäre diese Arbeit nicht zum Abschluß gekommen. Es war mir eine berufliche und private Bereicherung, unter einem derart erfahrenen und strukturierten Lehrer arbeiten zu dürfen.

8. Lebenslauf

Geburt:	12.06.69 in Weimar
Familienstand:	geschieden, zwei Kinder
Schulbildung: 06/90	Abitur
Studium: 05/91-04/99	Humanmedizin an der LMU München
Berufsausbildung: 04/98-03/99	Praktisches Jahr: Augenklinik der LMU Klinikum Innenstadt der LMU Krankenhaus München-Schwabing
01/01-06/02	Ärztin im Praktikum an der Augenklinik der LMU
06/02-	Assistenzärztin an der Augenklinik der LMU