

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor Prof. Dr. Johannes Haerting)

Prognostische Faktoren für das Uvealmelanom, Ergebnisse der RIFA Studie.

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Sven Kalbitz

Betreuer: Prof. Dr. med. Andreas Stang

Gutachter/Gutachterin:

Prof. Dr. med. Andreas Stang. Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und
Epidemiologie. Universität Duisburg-Essen

Prof. Dr. med. Wolfgang Sauerwein. Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie.
Universität Duisburg-Essen.

Prof. Dr. med. Claudia Wickenhauser. Institut für Pathologie. Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg.

Eröffnung des Verfahrens: 07.07.2015

Öffentliche Verteidigung: 22.04.2016

Referat

Das Uvealmelanom ist der häufigste primärmaligne intraokuläre Prozess des Auges, seine Inzidenz ist mit sechs Neuerkrankungen auf eine Million Einwohner gering. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, prognostische Faktoren für das Überleben nach Erstdiagnose Uvealmelanom zu detektieren. Es wurden hierzu etablierte tumorabhängige Faktoren wie zum Beispiel größter Tumordurchmesser (GTD), Ziliarkörperbefall und tumorunabhängige Faktoren wie Augenfarbe berücksichtigt. Bei Patientinnen wurde untersucht, ob stattgehabte Geburten als prognostischer Faktor relevant sind. Hierzu wurde eine Follow-up Untersuchung der Fallkohorte der RIFA Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. In dieser Kohorte wurden 459 Patienten (243 Männer, 216 Frauen) mit der Erstdiagnose Uvealmelanom im Rekrutierungszeitraum von 9/2002 bis 9/2004 eingeschlossen. Um den Überlebensstatus der Patienten zu erfassen, wurde ein Fragebogen versandt. Bei ausbleibender Antwort wurde nach einem Algorithmus verfahren, um den Überlebensstatus der Patienten in Erfahrung zu bringen. Für die statistische Analyse kam die Kaplan-Meier Methode zur Anwendung. Hazard Ratios wurden mittels Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Alle Berechnungen und Grafiken wurden mit Hilfe von SAS 9.2 durchgeführt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 4,2 Jahre. Es zeigte sich ein lost to follow-up von 0,5% der Patienten, von den übrigen 457 Patienten war es möglich, den Vitalstatus zu erfassen. Ziliarkörperbeteiligung und der größte Tumordurchmesser (GTD) sind sowohl im tumorspezifischen als auch im Gesamtüberleben mit einer geringeren Überlebenszeit assoziiert. Männer zeigten ein erhöhtes Risiko am Uvealmelanom zu versterben als Frauen mit einem HR von 1,3 (95%KI: 1,0-1,6). Patientinnen, mit stattgehabten Geburten, zeigten mit einem HR von 0,7 (95%KI: 0,3-1,7) ein geringeres Risiko zu versterben als Frauen, die nie Kinder gebären. Mit einem HR von 2,4 (95%KI: 1,0-6,0) zeigten Patienten mit heller Augenfarbe ein erhöhtes Risiko am Uvealmelanom zu versterben als Patienten mit dunkler Augenfarbe. Helle Augenfarbe, welche bereits als Risikofaktor etabliert ist, scheint ebenso ein prognostischer Faktor für das Überleben bei Uvealmelanom zu sein.

Kalbitz, Sven: Prognostische Faktoren für das Uvealmelanom, Ergebnisse der RIFA Studie. Halle (Saale), Univ., Med.Fak., Diss., 59 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis	Seite
Referat.....	I
Inhaltsverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Inzidenz.....	1
1.2 Ätiologie.....	2
1.2.1 Etablierte Risikofaktoren.....	2
1.2.2 Diskutierte Risikofaktoren.....	4
1.3 Prognostische Faktoren.....	6
1.3.1 Überleben.....	6
1.3.2 Zelltyp.....	6
1.3.3 Zytologische Parameter.....	7
1.3.4 Chromosomale Veränderungen.....	7
1.3.5 Vascular Patterns.....	8
1.3.6 Klinische Parameter.....	8
1.3.7 Hormonelle Faktoren.....	9
1.3.8 Augenfarbe.....	10
1.4 Symptome, Diagnose, Therapie.....	10
1.5 Tumorklassifikation.....	14
2 Fragestellung.....	15
3 Material und Methoden.....	16
3.1.1 Einschlusskriterien.....	16
3.1.2 Erstuntersuchung.....	17

3.1.3	Follow-up Studie.....	17
3.1.4	Todesursachenfeststellung.....	20
3.1.5	Qualitätssicherung und Datenschutz.....	20
3.2	Statistische Methoden.....	21
3.2.1	Kaplan-Meier Methode.....	21
3.2.2	Zeit unter Risiko.....	21
3.2.3	Cox Proportional Hazard Model.....	22
3.2.4	Adjustierung.....	23
3.2.5	Genutzte Software.....	23
4	Ergebnisse.....	24
4.1	Kohortencharakteristika.....	24
4.2	Ergebnisse der Follow-up Untersuchung.....	28
4.3	Überlebenszeitanalyse.....	30
4.3.1	Geschlecht.....	30
4.3.2	Stattgehabte Geburten.....	32
4.3.3	Ziliarkörperbefall.....	35
4.3.4	Augenfarbe.....	36
4.3.5	Tumorstadien und größter Tumordurchmesser.....	38
5	Diskussion.....	41
5.1	Konsistenz mit anderen Studien.....	41
5.1.1	Augenfarbe als prognostischer Faktor.....	41
5.1.2	Ziliarkörperbefall als prognostischer Faktor.....	41
5.1.3	Größe des Tumors als prognostischer Faktor.....	42
5.1.4	Geburten als prognostischer Faktor.....	46

5.2	Prognostische Relevanz genetischer Faktoren.....	47
5.3	Stärken.....	49
5.4	Limitation.....	49
6	Zusammenfassung.....	50
7	Literaturverzeichnis.....	51
8	Thesen.....	59

Anlagen

Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung zu früheren Promotionsversuchen

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

ca.	circa
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
Chr.	Chromosom
c-myc	Myelocytomatoseprotein
DNS	Desoxyribonukleinsäure
et al.	et alii
EWMA	Einwohnermeldeamt
FAMMM	familiäres atypisches multiple Muttermal- und Melanom-Syndrom
GTD	größter Tumordurchmesser
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
lost to follow-up	der Nachbeobachtung verloren gegangen
MC1	Melanocortinrezeptor 1
MSH α	Melanozyten stimulierendes Hormon α
mm	Millimeter
NF κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
OR	Odds Ratio
POMC	Proopiomelanocortin
RIFA	Risikofaktor Aderhautmelanom
RR	Relatives Risiko
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor α
TH	Tumorhöhe

UV-Licht

Ultraviolettes Licht

SEER

Surveillance Epidemiology and End Results

WSR

weltstandardisierte Rate

1. Einleitung

1.1 Inzidenz

Das Melanom der Uvea ist ein sehr seltener Tumor, jedoch der häufigste primärmaligne Tumor des Auges. In Europa ist die weltstandardisierte Inzidenz (WSR) mit acht pro eine Million niedrig (Stang et al., 2005; Virgil et al., 2007). Im europäischen Vergleich zeigte die Studie von Virgil et al. geringe Schwankungsbreiten. So ist die altersstandardisierte Inzidenz in den nordischen Ländern (Dänemark, Norwegen, Schweden) mit 8,4 pro eine Million in Norwegen vergleichsweise hoch, in den südlichen Ländern wie Spanien hingegen mit 2,0 pro 1 Million niedriger. Eine Analyse der Surveillance Epidemiology and End Results Daten (SEER) der Vereinigten Staaten von Amerika verdeutlicht, dass Uvealmelanome mit sechs pro eine Million eine deutlich höhere altersstandardisierte Inzidenz in der weißen Bevölkerung der USA haben im Vergleich zur hispanischen Bevölkerung mit 1,7 pro eine Million. Deutlich geringer zeigt sich die altersstandardisierte Inzidenz beim asiatischen Teil der Bevölkerung mit 0,4 pro eine Million sowie dem afrikanischen Teil mit 0,3 pro eine Million (Hu et al., 2005). Osterlind et al. verzeichnet in ihren Analysen keine Änderung der Inzidenz im Zeitraum von 1943-1982 in Dänemark (Osterlind, 1987). Im Verlauf zeigte sich, dass die Inzidenz in Dänemark auch bis 1996 keine Änderungen ergab (Johansen et al., 2002). Weitere Registeranalysen von Isager et al. bestätigten diese Aussagen für den Zeitraum von 1943 bis 1997 in Dänemark (Isager et al., 2005). Inskip et al. zeigten, dass für die USA im Intervall von 1974 bis 1998 ein leichter Abwärtstrend der Inzidenz zu verzeichnen war, bei Frauen um 1,2% (95%KI: -2,5-0) und bei Männern um 0,7% (95%KI: -2,3-0,9)(Inskip et al., 2003). Stang et al. konnten zeigen, dass es in einigen Registern, wie den SEER-Daten der USA einen Abwärtstrend gab. Andere Register, wie die in Frankreich und Italien zeigten einen Aufwärtstrend im vergleichbaren Zeitraum. Es lässt sich hier zusammenfassen, dass es keine Änderung über alle international verglichenen Register gibt (Stang et al., 2005).

Aus der Studie von Stang et al. geht hervor, dass die Inzidenz des Uvealmelanoms in Deutschland bezogen auf Krebsregister, welche ihre Meldungen vor allem von Pathologen beziehen, unterrepräsentiert ist. Dies ist bedingt durch die verminderte histologische Verifikation des Tumors durch Pathologen. Da beim Uvealmelanom seit den 1970er Jahren zunehmend bulbuserhaltend therapiert wird, werden diese Krebsregister unzureichend

informiert, was die geringere Inzidenz bei reinen Registerabfragen im Vergleich zu Fall-Kontroll-Studien erklärt (Stang et al., 2006).

1.2 Ätiologie

1.2.1 Etablierte Risikofaktoren

Genetische Faktoren

Nach bisherigem Kenntnisstand gibt es keine klassische mendelsche Vererbung des Uvealmelanoms, jedoch sind Fallberichte von Familien mit gehäuften Auftreten des Uvealmelanoms beschrieben (Cannig et al., 1988; Kodjikian et al., 2003). Eine zufällige Häufung in diesen Familien scheint hier wahrscheinlich. Kodjikian und Kollegen berichteten in einem Patientenkollektiv von 867 Patienten über ein familiäres Auftreten in 0,23% der Fälle (Kodjikian et al., 2003). Chromosomale Analysen von Kilic et al. haben gezeigt, dass die Monosomie 3 sowie eine somatische Mutation dieses Chromosoms die wichtigste Rolle für die Entwicklung des Uvealmelanoms spielen, ob p- oder q-Arm betroffen sind, ist dabei nicht relevant. Es zeigte sich generell, dass bei Vorliegen einer Monosomie 3 gehäuft weitere chromosomale Abnormalitäten auftreten. Eine Mutation auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1 war mit einem gehäuften Auftreten von Metastasen assoziiert (Kilic et al., 2006; Landreville et al., 2008). Landreville und Kollegen konnten weiterhin zeigen, dass Uvealmelanome, die eine Monosomie des Chromosoms 3 aufwiesen, überdurchschnittlich häufig metastasierten. Uvealmelanome, die eine Vervielfältigung des langen Armes des Chromosoms 6 besaßen, metastasierten fast nie (Landreville et al., 2008). Mutationen im Chromosom 16q sind ebenfalls häufig, wobei hier keine prognostische Relevanz vorliegt. Raamsdonk et al. konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass 83% der von ihnen untersuchten Uvealmelanome eine Mutation des GNAQ sowie GNA11 Gens aufwiesen (Van Raamsdonk et al., 2010). Patienten, die an einem familiären atypischen multiplen Muttermal und Melanom-Syndrom (FAMMM) litten, neigten zu bilateralem und früherem Auftreten des Uvealmelanoms, es zeigte sich aber kein einheitliches Erbmuster (Singh et al., 1995). Kongenitale Hyperpigmentierungen, wie sie bei okulodermaler Melanozytose (Naevus ota)

auftritt, sind mit einer gehäuften Entartungstendenz von etwa 1/400 gekennzeichnet (Singh et al., 1998). Die Transformationsrate von präexistierenden Naevi ist mit 1:8845 im Vergleich zu Transformationsraten ohne vorher bestehendem Naevus gering (Singh et al., 1995). Es zeigte sich, dass Patienten, die eine Mutation im BRCA2-Gen aufwiesen, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Uvealmelanoms hatten (Houlston et al., 1999). Patienten mit dysplastischem Naevus Syndrom zeigten eine erhöhtes Risiko der Entartung (Toth-Molnar et al., 2004).

Alter und Geschlecht

Das Uvealmelanom ist ein Tumor des fortgeschrittenen Lebensalters. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren (Singh et al., 2011). Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Lebensalter an (Young et al., 1981; Schmidt-Pokrzywniak et al., 2007). Dies wird durch die Arbeit von Shields und Kollegen belegt, lediglich 40 Patienten von 3706 Patienten (1,1%) waren zum Diagnosezeitpunkt jünger als 20 Jahre (Shields et al., 1991a).

Stang et al. konnten mit ihren internationalen Krebsregisteranalysen verdeutlichen, dass in nahezu allen Registern (USA, Europa, Singapur) Männer eine höhere Inzidenz aufwiesen als Frauen, mit Ausnahme von Costa Rica und Osaka (Stang et al., 2005). Stang und Kollegen konnten in ihrer bevölkerungsbasierten Arbeit, bei der sowohl Fall-Kontroll-Studien als auch Krebsregister berücksichtigt wurden, eine erhöhte Inzidenz bei Männern gegenüber Frauen feststellen (Stang et al., 2006).

UV-Strahlung und Augenfarbe

Eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 1990 mit 407 Patienten und 870 Kontrollen zeigte eine Risikoerhöhung um 3,7% (95%KI: 1,6-8,7) für Patienten, die UV-Strahlung oder Schwarzlicht ausgesetzt waren (Holly et al., 1990). Schmidt-Pokrzywniak et al. konnten dies mit den Daten der RIFA Studie bestätigen. Das Risiko am Uvealmelanom zu erkranken, war für helle Augenfarben (grau, blau, grün, hellbraun) gegenüber dunklen (schwarz, braun) Augenfarben erhöht, mit einem Odds Ratio (OR) von 1,9 (95%KI: 1,4-2,7) (Schmidt-Pokrzywniak et al., 2009).

1.2.2 Diskutierte Risikofaktoren

Berufliche Risikofaktoren

Ersten Untersuchungen zu Folge ist der Beruf des Kochs mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert. Die Anzahl der Jahre, welche der Patient als Koch gearbeitet hat, erhöht hierbei das Risiko am Uvealmelanom zu erkranken (Stang et al., 2003b). Neuere Analysen von Schmidt-Pokrzywniak et al. zeigten kein erhöhtes Risiko für diese Berufsgruppe (Schmidt-Pokrzywniak et al., 2010). Die Exposition gegenüber Pestiziden in der Land- und Forstwirtschaft konnte nicht als Risikofaktor bestätigt werden (Behrens et al., 2012a). Die berufliche Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln stellte mit einem OR von 1,3 (95%KI: 0,8-2,2) einen Risikofaktor dar. Das Arbeiten in der Glasverarbeitung und in Wäschereien war mit einem OR von 3,15 (95%KI: 1,1-11,1) und 6,15 (95%KI: 2,0-18,96) mit einem erhöhten Risiko, am Uvealmelanom zu erkranken, assoziiert. Bisher wurden jedoch keine spezifischen Chemikalien beschrieben (Behrens et al., 2012b).

Soziale Schicht und Lebensstil

Stang und Kollegen zeigten, dass der Sozialstatus ausgehend von Bildungsgrad und besuchten Schuljahren keinen Risikofaktor darstellt (Stang et al., 2003a). Eine postleitzahlbasierte Analyse in einigen Bundesstaaten (Arkansas, Mississippi, Western Tennessee, Louisiana) des Mittleren Südens der Vereinigten Staaten von Amerika zeigte, dass Areale mit hohem Einkommen und guter sozialer Versorgung auch eine erhöhte Anzahl an inzidenten Uvealmelanomfällen aufwiesen (Shildkrot et al., 2011). In der Analyse der RIFA Fall-Kontroll-Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit hohem Bildungsgrad (12-13 Jahre Schulbildung) ein geringeres Erkrankungsrisiko hatten (OR 0,7 (95%KI: 0,5-0,9)) im Vergleich zu Patienten mit niedrigerem Bildungsgrad (Zinkhan et al., 2013). Stang et al. konnten weiterhin zeigen, dass der Konsum von Alkohol, sporadisch oder regelmäßig, keinen Risikofaktor darstellt, ebenso wenig wie das Rauchen (Stang et al., 2003a). Stang und Kollegen konnten mit der RIFA Studie zeigen, dass der Gebrauch von Mobiltelefonen das Risiko, am Uvealmelanom zu erkranken, nicht erhöht (Stang et al., 2009).

Geburten als Risikofaktor

Ob bei weiblichen Patientinnen Veränderungen im Sexualhormonhaushalt, wie Schwangerschaften, Hormontherapien oder Kontrazeptiva das Risiko, am Uvealmelanom zu erkranken, erhöhen, ist in der Vergangenheit kontrovers diskutiert worden. Eine Fall-Kontroll-Studie kam zu dem Ergebnis, dass Geburten einen protektiven Effekt in Bezug auf das Erkrankungsrisiko mit einem relativen Risiko (RR) von 0,6 (95%KI: 0,37-0,95) hatten. Eine steigende Anzahl an Geburten verringerte das Risiko am Uvealmelanom zu erkranken (Holly et al., 1991). Eine weitere Fall-Kontroll-Studie kam zu entgegengesetzten Ergebnissen. Hier zeigte sich ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Patientinnen, die jemals schwanger waren, mit einem relativen Risiko von 1,4 (95%KI: 0,8-2,2). Der Gebrauch von Östrogenpräparaten erhöhte das Erkrankungsrisiko ebenfalls mit einem RR von 2,0 (95%KI: 1,2-3,1) (Hartge et al., 1989). Eine Arbeit von Behrens und Kollegen zeigte wiederum, dass Schwangerschaften, Geburten und Hormonersatztherapien keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko hatten (Behrens et al., 2010). Die zuletzt publizierten Ergebnisse der RIFA Fall-Kontroll-Studie zeigten ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Patientinnen, die Kinder geboren haben, mit einem OR von 1,6 (95%KI: 1,0-2,7) (Zinkhan et al., 2013).

1.3 Prognostische Faktoren

1.3.1 Überleben

Die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit nach Erstdiagnose Uvealmelanom zeigt eine Schwankungsbreite von 60-80% und unterscheidet sich zusätzlich je nach Gesamt- und tumorspezifischem Überleben. Bergmann et al. berichten für einen Follow-up Zeitraum von fünf Jahren ein Gesamtüberleben von 60,3% und ein relatives Überleben von 70,1%. Für das 10-Jahres Follow-up wurde ein Gesamtüberleben von 42,5% und ein relatives Überleben von 59,4% angegeben (Bergmann et al., 2003). Im 5-Jahres Follow-up zeigte sich in der Studie von Burr et al. ein relatives Überleben von 72,4% (Burr et al., 2007). In den Ergebnissen der SEER-Daten, werden 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten von 72-84% angegeben. Eine Studie von 32 Krebsregistern in 16 europäischen Staaten (EUROCORE) zeigte, dass die relativen 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten mit 69,1% (95%KI: 66,0-72,1) über die Jahre 1983-1994 stabil waren. Eine höhere relative Überlebenswahrscheinlichkeit findet sich in den nordischen Ländern mit 69,2% (95%KI: 66,7-71,7) und Großbritannien 70,5% (95%KI: 68,2-72,8), im Gegensatz zu West- 63,3% (95%KI: 57,7-69,0) und Osteuropa 65,4% (95%KI: 60,9-69,8). Zur Erklärung dieses Unterschiedes wurden bisher unbekannte umweltassoziierte Einflüsse und unterschiedliche Behandlungsschemata sowie eventuell spätere Diagnosezeitpunkte angeführt (Virgili et al., 2008).

1.3.2 Zelltyp

Mc Lean und Kollegen zeigten, dass spindelzellförmige Uvealmelanome mit einer doppelt so hohen Überlebensrate assoziiert sind wie gemischtzellige Uvealmelanome (McLean et al., 1982). Hierbei verschlechterte sich die Prognose mit steigender Anzahl von Epitheloidzellen im Tumor (Mooy et al., 1996). Seddon und Kollegen untersuchten hierzu 267 primär enukleierte Patienten. Patienten, bei denen der Anteil von Epitheloidzellen kleiner 49% waren, zeigten eine uvealmelanomspezifische 10-Jahres Mortalität von 14% gegenüber 70% bei Patienten mit einem Epitheloidzellanteil von $\geq 50\%$ (Sedon et al., 1983).

1.3.3 Zytologische Parameter

Die mitotische Aktivität der Tumorzellen hat einen prognostischen Einfluss. Hierzu werden die Mitosen im mikroskopisch sichtbaren Bild gezählt. Bei 0-8 Mitosen pro Haupt Gesichtsfeld zeigt sich eine von 16% Mortalität im 6-Jahres Intervall gegenüber einer Mortalität von 56% bei Tumoren mit 9-48 Mitosen pro Haupt Gesichtsfeld (McLean et al., 1977). Eine erhöhte mitotische Aktivität sowie c-myc positive Zellen konnten ebenfalls als prognostische relevante Marker identifiziert werden (Mooy et al., 1995). Lattmann und Kollegen konnten nachweisen, dass anteriore Tumore, Tumore mit großem Durchmesser und Nichtspindelzell-Tumore höhere Zellzyklusraten haben und mit einer erhöhten uvealmelanomspezifischen Mortalität einhergehen (Lattman et al., 1995). Ki 67 ist ein Oberflächenantigen, dieses ist bei großen Tumoren und Tumoren mit erhöhtem Anteil an Epitheloidzellen vermehrt exprimiert, Karlsson und Kollegen konnten zeigen, dass diese mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert waren (Karlsson et al., 1996).

1.3.4 Chromosomale Veränderungen

Die bedeutendste chromosomale Veränderung bei der Prognose des Uvealmelanoms ist die Monosomie 3. Eine Möglichkeit, die Monosomie 3 zu detektieren, ist die Mikrosatellitenanalyse. Eine Analyse von 54 Uvealmelanomen zeigte, dass bei 30 Patienten eine Monosomie 3 vorlag. Diese entwickelten in 57% der Fälle Metastasen, die verbleibenden 24 Fälle mit Disomie des Chromosoms 3 hingegen entwickelten keine Metastasen in der medianen Follow-up Zeit von 3,4 Jahren (Prescher et al., 1996). Sisley et al. konnten dies bestätigen und stellten zusätzlich heraus, dass Veränderungen im Chromosom 8q ebenfalls mit einem reduzierten Überleben einhergehen. In diesem Fall korreliert eine hohe Anzahl an Chromosom 8q Kopien mit einem schlechteren Überleben (Sisley et al., 1997). Der Verlust des langen Armes von Chromosom 6 und 13 und des kurzen Armes von Chromosom 8 sowie vermehrte Kopien des langen Armes von Chromosom 8 und dem kurzen Arm von Chromosom 6 sind mit einer erhöhten Metastasierungswahrscheinlichkeit assoziiert und somit prognostisch relevant, wenngleich nicht in dem Maße wie die Monosomie des Chromosoms 3 (Aalto et al., 2001).

1.3.5 Vascular Patterns

Tumore können durch Ausschütten von Wachstumsfaktoren Neovaskularisationen initiieren. Die neu entstandenen Gefäße können ein spezifisches Muster aufweisen (vascular patterns). Beim Uvealmelanom wurden bisher neun dieser Muster nachgewiesen (Foss et al., 1997). Als prognostisch relevant stellten sich jedoch nur "loops" und "networks" heraus. Tumore, die durch "loops" und "networks" imponierten, waren mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert als Tumore, bei denen diese nicht zu finden waren (Mäkitie et al., 1998; Segregard et al., 1998).

1.3.6 Klinische Parameter

Durch die steigende Anzahl bulbuserhaltender Therapieansätze rücken klinisch erfassbare prognostische Parameter in den Vordergrund, da auf eine zyto-, histopathologische Sicherung der Diagnose oft nicht zurückgegriffen werden kann. Ein klassischer Parameter ist die Ausbreitung des Tumors nahe am Ziliarkörper oder mit Ziliarkörperbeteiligung (Mooy et al., 1996; Seddon et al., 1983). Tumore mit Ziliarkörperbeteiligung sind meist größer, haben größere Nukleoli und gehören vermehrt dem gemischtzelligen Typ an. Sie weisen somit ungünstigere zytologische Merkmale auf als Tumore ohne Ziliarkörperbeteiligung (McLean et al., 1995). Schmittl et al. verdeutlichten an einem Kollektiv von 271 Patienten, dass die Ziliarkörperbeteiligung einer der relevantesten klinischen prognostischen Faktoren ist. Das progressionsfreie 5-Jahres Überleben lag hier bei 61,4% im Vergleich zu 79% und 89,8% bei Patienten mit anteriorem und posteriorem Tumorwachstum ohne Ziliarkörperbeteiligung. Als zweiter wichtiger Faktor ist das extraokuläre Wachstum beschrieben, das progressionsfreie 5-Jahres Intervall wird hier von 28% der beobachteten Patienten erreicht. Bei Patienten ohne extraokuläres Wachstum waren es dagegen 80,6% (Schmittl et al., 2004).

Der Tumordurchmesser ist mit einem schlechteren Überleben assoziiert. So zeigen Patienten mit dem größten Tumordurchmesser (GTD) von > 14 mm eine tumorspezifische 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 67,5%, bei einem GTD von 11-14 mm waren es 75,2% und bei Tumoren kleiner als 11 mm betrug die tumorspezifische 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit 85,3% (Schmittl et al., 2004). Diener-West und Kollegen konnten in einer Metaanalyse von acht Arbeiten im Zeitraum von 1966 bis 1988 zeigen, dass

kleine Uvealmelanome (< 3 mm Tumorhöhe (TH); < 10 mm GTD) eine tumorspezifische 5-Jahres Mortalität von 16%, mittelgroße (3-8 mm TH; < 15 mm GTD) von 32% und große Tumore (> 8 mm TH; > 15 mm GTD) eine tumorspezifische Mortalität von 53% aufwiesen (Diener-West et al., 1992).

1.3.7 Hormonelle Faktoren

Ob Schwangerschaften das Risiko, am Uvealmelanom zu erkranken erhöhen, wird kontrovers diskutiert. In Bezug auf das Verhalten von Uvealmelanomen während der Schwangerschaft berichteten Egan et al., dass Schwangerschaften keinen Einfluss auf das Metastasierungsrisiko haben, sowohl vor der Konzeption als auch in der Schwangerschaft (Egan et al., 1993). Eine Metastasierung in die Plazenta ist äußerst selten und nur in Einzelfällen beschrieben. In diesen Fällen lag meist eine ausgeprägte systemische Beteiligung vor (Marsh et al., 1996). Uvealmelanome verhalten sich während der Schwangerschaft relativ stabil, so zeigten Fallberichte von 16 Schwangeren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 71% im 5-Jahres Intervall (Shields et al., 1991b). Dies entspricht den 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten, die zuvor beschrieben wurden. In Einzelfällen wurde ein verstärktes Wachstum von Uvealmelanomen während der Schwangerschaft beschrieben. Aus diesem Grund wurde der Östrogenrezeptorstatus dieser Uvealmelanome untersucht. Seddon et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die untersuchten sieben Uvealmelanome Östrogenrezeptor negativ waren (Seddon et al., 1982). Egan et al. beschrieben ein verbessertes Gesamtüberleben bei Frauen mit positiver Geburtenanamnese, (66% gegenüber Nullipara 59%). Eine steigende Anzahl an Geburten erhöhte in dieser Studie das tumorspezifische Überleben. Am ausgeprägtesten ist der protektive Effekt bis 36 Monate nach Diagnose und Therapie. Bei einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 72 Monaten nivelliert sich dieser Effekt (Egan et al., 1999).

1.3.8 Augenfarbe

Wie zuvor beschrieben, ist eine helle Augenfarbe ein bestätigter Risikofaktor für die Entstehung des Uvealmelanoms. Ob die Augenfarbe zusätzlich als prognostischer Faktor relevant ist, untersuchten Regan und Kollegen an einem Kollektiv von 1162 Patienten. Im Follow-up von 1984-1996 verstarben 185 Patienten an Metastasen des Uvealmelanoms und 143 Patienten an anderen Ursachen. Die Überlebenszeitanalyse wurde mittels Kaplan-Meier Methode durchgeführt. Für Patienten mit heller Augenfarbe (blaue und graue Augenfarbe) war das Risiko zu versterben 1,9 fach (95%KI; 1,26-2,85) erhöht gegenüber Patienten mit brauner Augenfarbe (Regan et al., 1999). Nach bisherigem Kenntnisstand ist dies die einzige Studie die untersucht hat, ob Augenfarbe als prognostischer Faktor relevant ist.

1.4 Symptome, Diagnose, Therapie

Symptome

Die Symptomatik des Uvealmelanoms ist abhängig von der Größe und Ausdehnung des Tumors. Da die Choroidea keine sensiblen Afferenzen enthält, ist eine Schmerzsymptomatik äußerst selten, lediglich beim Übergreifen auf den vorderen Ziliarkörper oder bei einer Steigerung des Augeninnendrucks kann es zu einer Schmerzsymptomatik kommen. Sehstörungen wie abnormale Lichtwahrnehmungen, Blitze und Flackern treten gehäuft bei einer foveanahen Lokalisation auf. Bei nah an der Makula gelegenen Tumoren ist ein kleiner Tumor bereits symptomatisch, da dies der Punkt des schärfsten Sehens ist. Bei peripherem choroidalen Befall kann selbst ein großer Defekt asymptomatisch sein. Meist kommt es am Tumor zu einem Netzhautödem, welches zu einer Netzhautablösung führen kann und somit Gesichtsfelddefekte verursacht. Durch den Verschluss des Angulus Iridocorneales bei progredienter Tumormasse kann es zur Entstehung eines Sekundärglaukoms kommen. Neovaskularisation und Gefäßarrosion des Tumors können Blutungen im Corpus Vitreus provozieren (Bechrakis et al., 2006; Bornfeld et al., 2004; Grehn, 2008).

Diagnose

Als diagnostische Basisuntersuchungen dienen die direkte und indirekte Ophthalmoskopie. Mit diesen Methoden werden bis zu 90% aller Uvealmelanome nachgewiesen. Bei diesen Untersuchungen gelten orangefarbenes Pigment, starke, höckerige Vorwölbungen als Hinweiszeichen für einen malignen Tumor. Bei dem als orangefarbenes Pigment beschriebenen Flecken handelt es sich meist um Lipofuszingranula. Bei tief schwarzen Läsionen handelt es sich meist um Pigmentepithelhyperplasien. In der Sonographie gelten solides Gewebe unter der Tumorumwölbung sowie seröse Netzhautablösungen als Zeichen für einen malignen Tumor. Schwierigkeiten zeigen sich bei Tumoren mit einer Tumorumhöhe > 8 mm, da die Sonographie ab dieser Tiefe nicht ausreichend sensitiv ist. Die Diaphanoskopie wird eingesetzt, um eine Ausbreitung auf den Ziliarkörper zu detektieren. Tumorspezifische Neovaskularisationen lassen sich mit Fluoreszenzangiographie oder dopplersonographisch darstellen. Bei sehr kleinen Läsionen bietet die Fotodokumentation eine Möglichkeit der Verlaufsbeurteilung. Die Kernspintomographie ist ein zusätzlich etabliertes Verfahren, um die mögliche extrasklerale Ausdehnung des Tumors zu beurteilen. Weiterhin zeigt das Uvealmelanom eine typische Signalausprägung in der Kernspintomographie. Sowohl Kernspin- als auch Computertomographie finden ihren Einsatz aber primär im Bereich der Staging-Untersuchung.

Wichtige differentialdiagnostische Überlegungen sind Nävi der Chororidea, wobei diese meist kleiner als 2 mm sind und im Verlauf keine Wachstumstendenz zeigen. Eine Pigmentepithelhypertrophie ist eine auffällige aber flache Verdickung des Pigmentepithels. Weitere wichtige Differentialdiagnosen des Uvealmelanoms sind: Hämangiome der Aderhaut, exsudative Aderhautamotio, senile und feuchte Makuladegeneration (Grehn, 2008; Bechrakis et al., 2006; Anastassiou et al., 2002).

Therapie

Es bietet sich ein weites Spektrum an Therapieoptionen für das Uvealmelanom an. Die Therapieentscheidung wird zumeist durch klinische Parameter, wie Tumorbreite und Tumorrhöhe, sowie durch die Lage des Tumors bestimmt. In den letzten 40 Jahren kam es zu einem Wandel der durchgeführten Therapien von maximalinvasiven Enukleationen hin zu minimalinvasiven Techniken. Die Strahlentherapie stellt zurzeit die wichtigste Therapieoption dar. Die Brachytherapie ist die dominierende Therapie, hierbei wird unter Lokalanästhesie ein Applikator/Seed episkleral auf den Tumor aufgebracht. Dieser verbleibt für 7-14 Tage auf dem Tumor und wird anschließend wieder entfernt. Eine kürzere Verweildauer geht mit stärkeren Nebenwirkungen, wie exsudativer Ablatio retinae und hämorrhagischen Komplikationen einher (Lommatzsch et al., 1986). Ruthenium 109 ist ein Betastrahler und wird meist für kleine bis mittelgroße Tumore verwendet, für große Tumore kann der Gammastrahler Iod 125 eingesetzt werden. Die Mindesttumorspitzendosis ist bei Ruthenium 109 100 Gray (Gy) und bei Iod 125 70 Gy. Die Rezidivraten variieren, sind aber bei erfahrenen Anwendern unter 10% (Bechrakis et al., 2006). Eine weitere strahlentherapeutische Option ist die Protonenbestrahlung. Bei dieser Therapie wird mittels Zyklotron ein Protonenstrahl beschleunigt und zielgerichtet auf den Tumor gelenkt. Durch die ionisierende Abbremswirkung entstehen in den Tumorzellen DNS-Schäden. Es werden Dosen von 16,5-60 Cobalt Gray Equivalent (CGE) appliziert, so kann eine lokale Tumorkontrolle von 93% nach 20 Monaten erreicht werden (Höchst et al., 2004). Für Tumore von maximal 10 mm Breite und 3 mm Tiefe stellt die transpupilläre Thermotherapie eine weitere Option dar. Mit Hilfe eines Xenonlasers wird eine Temperatur im Tumor von ca. 65° C erreicht, dies führt zu einer Thermonekrose der Tumorzellen (Journée de Korver et al., 1991; Shields et al., 1999). Die maximale Eindringtiefe ist hierbei auf 3-5 mm begrenzt. Aaberg et al. berichteten von Therapiekomplikationen bis zu 32%, wie chronische Makulaödeme, Neovaskularisationen und Netzhautablösungen, die zumeist mit einer Verschlechterung der Sehkraft einhergingen. Therapieversagen spielt in einem Drittel der Fälle im 10-Jahres Intervall eine Rolle (Aaberg et al., 2008). Bei großen Tumoren und Augen mit schlechter Funktion, Therapieversagen sowie ausgedehntem extraskleralen Befall stellt die Enukleation die oftmals letzte Therapie dar. Hier wird mittels invasiver Operation das erkrankte Auge entfernt. Die Verbesserung der zuvor genannten Therapien führte in den vergangenen Jahren dazu, dass die Enukleation nur noch als ultima ratio zu sehen ist. Selbst bei großen Tumoren ist eine Applikatortherapie möglich. Die Enukleation bringt keine Verbesserung der Überlebenszeit mit sich. Die COMS Studie konnte verdeutlichen,

dass die Applikatortherapie mit deutlich verbesserter Lebensqualität einhergeht (Melia et al., 2006).

1.5 Tumorklassifikation

T-Stadium

T1	maximale Tumorbreite \leq 10 mm, maximale Tumorchöhe \leq 3 mm
T1a	maximale Tumorbreite \leq 10 mm, maximale Tumorchöhe \leq 2 mm
T1b	maximale Tumorbreite $>$ 7 mm - \leq 10 mm, Tumorchöhe $>$ 2 mm - \leq 3 mm
T2	maximale Tumorbreite $>$ 10 mm - \leq 15 mm, Tumorchöhe $>$ 3 mm - \leq 5 mm
T3	maximale Tumorbreite $>$ 15 mm oder Tumorchöhe $>$ 5 mm
T4	Tumore mit extraokularer Ausbreitung

International Classification of Diseases

ICD-10 anteriore und posteriore Uvealmelanome

- C69.3 Choroidea
- C69.4 Ziliarkörper

ICD-O-3 Lokalisationen

- C69.3 Choroidea
- C69.4 Bulbus oculi

ICD-O-3 Histologische Subtypen

- 8720/3 nekrotisches Melanom
- 8721/3 gemischtes Epitheloid- und Spindelzellmelanom
- 8722/3 Epitheloidzellmelanom
- 8723/3 Spindelzellmelanom Typ A
- 8724/3 Spindelzellmelanom Typ B

Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)

- kleine Tumore: maximale Tumorbreite \leq 16 mm und Tumorchöhe \leq 2,4 mm
- mittlere Tumore: maximale Tumorbreite \leq 16 mm und Tumorchöhe 2,5 - 10 mm
- große Tumore: maximale Tumorbreite $>$ 16 mm und Tumorchöhe $>$ 10 mm

2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, folgende Fragen zu klären:

- Welche Bedeutung haben die klinischen Faktoren Tumorbreite und Ziliarkörperbefall für das Überleben nach Erstdiagnose Uvealmelanom?
- Haben stattgehabte Geburten einen Einfluss auf die Überlebenszeit nach Erstdiagnose Uvealmelanom?
- Ist der etablierte Risikofaktor Augenfarbe gleichwohl ein prognostischer Faktor?

Die vorliegende Follow-up Untersuchung wurde an dem Fall-Kollektiv der RIFA Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. In dieser Gruppe waren 459 Patienten eingeschlossen, welche in den Jahren 2002- 2004 mit der Erstdiagnose Aderhautmelanom in der Universitätsaugenklinik Essen diagnostiziert und/oder therapiert wurden oder lediglich eine diagnostische Abklärung erhielten.

3 Material und Methoden

Das Patientenkollektiv rekrutierte sich aus der Fall-Kohorte der RIFA Fall-Kontroll-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Erstdiagnose Uvealmelanom. Diese wurden an der Universitäts-Augenklinik in Essen behandelt und/oder diagnostiziert (inklusive diagnostischer Abklärung). Sie ist das Referenzzentrum für Augentumore in Deutschland mit 400-500 Uvealmelanompatienten jährlich, dies entspricht ca. 60-70 % der inzidenten Uvealmelanome in Deutschland (Schmidt-Pokrzywniak et al., 2004).

3.1.1 Einschlusskriterien

Der Rekrutierungszeitraum der Fälle erstreckte sich vom 24.09.2002 bis zum 25.09.2004. Eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten im Alter zwischen 20 und 74 Jahren mit der Diagnose: Inzidentes Uvealmelanom nach International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10 C69.3 und ICD-10 C69.4 (Ziliarkörper), nach International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems- Oncology ICD-O-3 C69.3 (Choroidea), ICD-O-3 C69.4 Bulbus oculi (Augapfel, Augenlinse, Iris, Sklera, Uvea, Ziliarkörper). Deutschkenntnisse, welche die Durchführung eines telefonischen Interviews ermöglichten, waren erforderlich. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Wohnsitz in Deutschland. Die Diagnose Uvealmelanom wurde bei allen Patienten klinisch oder bioptisch/histologisch gesichert. Das zur Durchführung der Studie notwendige Ethikvotum des Universitätsklinikums Essen wurde am 26.10.2001 ohne Auflagen erteilt.

3.1.2 Erstuntersuchung

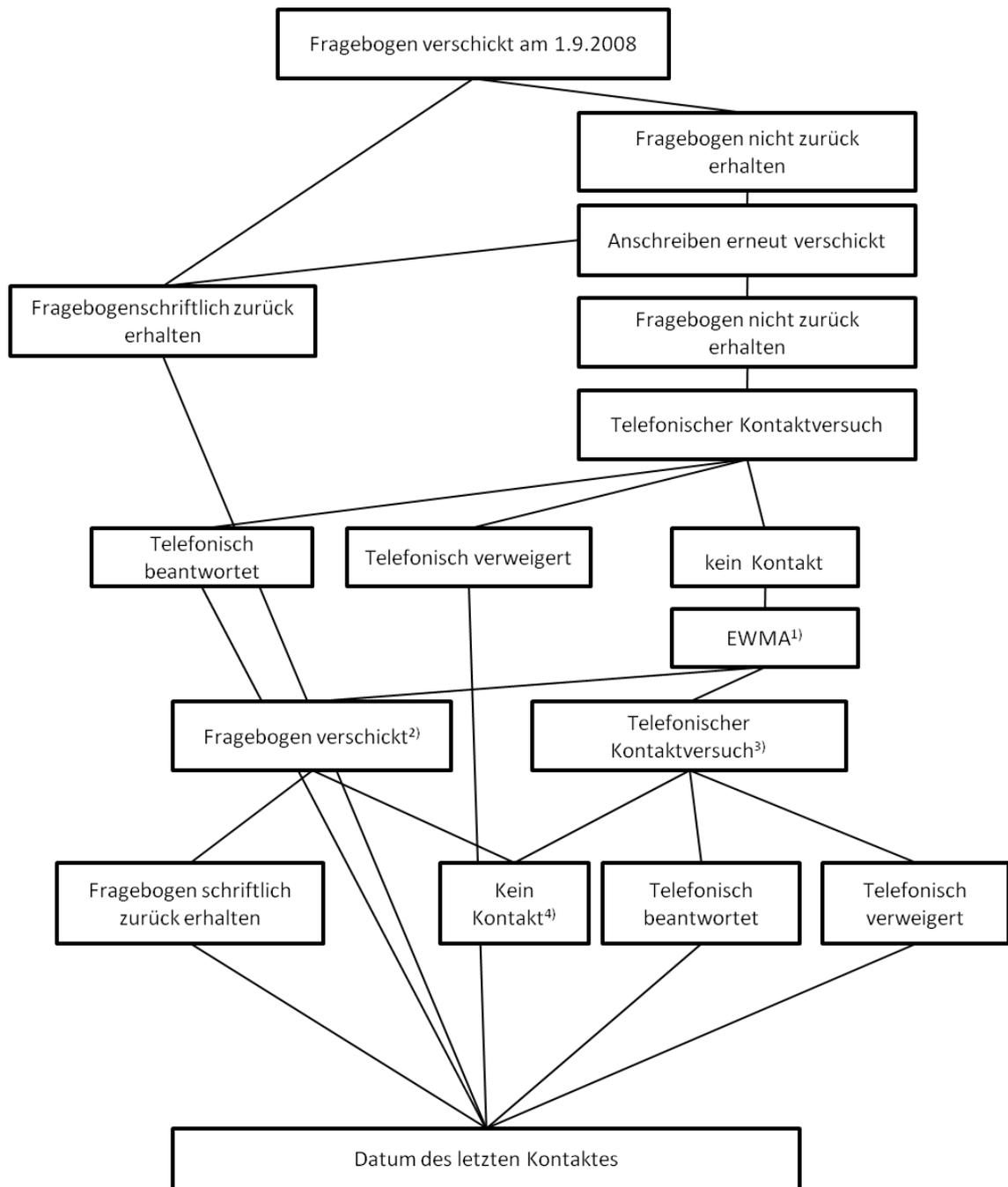
Klinisch-histologische Parameter wurden einer speziellen Datenbank (Datawarehouse) der Universitäts-Augenklinik Essen entnommen. Die Patienten wurden durch geschultes Personal und mit Hilfe eines Computer assistierten Telefon Interviews (CATI) befragt. Zusätzlich wurde ein selbstauszufüllender Fragebogen bereitgestellt. Inhalt dieser Befragungen waren Merkmale wie Haar- und Augenfarbe oder Anzahl der Sommersprossen. Zusätzlich wurde der Gebrauch von Mobiltelefonen, Funkgeräten sowie Beruf und Bildungsgrad abgefragt. Für die Augenfarbe wurden folgende Antwortmöglichkeiten vorgegeben: schwarz, braun, hellbraun, grau, grün, blau. Die Patientinnen wurden zur Anzahl leiblicher Kinder befragt (*Haben Sie Kinder? (Nur leibliche Kinder, keine Stief- oder Adoptivkinder, verstorbene Kinder sind ebenfalls mitzuzählen.)*).

3.1.3 Follow-up Studie

Ziel der Follow-up Studie war unter anderem, den Vitalstatus der Patienten zu ermitteln. Dies erfolgte in einem ersten Schritt mit Hilfe eines Fragebogens. In diesem Fragebogen wurden das aktuelle Wohlbefinden, die Sehkraft und damit verbunden Einschränkungen erfragt. Zusätzlich wurden Fragen zum Krankheitsverlauf gestellt (Rezidive, Metastasierungen, Folgeerkrankungen der Therapie) und das Nachsorgeverhalten erfragt. Des Weiteren wurden die Patienten in einem beigelegten Schreiben über die bisherigen Ergebnisse der RIFA Studie informiert.

Follow-up Procedere

Die Patienten der Fallkohorte der RIFA Studie wurden am 01.09.2008 auf postalischem Weg angeschrieben. Bei ausbleibender Antwort wurde das Anschreiben im Folgemonat erneut versandt (inklusive frankiertem Rücksendeumschlag). Blieb eine Antwort erneut aus, wurden mindestens zehn telefonische Kontaktversuche zu unterschiedlichen Tages- und Wochenzeiten unternommen. Bei erfolgreichem Kontakt wurde der Fragebogen nach Möglichkeit telefonisch ausgefüllt. Wenn nach diesem Procedere kein Kontakt möglich war, wurden die betreffenden Einwohnermeldeämter angeschrieben. Diese sind nach §33 des Meldegesetzes Sachsen-Anhalt verpflichtet, Auskunft über Umzug, neue Anschrift, Todestag und Todesort zu geben. Wie im Speziellen für Sachsen Anhalt, so gilt dies auch äquivalent für andere Bundesländer, nach den entsprechenden Meldegesetzen. War der Patient zwischenzeitlich umgezogen, wurde die neue Adresse ermittelt und der Fragebogen erneut versandt. Bei ausbleibender Antwort wurde ein Erinnerungsschreiben verschickt. Bei wiederholt ausbleibender Antwort wurde mittels öffentlich zugänglicher Telefonverzeichnisse die Telefonnummer ausfindig gemacht und ein erneuter telefonischer Kontaktversuch unternommen (Abbildung 1). Wenn diese Maßnahmen erfolglos blieben, wurden die Personen als "lost to follow-up" gewertet. Der Follow-up endete am 01.03.2009.



¹⁾ Einwohnermeldeamt (EWMA) kontaktiert

²⁾ Fragebogen an neue Adresse verschickt

³⁾ Telefonische Kontaktversuche bei veränderter Adresse

⁴⁾ Antwortschreiben des Einwohnermeldeamtes zählt als Datum des letzten Kontaktes

Abbildung 1 Flowchart zum Follow-up Procedere bei inzidenten Uvealmelanompatienten der RIFA Fall-Kontroll-Studie

3.1.4 Todesursachen Feststellung

Zur Klärung der Todesursache, im Speziellen, ob die Patienten am Uvealmelanom verstorben sind oder nicht, wurden mehrere Informationsquellen ausgewertet. Die Universitäts-Augenklinik Essen führte ein routinemäßiges Follow-up der Datenbank (Datawarehouse) durch. Hier wurden die behandelnden Augen- und Hausärzte gebeten, einen Laufzettel zum Vitalstatus der Patienten auszufüllen, bei verstorbenen wurden die Totenscheine von den zuständigen Gesundheitsämtern abgefordert. Im Rahmen des RIFA Follow-up's wurden zusätzliche Informationsquellen herangezogen. Einige Angehörige sandten den Fragebogen mit einem Vermerk zur Todesursache zurück. Weitere Informationen zur Todesursache wurden bei telefonischen Kontaktversuchen ermittelt. Die verschiedenen Todesursachen wurden zusammen getragen und die Todesursachen nach ICD-10 GM 2010 kodiert (Grauber et al.; 2010).

3.1.5 Qualitätssicherung und Datenschutz

Zur Sicherung des Datenschutzes wurden die Adressdatenbanken und RIFA Datenbanken getrennt voneinander archiviert und pseudonymisiert. Die vom Datawarehouse in Essen übermittelten Totenscheine und Arztlaufzettel wurden geschwärzt und pseudonymisiert übermittelt. Es wurden separate Pseudonymisierungsalgorithmen für die RIFA Datenbank und das Datawarehouse verwendet. Nur der Studienleiter verfügte über die Autorisierung, diese Daten zusammenzufügen.

Zur Qualitätssicherung wurde der Fragebogen doppelt eingegeben, verglichen und bei Unstimmigkeiten korrigiert.

3.2 Statistische Methoden

3.2.1 Kaplan-Meier Methode

Die Überlebenszeitanalyse wurde mittels Kaplan-Meier Methode durchgeführt. Die grundlegende Annahme ist, dass die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses über die Zeit konstant ist.

Bei dieser Methode werden keine festen Zeitintervalle vorgegeben, vielmehr werden diese durch das Eintreten eines Ereignisses definiert. Es wird nun die bedingte Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses in diesem Zeitintervall berechnet.

Es wird dabei angenommen, dass die Person, die bereits bis zum Beginn eines Zeitintervalls überlebt hat, auch bis zum Ende des Zeitintervalls überlebt. Kommt es zu einer Zensierung (z.B. lost to follow-up), wird der Patient im folgenden Zeitintervall nicht mehr berücksichtigt. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt, wird dann aus dem Produkt der bis dahin gebildeten Wahrscheinlichkeiten der Zeitintervalle berechnet (Kaplan et al., 1958; Ziegler et al., 2007a; Fletscher et al., 1999; Hilgers et al., 2007).

3.2.2 Zeit unter Risiko

Für die Überlebenszeitberechnung war es notwendig, dass sowohl Beginn als auch Ende der Beobachtung bekannt waren. Als Beginn der Beobachtung zählt der Zeitpunkt der Diagnosestellung, als Endpunkt wurde das Datum des letzten Kontaktes oder der Todeszeitpunkt festgelegt. Bei ausgefüllten Fragebögen wurde das Datum der Fragebogenbeantwortung als Datum des letzten Kontaktes festgelegt, bei telefonischer Absolvierung des Fragebogens galt das Datum des Telefoninterviews. Bei Verweigerung des Telefoninterviews durch den Patienten wurde das Datum des Anrufes als Datum des letzten Kontaktes gewertet. Konnte der Patient weder persönlich noch postalisch kontaktiert werden, wurde beim Einwohnermeldeamt ermittelt, ob der Patient bereits verstorben war. Bei Verstorbenen wurde der Todeszeitpunkt, bei Lebenden das Bearbeitungsdatum des Einwohnermeldeamtes als Datum des letzten Kontaktes festgelegt. Die Differenz von

Diagnosestellung und Datum des letzten Kontaktes geht als Zeit unter Risiko in die Überlebenszeitanalyse ein. Dieses Procedere wird im Flussdiagramm dargestellt (siehe Abbildung 1).

3.2.3 Cox Proportional Hazards Modell

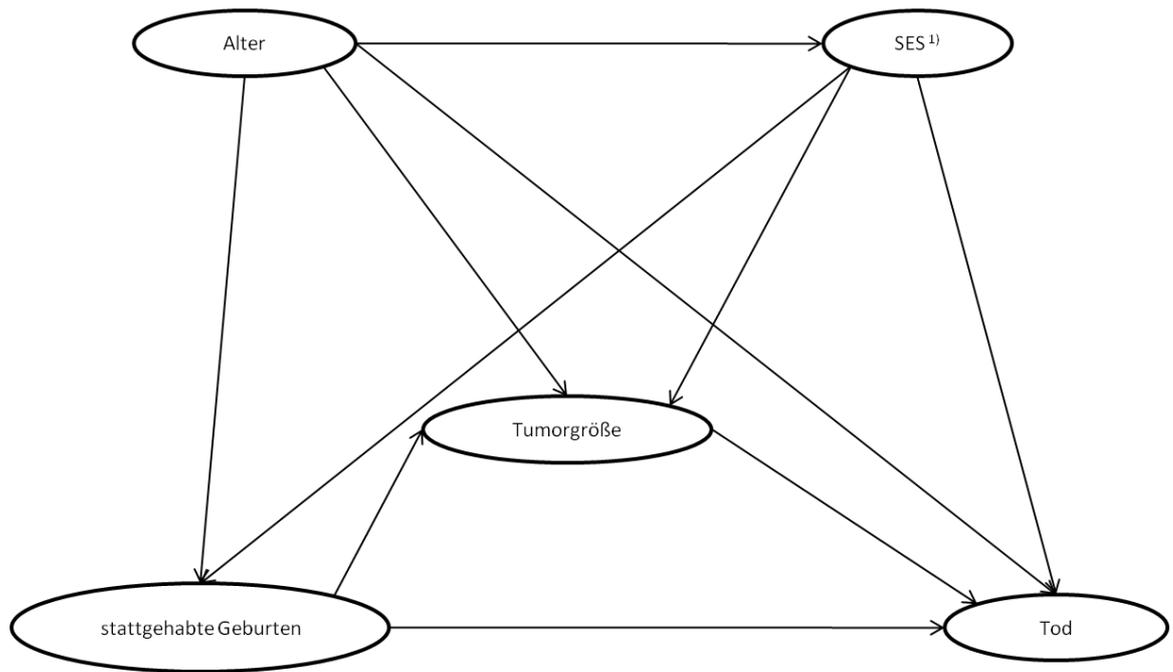
Mit Hilfe des Cox-Proportional Hazards Modells wurde der Einfluss der prognostischen Faktoren auf das Überleben untersucht. Aus den Regressionskoeffizienten wurden adjustierte Hazard Ratios und deren 95% Konfidenzintervalle als Maß für die Stärke des Zusammenhangs berechnet. (Cox, 1972; Ziegler et al., 2007b).

3.2.4 Adjustierung

Um zu prüfen, für welche Faktoren adjustiert werden sollte, wurden Directed Acyclic Graphs (DAG) verwendet. DAG oder kausale Graphen sind Modelle, die es ermöglichen, kausale und nicht -kausale Strukturen zu identifizieren und somit eine minimal suffiziente Adjustierungsmenge zu erstellen (Stang et al., 2011; Schipf et al., 2011).

In Bezug auf das Alter ist ersichtlich, dass je älter eine Patientin ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, das Sie in ihrem bisherigem Leben Kinder geboren hat. Alter hat apriori einen Einfluss auf die Outcomevariable Tod.

Eine US-amerikanische Studie zeigte, dass in Regionen mit höheren sozioökonomischem Status eine erhöhte Inzidenz von Uvealmelanomen beobachtet wurde. Dies führten die Autoren auf eine höhere Arztdichte und ein stärker ausgeprägtes Gesundheitsbewusstsein zurück (Shildkrot et al., 2011). Aus den Daten des Bundesamtes für Bevölkerungsentwicklung ist ersichtlich, dass der Anteil kinderloser Frauen in den letzten Jahrzehnten angestiegen ist. Zusätzlich zeigt sich, dass 32% aller Akademikerinnen in Westdeutschland kinderlos sind (Grünheid et al., 2013). Somit lässt sich ein Directed Acyclic Graph für die Fragestellung, ob stattgehabte Geburten einen Einfluss auf das Outcome Tod haben, erstellen (siehe Abbildung 2). Als minimales Adjustierungsset ergeben sich daraus sozioökonomischer Status und Alter.



¹⁾Sozioökonomischer Status

Abbildung 2 DAG zur Verdeutlichung der Zusammenhänge prognostischer Faktoren

3.2.5 Genutzte Software

Die statistische Auswertung erfolgte mittel SAS® 9.2 (SAS Institute.SAS for Windows, Version 9.2 Cary, NC, USA 2008). Tabellen wurden mit Microsoft® Excel™2010 erstellt unter dem Betriebssystem Microsoft® Windows™7.

4 Ergebnisse

4.1 Kohortencharakteristika

Alter und Geschlecht

Im Patientenkollektiv der RIFA Fall-Kontroll-Studie wurden 459 Patienten eingeschlossen. Von diesen waren 216 (47%) Frauen und 243 (53%) Männer. Das mediane Alter lag bei 58,4 Jahren mit einer den Einschlusskriterien entsprechenden Spannweite von 20-74 Jahren. Die meisten Neuerkrankungen traten mit N= 192 (41,8%) in der 7. Lebensdekade auf. Es zeigte sich, dass in der Studienpopulation in dieser Dekade mehr Männer N= 109 (44,8%) als Frauen betroffen waren N= 83 (38,4%). In allen anderen Altersgruppen waren die Geschlechter etwa gleich verteilt (Abbildung 3).

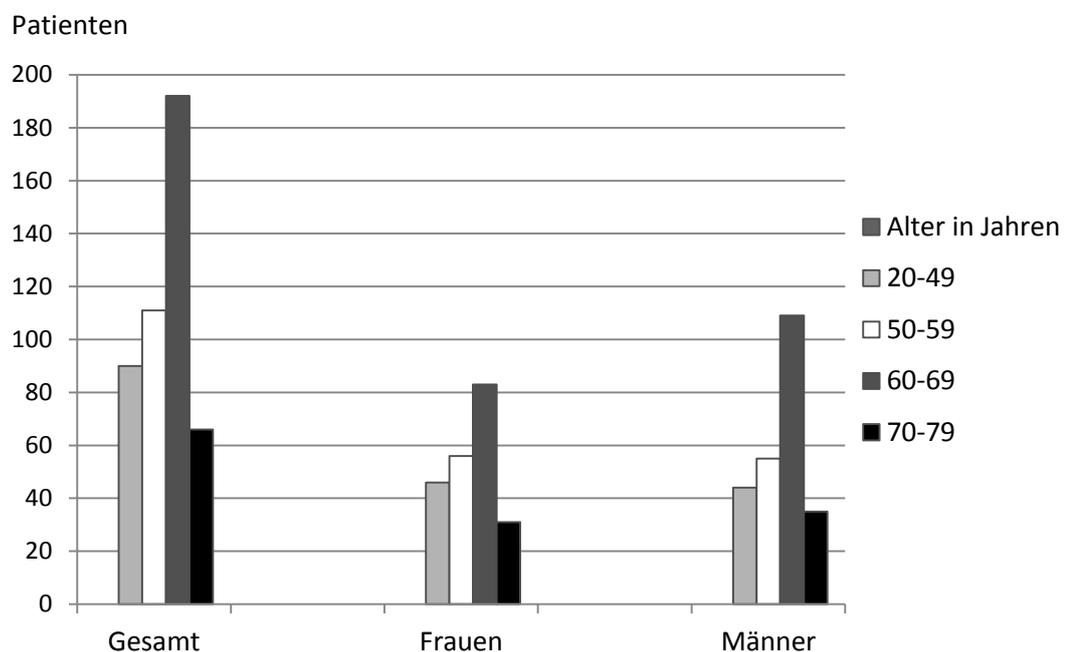


Abbildung 3 Gruppierete Altersverteilung inzidenter Uvealmelanome gesamt- und geschlechtsspezifisch

Augenfarbe

100 (21,8%) Patienten hatten eine graue Augenfarbe, 206 (44,9%) hatten eine blaue Augenfarbe und 75 (16,3%) hatten eine grüne Augenfarbe. Bei 16 (3,5%) Patienten war die Augenfarbe hellbraun und bei 61 (13,3%) braun. Ein Patient (0,2%) hatte eine schwarze Augenfarbe. Für die Auswertung wurden diese Angaben dichotomisiert. Es ergaben sich so eine Gruppe mit dunkler Augenfarbe (schwarz/ braun), zu der 62 (14,8%) Patienten gehörten und eine zweite Gruppe mit heller Augenfarbe, zu der 397 (86,5%) Patienten gehörten (Tabelle 2).

Geburten

Von den 216 in der Studie eingeschlossenen Patientinnen waren 28 (12,9%) kinderlos. 188 (87,1%) hatten Kinder geboren. Von diesen hatten 62 (28,7%) Patientinnen ein Kind, 87 (40,8%) zwei Kinder und 39 (18,1%) drei oder mehr Kinder geboren (Tabelle 2).

Therapie

Die am häufigsten durchgeführte Therapie war die Applikatortherapie mittels Rutheniumapplikator. Diese wurde bei 308 (67,4%) Patienten angewandt. Die Enukleation als Primärtherapie war mit 56 (12,2%) die am zweithäufigsten durchgeführte Therapie. Die Protonentherapie folgte mit 43 (9,3%) durchgeführten Therapien an dritter Stelle. 26 (5,6%) Patienten wurden stereotaktisch bestrahlt, sieben (1,5%) erhielten eine transpupilläre Thermotherapie (TTT). Ein Patient (0,2%) wurde sowohl mittels TTT als auch mit Protonentherapie behandelt. Drei Patienten (0,6%) wurden initial photokoaguliert. Bei drei (0,6%) Patienten waren keine Angaben aus den Datenbanken zu entnehmen. 34 (14,1%) Enukleationen wurden an Männern durchgeführt, 22 (10,1%) an Frauen. Frauen erhielten mit 155 (72,2%) Behandlungen häufiger eine Applikatortherapie als Männer (153 (63,5%)). Bei den anderen Therapien gab es keinen deutlichen Geschlechtsunterschied (Tabelle 2).

Tumorcharakteristika

Als Charakteristika der Tumorgröße wurden die Höhe und die breiteste Ausdehnung des Tumors verwendet. Im Stadium T1 befanden sich 84 (18,3%) Patienten und 192 (33,7%) im Stadium T2. Der Anteil an Frauen, bei denen ein T2 Stadium diagnostiziert wurde, war mit 37,9% höher als bei Männern (30%). 198 (43,1%) der Patienten befanden sich im Stadium T3. In diesem Stadium überwog der Anteil an Männern mit 111 (45,8%) gegenüber dem an weiblichen Patienten mit 87 (40,3%). Sieben (1,5%) Patienten wiesen ein Stadium T4 auf. Bei 15 (3,4%) Patienten konnte aufgrund fehlender Angaben der Tumorgröße kein T Stadium ermittelt werden.

Um die Vergleichbarkeit der Daten zu erhöhen, wurde die Tumorgrößeneinteilung der Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) zusätzlich ermittelt (kleine, mittlere, große Tumore). Zum Diagnosezeitpunkt hatten 354 (70,1%) Patienten kleine Tumore, 53 (11,6%) Patienten mittlere und 52 (11,3%) Patienten große Tumore. Bei den großen Tumoren waren Männer mit 13,6% häufiger als Frauen (8,8%).

Bei 87 (19,1%) Patienten war der Ziliarkörper mit befallen, bei 368 (80,9%) nicht (Tabelle 1).

168 (37,6%) Patienten hatten einen größten Tumordurchmesser(GTD) von kleiner gleich 10 mm, 197 (42,9%) hatten einen GTD größer 10 mm und kleiner gleich 15 mm. Bei 79 (17,2%) war der GTD größer als 15 mm.

Tabelle 1 Merkmalsverteilung inzidenter Uvealmelanompatienten der Follow-up Studie

	Gesamt		Frauen		Männer	
	N	%	N	%	N	%
	459	100	216	47	243	53
Altersgruppen (Jahre)						
20-49	90	19,6	46	21,2	44	18,1
50-59	111	24,2	56	26,0	55	25,5
60-69	192	41,8	83	38,4	109	44,8
70-79	66	14,4	31	14,4	35	14,4
Primärtherapie						
Enukleation	56	12,2	22	10,1	34	14,1
Applikator ¹⁾	308	67,4	155	72,2	153	63,5
Photokoagulation	3	0,6	1	0,5	2	0,8
TTT ²⁾	7	1,5	1	0,5	6	2,5
Protonentherapie	43	9,3	22	10,2	21	8,7
TTT ^{2)/} Protonenth.	1	0,2	0		1	0,2
stereotakt Bestrahlung	26	5,6	10	4,6	16	6,6
andere	12	2,6	4	1,9	8	3,3
fehlende Angaben	3	0,6	1	0,5	2	0,8
Tumorstadium ³⁾						
T1	84	18,3	39	18,0	45	18,5
T2	155	33,7	82	37,9	73	30,0
T3	198	43,1	87	40,3	111	45,8
T4	7	1,5	2	0,9	5	2,0
fehlende Angaben	15	3,4	6	2,9	9	3,7
größter Tumordurchmesser (mm)						
≤ 10	168	37,6	78	36,1	90	37,0
> 10 - ≤ 15	197	42,9	104	48,1	93	38,3
> 15	79	17,2	28	13,0	51	21,0
fehlende Angaben	15	3,3	6	2,8	9	3,7
Zilliarkörper						
befallen	87	19,1	43	20,0	44	18,3
nicht befallen	368	80,9	172	80,0	196	81,7
fehlende Angaben	4	0,9	1	0,5	3	3,0
stattgehabte Geburten						
0			28	12,9		
1			62	28,7		
2			87	40,3		
≥ 3			39	18,1		
Augenfarbe						
hell ⁴⁾	397	86,5	190	88,0	207	85,2
dunkel ⁵⁾	62	13,5	26	12,0	36	14,8

¹⁾ Episklerale Plaquetherapie (Brachytherapie)

²⁾ Transpupiläre Thermotheapie

³⁾ cT/ pT (nur bei Enukleation)

⁴⁾ grau, blau, grün, hellbraune Augenfarbe

⁵⁾ braun, schwarze Augenfarbe

4.2 Ergebnisse der Follow-up Untersuchung

Von den 459 Uvealmelanompatienten war es bei 457 (99,5%) möglich, den Vitalstatus zu ermitteln, lediglich zwei (0,5%) Patienten waren als lost to follow-up zu werten. 95 (20,6%) Patienten verstarben, davon sind 79 (83,2%) krankheitsspezifisch und 16 (16,8%) an anderen Ursachen verstorben.

Von den letztgenannten Patienten waren vier durch Herz-Kreislaufkrankungen, fünf durch andere Neoplasien exklusive dem Uvealmelanom und zwei durch andere Ursachen verstorben. Bei fünf Patienten war die Todesursache unbekannt (Abbildung 4).

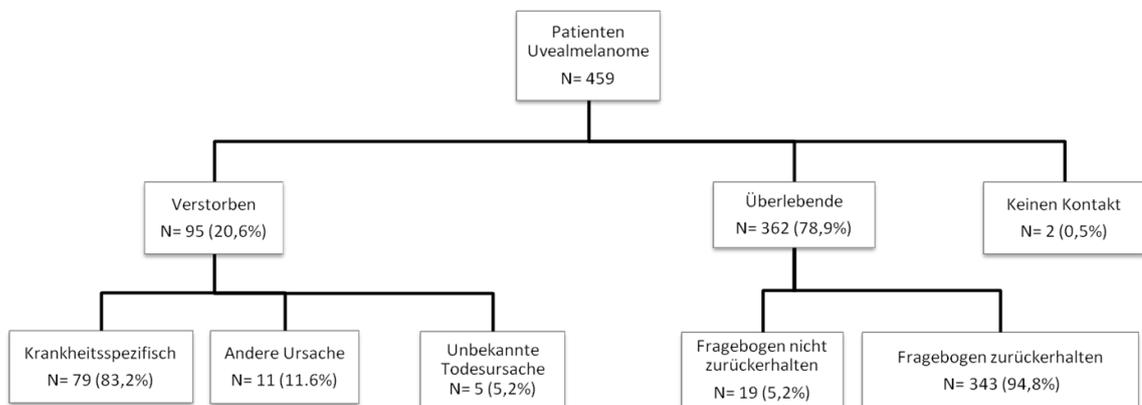


Abbildung 4 Follow-up Ergebnisse Vitalstatus und Todesursache

Zur Feststellung der Todesursache wurden verschiedene Quellen herangezogen und wie in Material und Methoden beschrieben, wurde aus diesen ein Best-off generiert. Bei 43 Patienten lag ein Totenschein vor, bei 23 Patienten eine schriftliche Information des Haus- oder Augenarztes (in Form eines Laufzettels). Bei 14 Patienten lag eine Information über ein Follow-up der Tumordatenbank der Uniklinik in Essen vor. In sechs Fällen konnte durch das RIFA Follow-up eine Todesursache ermittelt werden. In weiteren sechs Fällen war sowohl eine Information des RIFA als auch des Essener Follow-up verfügbar. In drei Fällen war lediglich der Todeszeitpunkt über die Einwohnermeldeämter zu ermitteln (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Quellen der Todesursacheninformation bei verstorbenen Uvealmelanompatienten

N	Totenschein	Arztbrief	RIFA ¹⁾	Essen ²⁾
N= 39	+	-	-	-
N= 3	+	-	+	-
N= 1	+	-	+	+
N= 15	-	+	-	-
N= 8	-	+	-	+
N= 6	-	-	+	-
N= 6	-	-	+	+
N= 14	-	-	-	+
N= 3 ³⁾	-	-	-	-
N=95				

¹⁾ Follow-up der RIFA Studie (Halle/S.)

²⁾ Follow-up der Tumordatenbank (Datawarehouse) Universität Essen

³⁾ Todesdatum nur über das Einwohnermeldeamt ermittelt

Formal sind bei nur drei Patienten keine Informationen zur Todesursache vorhanden, bei spezifischer Betrachtung sind es jedoch fünf Patienten. Das liegt daran, dass zwei Patienten der Laufzettel der Haus- und Augenärzte zwar mit der Information zum Todeszeitpunkt zurück gesandt wurden, die Ursache jedoch offen gelassen wurde.

4.3 Überlebenszeitanalyse

Die mediane Gesamtnachbeobachtungszeit betrug 58,3 Monate. Bei verstorbenen Patienten wurde 31,7 Monate, bei tumorspezifisch verstorbenen Patienten wurde 31,1 Monate nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung nichtkrankheitsspezifisch verstorbener Patienten erstreckte sich über 34,5 Monate. Patienten, die bis zum Ende des Follow-up überlebten, wurden im Median 60,8 Monate nachbeobachtet.

4.3.1 Geschlecht

Von den 216 teilnehmenden Patientinnen sind 35 (16,2%) verstorben. Von 243 männlichen Patienten waren zum Ende der Follow-up Phase 183 (75,3%) am Leben, 60 (24,7%) verstarben. Das Risiko am Uvealmelanom zu versterben ist für Männer mit einem Hazard Ratio von 1,3 (95%KI: 1,0-2,5) erhöht. Ebenso zeigt sich, dass das Risiko, tumorspezifisch zu versterben, für Männer mit einem Hazard Ratio von 1,3 (95%KI: 1,0-2,6) gegenüber Patientinnen erhöht ist. Innerhalb des 5-Jahres Zeitraums war zu beobachten, dass in Bezug auf das Gesamtüberleben noch 86,7% der Frauen am Leben waren und 78,1% der Männer. Abbildungen 5 und 6 zeigen die geschlechtsspezifische Überlebensrate anhand von Kaplan-Meier Kurven für das Gesamt- und tumorspezifische Überleben (siehe Abbildungen 5 und 6).

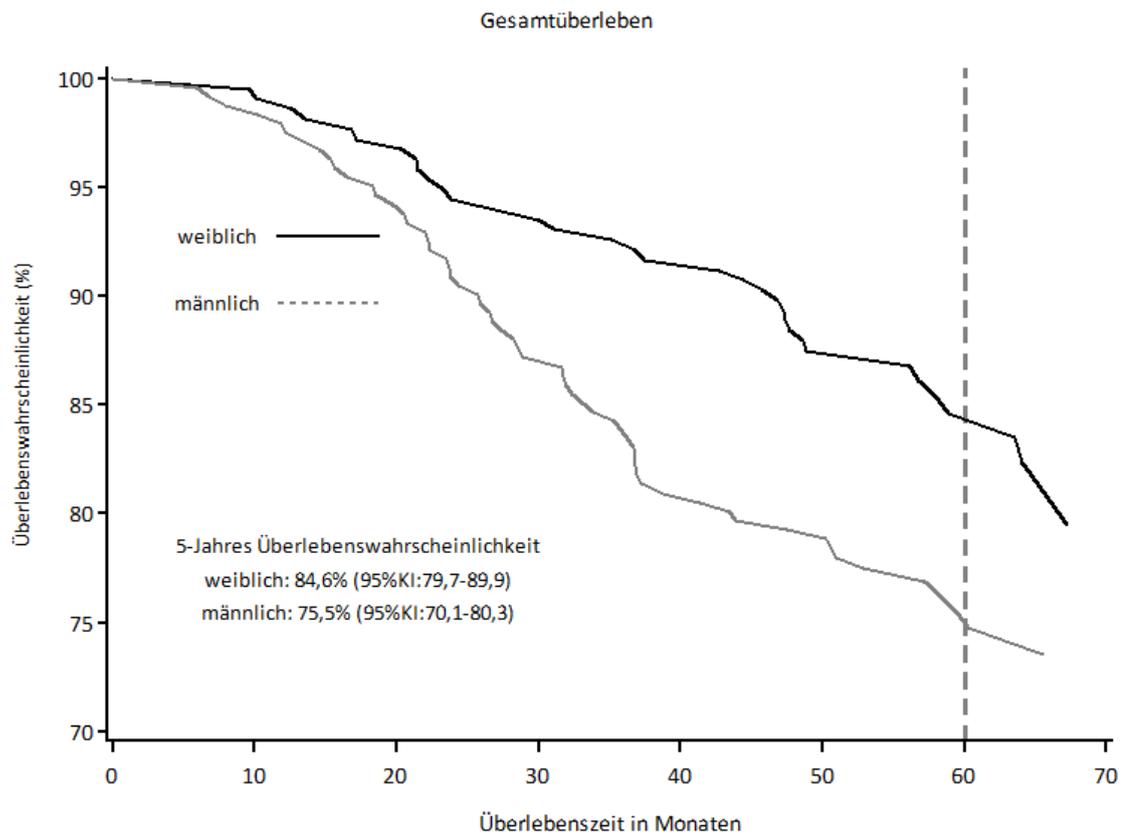


Abbildung 5 Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben bei inzidenten Uvealmelanomen stratifiziert nach Geschlecht

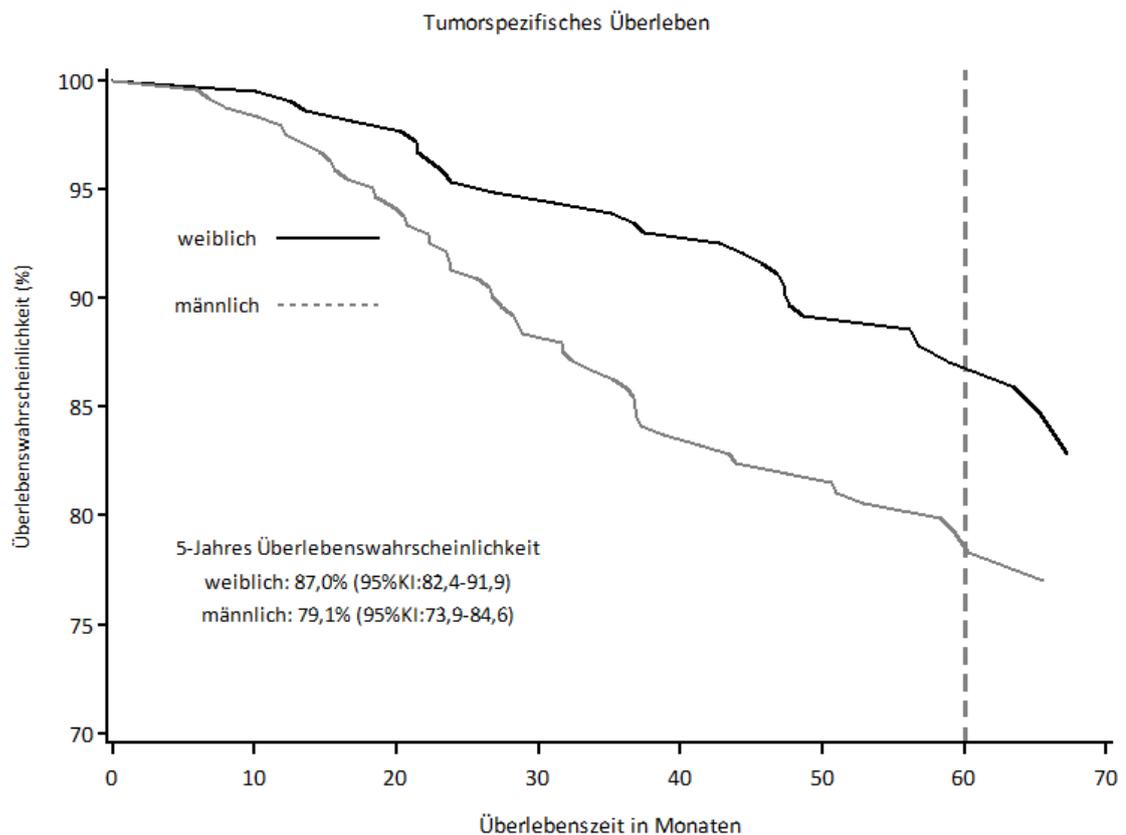


Abbildung 6 Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für das tumorspezifische Überleben bei inzidenten Uvealmelanomen stratifiziert nach Geschlecht

4.3.2 Stattgehabte Geburten

Von den 216 Patientinnen hatten 28 (12,9%) keine Kinder geboren. 188 (87,1%) Patientinnen hatten ein oder mehr Kinder geboren. Von den Frauen, die keine Kinder entbunden hatten, waren 13 (46,4%) am Ende der Follow-up Phase am Leben und wurden im Median 59,5 Monate nachbeobachtet. 15 (53,6%) Patientinnen waren verstorben, sie wurden im Median 57,2 Monate nachbeobachtet. Patientinnen, die Kinder geboren haben, zeigten mit einem Hazard Ratio von 0,7 (95%KI: 0,3-1,7) ein geringeres Risiko am Uvealmelanom zu versterben. Auch in der Gesamtsterblichkeit zeigt sich, dass Patientinnen, die Kinder gebären, ein geringeres Risiko zu versterben hatten (HR 0,5 (95%KI: 0,2-1)), als Patientinnen ohne stattgehabte Geburten. Frauen mit stattgehabten Geburten, zeigten mit 86,3% im 5-Jahres Intervall eine höhere Überlebenschancen als Frauen ohne stattgehabte Geburten (72,1%). Dies verdeutlicht sich in den Kaplan-Meier Kurven (siehe Abb. 7 und 8). Es ist

ersichtlich, dass die steigende Anzahl an stattgehabten Geburten keinen zusätzlich protektiven Effekt hat (Tabelle 4).

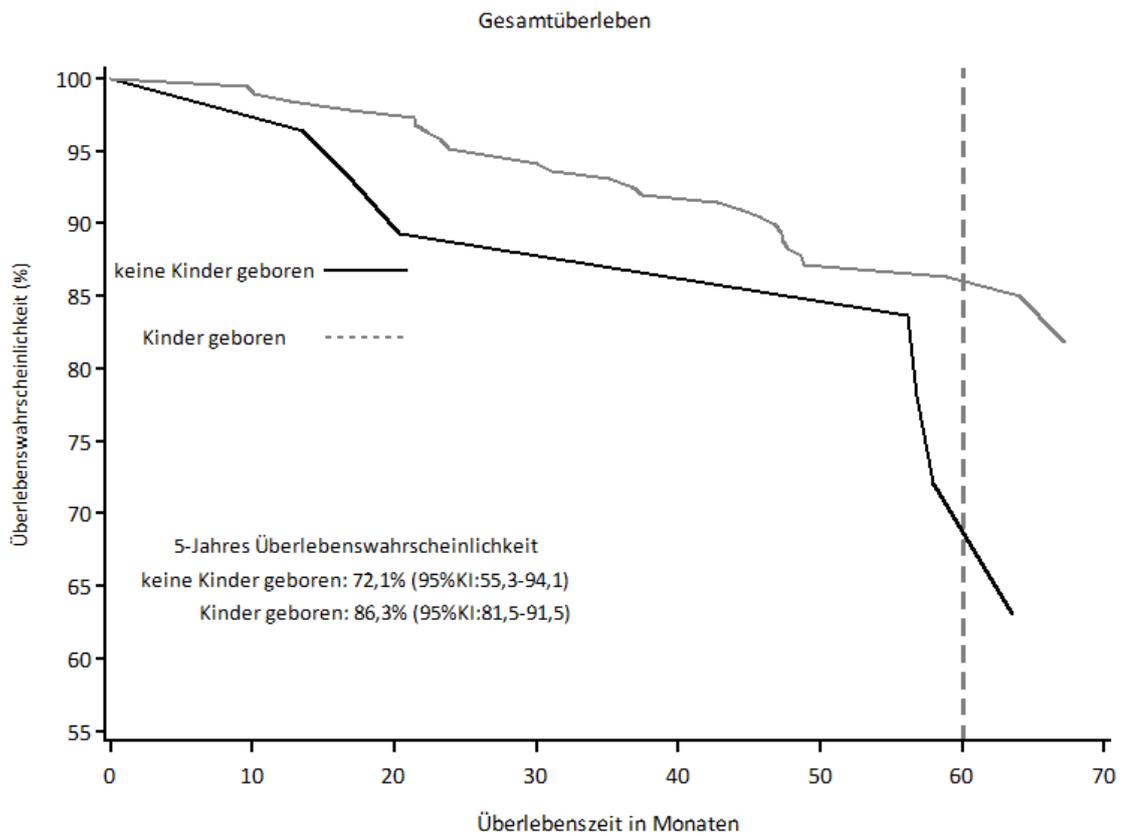


Abbildung 7 Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben bei inzidenten Uvealmelanomen stratifiziert nach Geburten

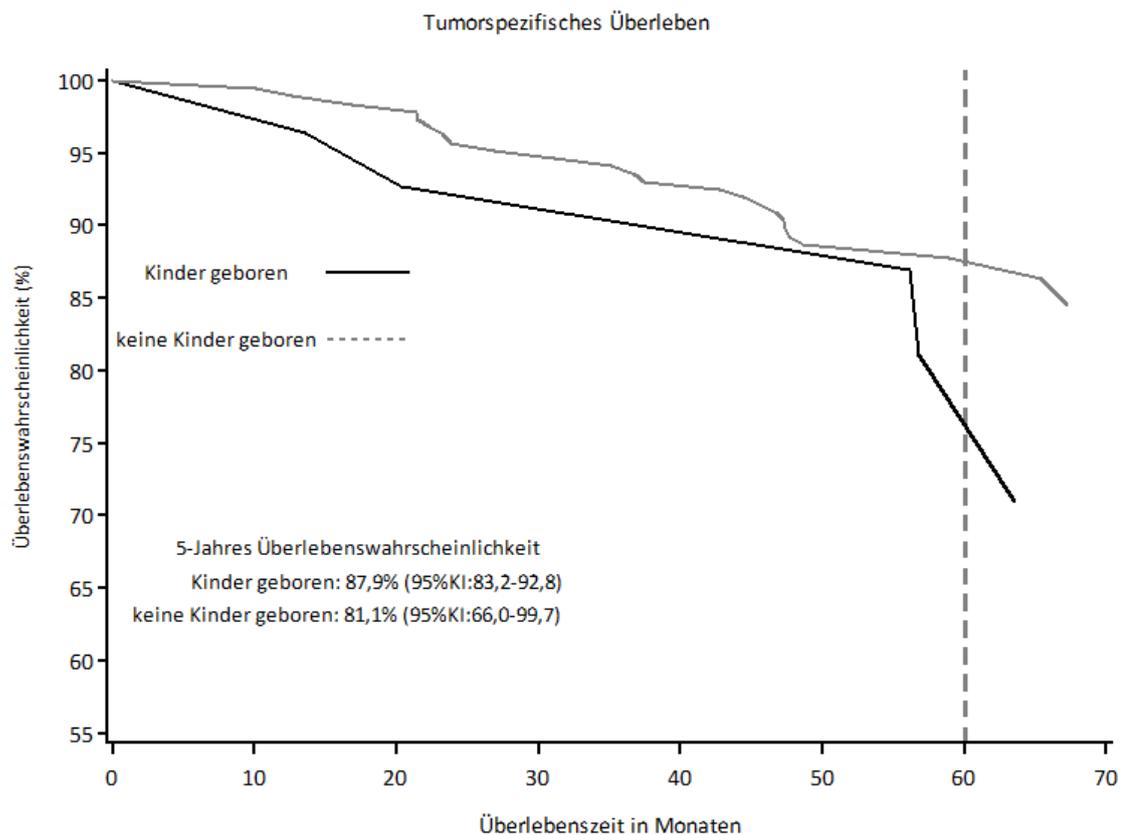


Abbildung 8 Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für das tumorspezifische Überleben bei inzidenten Uvealmelanomen stratifiziert nach Geburten

Adjustierung

Adjustiert man für Alter, so ergab sich für Patientinnen, die Kinder geboren hatten, ein geringeres Risiko am Uvealmelanom zu versterben HR 0,6 (95%KI: 0,2-1,7) im Vergleich zu denen, die keine Kinder geboren haben. Im tumorspezifischen Überleben zeigten Patientinnen, die Kinder gebaren, ein geringeres Risiko zu versterben mit einem Hazard Ratio von 0,4 (95%KI: 0,2-0,9).

Zusätzlich zum Alter wurde für den sozioökonomischen Status adjustiert. Im Gesamtüberleben zeigte sich, dass Geburten mit einem Hazard Ratio von 0,4 (95%KI: 0,1-1,2) einen protektiven Effekt hatten. Im tumorspezifischen Überleben war dieser Effekt geringer ausgeprägt mit einem Hazard Ratio von 0,7 (95%KI: 0,2-2,0).

4.3.3 Ziliarkörperbefall

Bei 87 (19,1%) Patienten lag ein Befall des Ziliarkörpers vor. Im Gesamtüberleben zeigt sich, dass der Ziliarkörperbefall mit einem erhöhten Risiko zu versterben HR 2,7 (95%KI: 1,8-4,7) assoziiert ist. Das Risiko tumorspezifisch zu versterben war unter diesen Voraussetzungen dreimal so hoch gegenüber dem ohne Ziliarkörperbefall HR 3,0 (95%KI: 1,8-4,2) (siehe Tabelle 3). Die Untersuchung des 5-Jahres Intervalls verdeutlicht, dass Patienten, bei denen der Ziliarkörper nicht befallen war, eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 84,3% aufwiesen. Bei Patienten mit Ziliarkörperbefall betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren 61,8% (Abbildungen 9 und 10).

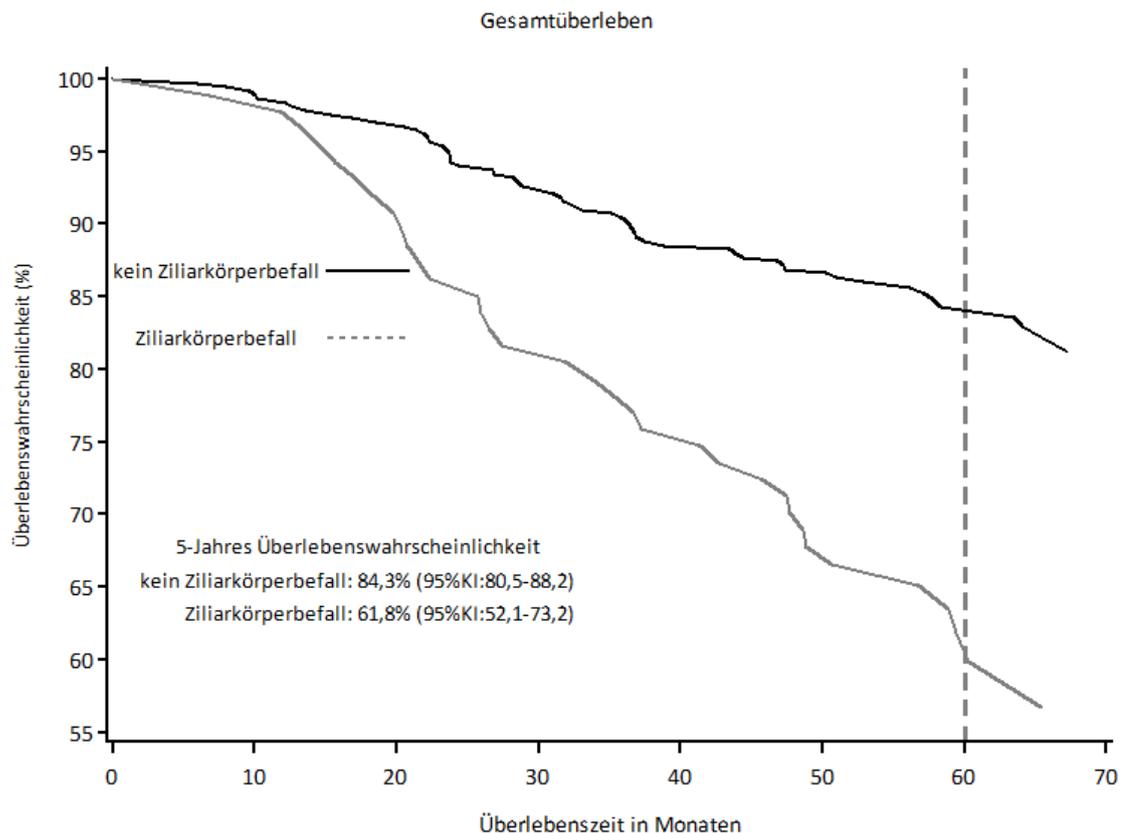


Abbildung 9 Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben bei inzidenten Uvealmelanomen stratifiziert nach Ziliarkörperbefall

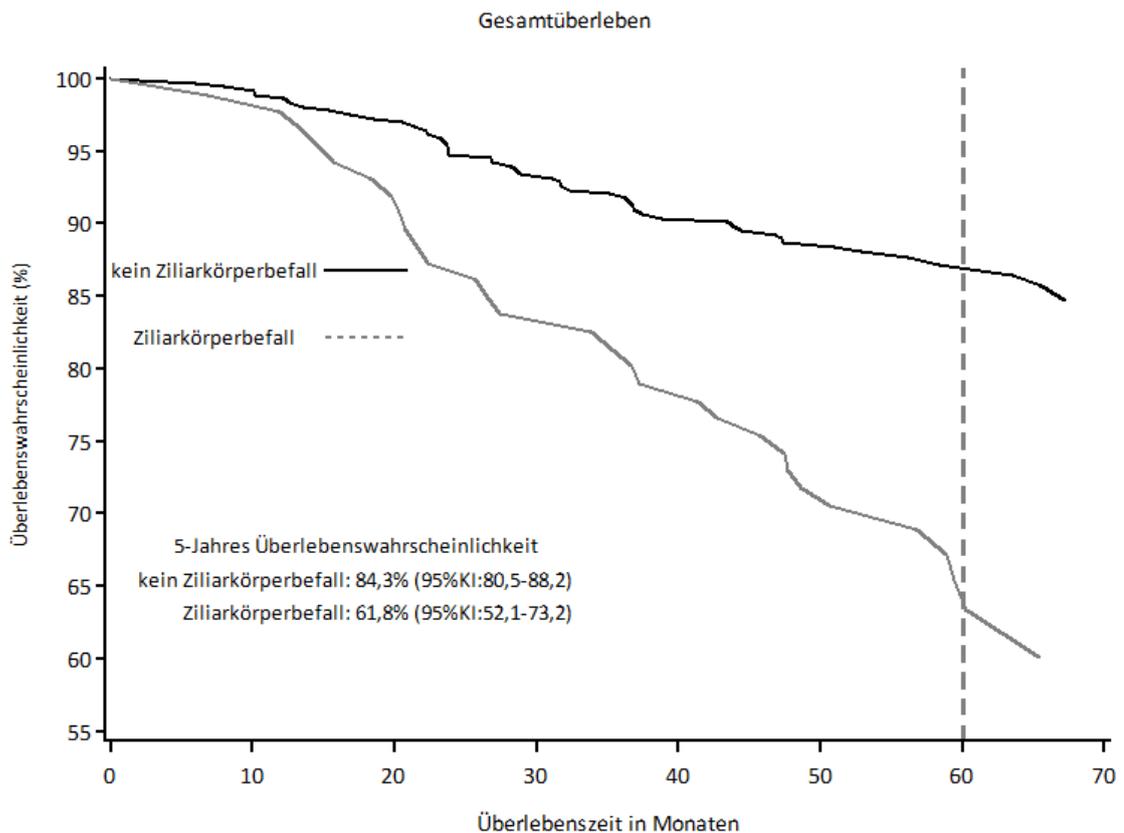


Abbildung 10 Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für das tumorspezifische Überleben bei inzidenten Uvealmelanomen stratifiziert nach Ziliarkörperbefall

4.3.4 Augenfarbe

62 (13,5%) Patienten wiesen eine dunkle Augenfarbe auf, 397(86,5%) hatten eine helle Augenfarbe. Von den 95 verstorbenen Patienten hatten sieben (7,4%) eine dunkle Augenfarbe, 88 (92,6%) eine helle. Patienten mit heller Augenfarbe zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko am Uvealmelanom zu versterben als Patienten mit dunkler Augenfarbe HR 2,4 (95%KI: 1,0-6,0). Bezogen auf das Gesamtüberleben zeigte sich bei Patienten mit heller Augenfarbe ebenso ein erhöhtes Risiko zu versterben HR 2,1 (95%KI: 1,0-4,5) (siehe Tabelle 4). Aus der Kaplan-Meier Grafik ließ sich ablesen, dass die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit heller Augenfarbe bei 78,3% liegt, bei Patienten mit dunkler Augenfarbe hingegen bei 89,4% (Abbildung 11 und 12).

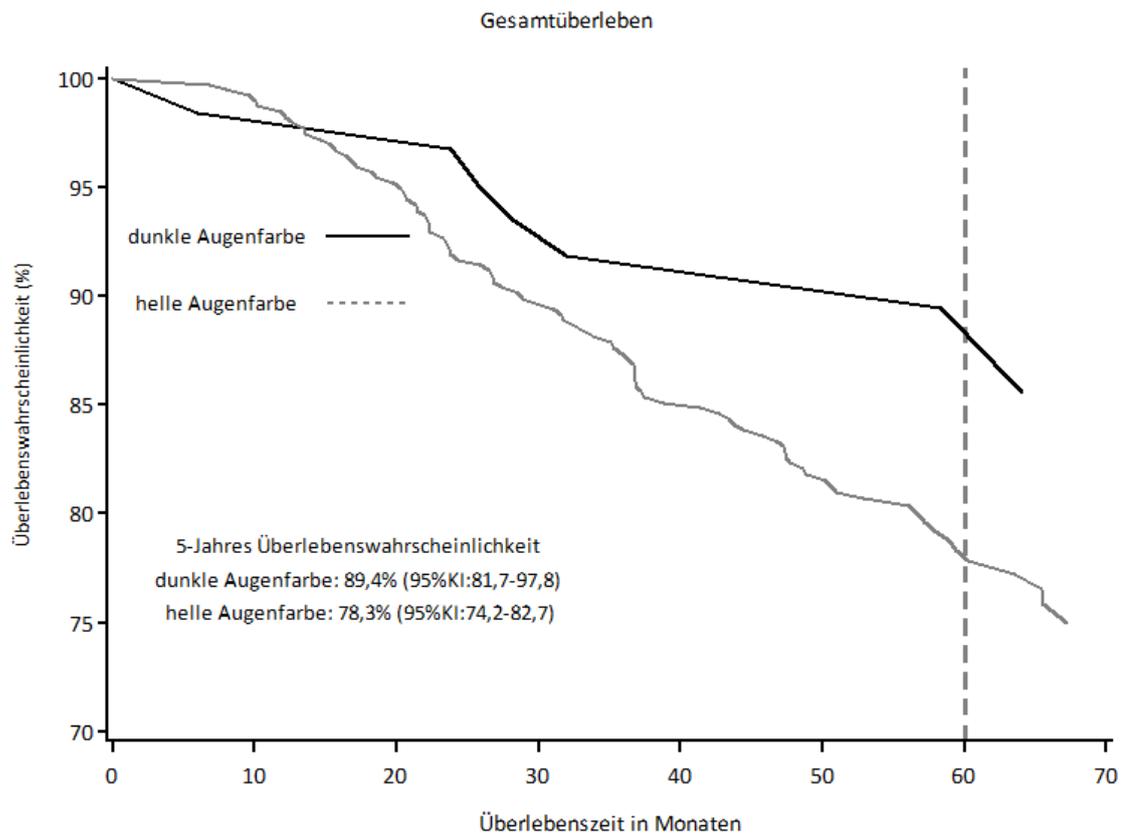


Abbildung 11 Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben bei inzidenten Uvealmelanomen stratifiziert nach Augenfarbe

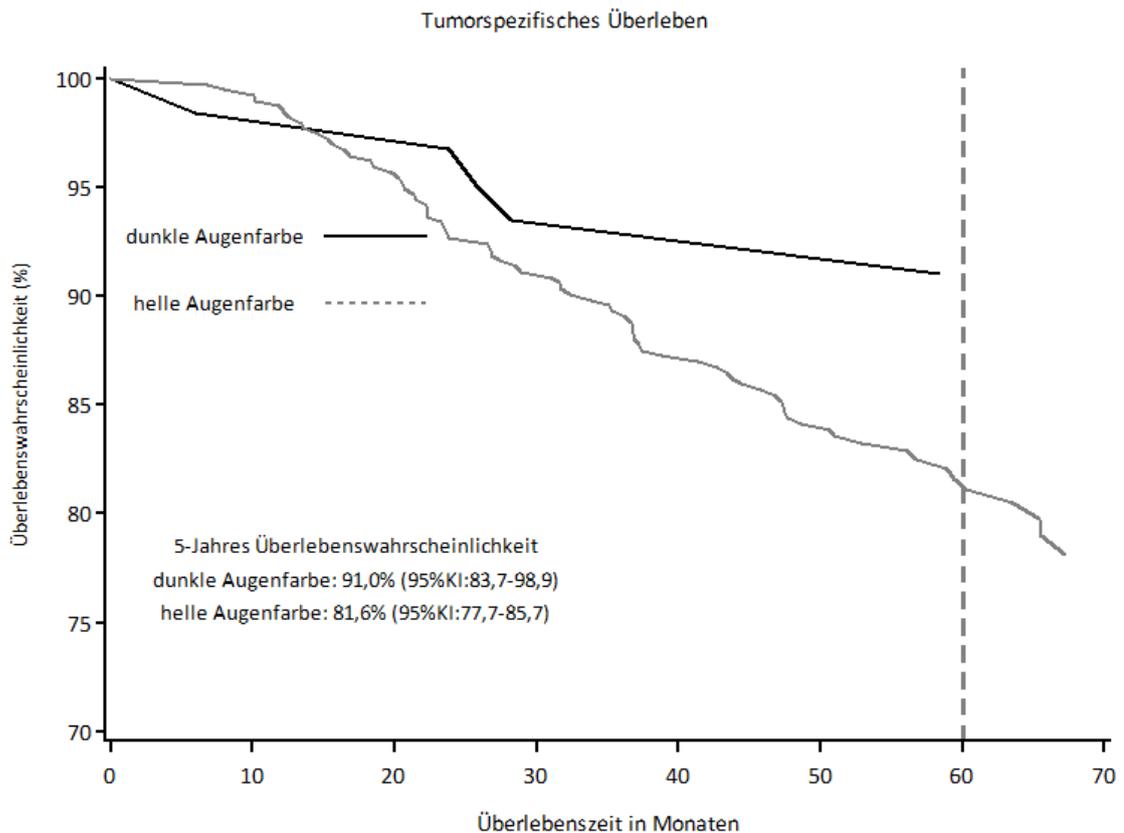


Abbildung 12 Darstellung der Kaplan-Meier Kurven für das tumorspezifische Überleben bei inzidenten Uvealmelanomen stratifiziert nach Augenfarbe

4.3.5 Tumorstadien und größter Tumordurchmesser

Wie unter 1.5 Tumorcharakteristika beschrieben, sind T1 Tumore die kleinsten, T4 Tumore die größten mit definiert extraskleralem Befall. Es zeigte sich sowohl im Gesamt- als auch im tumorspezifischen Überleben, dass ein höheres T-Stadium mit einem höheren Risiko zu versterben assoziiert ist. Der Analyse des Gesamtüberlebens war zu entnehmen, dass T2 Tumore mit einem 1,2 fach (95%KI: 0,5-2,6) erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko assoziiert waren, T3 Tumore mit einem 3,2 fach erhöhten Risiko (95%KI: 1,6-6,5). Im Stadium T4 war dieses um den Faktor 3,5 erhöht (95%KI: 0,7-16). Diese Beobachtung wurde im tumorspezifischen Überleben umso deutlicher. In diesem Fall erhöhte sich das Risiko zu versterben für das Stadium T2 um das 2,7 fache, das Stadium T3 ist mit einem 9 fach (95%KI: 2,8-29) erhöhten Risiko krankheitsspezifisch zu versterben, verbunden (95%KI: 2,8-29). Im Tumorstadium T4 erhöht sich das Risiko am Uvealmelanom zu versterben um das 10,2 fache (95%KI: 1,7-61,0) (siehe Tabelle 3).

Tumore mit einem Durchmesser von mehr als 10 mm und kleiner gleich 15 mm waren mit einem HR von 1,4 (95%KI 0,8-2,5) mit einem erhöhten Risiko zu versterben assoziiert. Bei Tumoren die größer als 15 mm waren, war dieser Effekt mit einem Hazard Ratio von 5,1 (95%KI: 3,0-8,8) noch deutlicher ausgeprägt. Betrachtet man das tumorspezifische Überleben so zeigte sich, dass Patienten mit Tumoren größer als 10 mm und kleiner gleich 15 mm mit einem Hazard Ratio von 2,2 (95%KI: 1,1-4,3) ein erhöhtes Risiko hatten, am Uvealmelanom zu versterben. Patienten mit Tumoren größer als 15 mm zeigten mit einem Hazard Ratio von 8,4 (95%KI: 4,2-16,1) das größte Risiko am Uvealmelanom zu versterben (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Tumorabhängige Effektschätzer für das Gesamt- und tumorspezifische Überleben bei inzidenten Uvealmelanompatienten nach TNM Klassifikation

	Patienten		Ereignisse		Gesamtüberleben		spezifisches Überleben	
	N	%	N	%	HR ¹⁾	(95%KI)	HR ¹⁾	(95%KI)
TNM Stadien	459							
T1	84	18,3	3	3,8	1,0		1,0	
T2	155	33,8	15	19,0	1,2	(0,5 - 2,5)	2,7	(0,8 - 9,3)
T3	198	43,1	58	73,4	3,2	(1,6 - 6,5)	9,1	(2,8 - 29)
T4	7	1,5	2	2,5	3,5	(0,8 - 16)	10,2	(1,7 - 61)
Tx	14	3,3	1	1,3	1,3	(0,3 - 6,4)	2,0	(0,2 - 19,8)
Ziliarkörperbefall								
nein	368	80,9	60	63,8	1,0		1,0	
ja	87	19,1	34	36,1	2,7	(1,8 - 4,7)	3,0	(1,8 - 4,2)
größter Tumordurchmesser (mm)								
≤ 10	168	37,8	21	22,6	1,0			
> 10 - ≤ 15	197	44,4	34	36,6	1,4	(0,8 - 2,3)	2,2	(1,1 - 4,3)
> 15	79	17,8	38	40,8	5,1	(3,0 - 8,8)	8,4	(4,2 - 16,1)

¹⁾ Hazard Ratio

Tabelle 4 Tumorunabhängige Effektschätzer für die Überlebenszeitanalyse bei inzidenten Uvealmelanompatienten

	Patienten		Ereignisse		Gesamtüberleben		spezifisches Überleben		
	N	%	N	%	HR ⁴⁾	(95%KI)	HR ⁴⁾	(95%KI)	
Geschlecht	459								
weiblich	216	47,0	35	37,0	1,0		1,0		
männlich	243	53,0	60	63,0	1,6	(1,0 - 2,5)	1,6	(1,0 - 2,6)	
Augenfarbe									
dunkle ¹⁾	62	13,5	7	7,4	1,0		1,0		
helle ²⁾	397	86,5	88	92,6	2,1	(1,0 - 4,5)	2,4	(1,0 - 6,0)	
Augenfarbe adjustiert für T Stadien									
dunkle ¹⁾	62	13,5	7	7,4	1,0		1,0		
helle ²⁾	397	86,5	88	92,6	2,1	(1,0 - 4,5)	2,4	(1,0 - 6,0)	
stattgehabte Geburten ³⁾									
0	28	12,9	15	15,8	1,0		1,0		
1	62	28,7	21	22,1	0,6	(0,2 - 1,6)	0,7	(0,3 - 2,3)	
2	87	40,3	38	40,0	0,5	(0,2 - 1,2)	0,5	(0,2 - 1,5)	
≥ 3	39	18,1	21	22,1	0,5	(0,2 - 1,6)	0,7	(0,2 - 2,5)	
stattgehabte Geburten; adjustiert für Alter									
0	28	12,9	15	15,8	1,0		1,0		
1	62	28,7	21	22,1	0,5	(0,2 - 1,4)	0,7	(0,2 - 2,3)	
2	87	40,3	38	40,0	0,4	(0,2 - 1,0)	0,5	(0,1 - 1,5)	
≥ 3	39	18,1	21	22,1	0,4	(0,1 - 1,3)	0,7	(0,2 - 2,5)	
stattgehabte Geburten; adjustiert für Alter und Sozioökonomischer Status ⁵⁾									
0	28	12,9	15	15,8	1,0		1,0		
1	62	28,7	21	22,1	0,5	(0,2 - 1,4)	0,8	(0,3 - 2,8)	
2	87	40,3	38	40,0	0,4	(1,4 - 1,2)	0,5	(0,2 - 1,8)	
≥ 3	39	18,1	21	22,1	0,4	(0,1 - 1,5)	0,8	(0,2 - 3,0)	
stattgehabte Geburten ³⁾									
nein	28	13,0	15	6,9	1,0		1,0		
ja	188	87,0	201	93,0	0,5	(0,2 - 1,0)	0,7	(0,3 - 1,7)	
ja ⁶⁾	188	87,0	201	93,0	0,4	(0,2 - 0,9)	0,6	(0,2 - 1,7)	
ja ⁷⁾	188	87,0	201	93,0	0,4	(0,2 - 1,2)	0,7	(0,2 - 2,0)	

¹⁾ braun, schwarze Augenfarbe

²⁾ grau, blau, grün, hellbraune Augenfarbe

³⁾ bezogen auf leibliche Kinder, weiblicher Patientinnen

⁴⁾ Hazard Ratio

⁵⁾ gemessen an höchsten Ausbildungsabschluss

⁶⁾ adjustiert für Alter

⁷⁾ adjustiert für Alter und sozioökonomischen Status

5. Diskussion

5.1 Konsistenz mit anderen Studien

5.1.1 Augenfarbe als prognostischer Faktor

Die Augenfarbe als prognostischer Faktor ist bisher nur wenig untersucht worden. Eine U.S. Amerikanische Studie von Regan und Kollegen ermittelte für Patienten mit heller Augenfarbe nach der multivariablen Cox-Analyse ein Hazard Ratio von 1,9 (95%KI: 1,26-2,85) (Regan et al., 1999). Dies bedeutet, dass Patienten mit heller Augenfarbe ein erhöhtes Risiko zu versterben hatten gegenüber Patienten mit dunkler Augenfarbe. Im Follow-up der RIFA Fall-Kontroll-Studie zeigte sich ein Hazard Ratio von 2,4 (95%KI: 1,0-6,0) im tumorspezifischen Überleben und ein Hazard Ratio von 2,1 (95%KI: 1,0-4,5) im Gesamtüberleben. Zur genaueren Vergleichbarkeit wurden die RIFA Daten ebenfalls in Subgruppen unterteilt, die der Studie von Regan et al. entsprechen. Hier verdeutlichte sich, dass im tumorspezifischen Überleben helle Augenfarben (in diesem Fall grau/ blau) mit einem 1,5 fach erhöhten Risiko (95%KI: 0,9-2,5) zu versterben assoziiert sind (Regan et al., 1999).

5.1.2 Ziliarkörperbefall als prognostischer Faktor

Die Mitbeteiligung des Ziliarkörpers ist ein etablierter prognostischer Faktor. Bereits im Jahre 1983 untersuchten Seddon und Kollegen diesen Sachverhalt (Seddon et al., 1983). Singh et al. beschrieben in ihrer Übersichtsarbeit, dass der Ziliarkörperbefall ein relevanter prognostischer Faktor für das Überleben nach Erstdiagnose eines Uvealmelanoms ist (Singh et al., 2001). Schmittel et al. konnten mit einer Kohortenstudie von 271 Patienten zeigen, dass Patienten mit Ziliarkörperbefall eine 5-Jahres Sterblichkeit von 31,4% aufwiesen. Schmittel et al. haben in ihrer Analyse ein Follow-up von 70,4% im 5-Jahres Zeitraum erreicht (Schmittel et al., 2004). Der Anteil der Patienten, die mit Brachytherapie behandelt wurden, war sowohl im Patientenkollektiv von Schmittel et al. mit 70%, als auch im RIFA Kollektiv mit 67% vergleichbar. Im Kollektiv von Schmittel et al. wurden 7% der Patienten primär enukleiert, bei

den RIFA Patienten waren es 12%. In den Ergebnissen der RIFA Studie zeigt sich, dass sowohl im tumorspezifischen HR 3,0 (95%KI: 1,8-4,2) als auch im Gesamtüberleben HR 2,7 (95%KI: 1,8-4,7) ein erhöhtes Risiko am Uvealmelanom zu versterben besteht, wenn der Ziliarkörper betroffen ist. Die rohe 5-Jahres Überlebenschance liegt bei 69%, ist der Ziliarkörper nicht befallen bei 81%.

5.1.3 Größe des Tumors als prognostischer Faktor

Zum Vergleich des T-Stadium spezifischen Überlebens zwischen der RIFA Studie und internationalen Studien war es notwendig, Subgruppen zu erstellen, die denen aus bisherigen Publikationen entsprechen. Diese sind nicht einheitlich und orientieren sich nicht an der gültigen TNM-Klassifikation. Schmittel und Kollegen (Schmittel et al., 2004) teilten die Patienten nach Breite des Tumors bei Diagnosestellung ein. Es wurden drei Gruppen gewählt: größter Tumordurchmesser (GTD) < 11 mm, GTD \geq 11 mm und \leq 14 mm und eine dritte Gruppe mit einer GTD größer als 14 mm. Es zeigt sich im Gesamtüberleben, dass sowohl die Ergebnisse von Schmittel und Kollegen als auch die Ergebnisse der RIFA Follow-Up Untersuchung ähnliche Verteilungen aufweisen (siehe Tabelle 5). Des Weiteren untersuchten Schmittel und Kollegen die tumorspezifische 5-Jahres Überlebenschance. Auch hier ist zu ersehen, dass sowohl Schmittel und Kollegen als auch die RIFA Follow-up Untersuchung zu ähnlichen Ergebnissen kommen.

Tabelle 5 Vergleich der Ergebnisse von Schmittel und Kollegen (Schnittel et al., 2004) mit den Ergebnissen der RIFA Follow-up Untersuchung

Tumorgröße	Gesamt mortalität ³⁾	
	Diener-West	RIFA
TH ¹⁾ < 3 mm ; GTD ²⁾ < 10 mm	16%	4%
TH 3 - 8 mm; GTD < 15 mm	32%	15%
TH > 8 mm; GTD ≥ 15 mm	53%	56%

¹⁾ Tumorhöhe

²⁾ größte Tumorbreite

³⁾ im 5-Jahres Intervall

Eine Übersichtsarbeit von Diener-West und Kollegen beschreibt die 5-Jahres Mortalität in einem Zeitraum von 1966- 1988 (Diener-West et al., 1992). Es wurden insgesamt acht Arbeiten ausgewertet. In dieser Untersuchung wurden Subgruppen der Tumorgröße gebildet. Die Differenzierung der Tumore erfolgte in kleine (Tumorhöhe (TH) < 3 mm; GTD < 10 mm), mittlere (TH 3-8 mm; GTD < 15 mm) und große Tumore (TH > 8 mm; GTD ≥ 15 mm). Vergleicht man nun die Ergebnisse dieser Arbeiten, so zeigt sich eine erhebliche Diskrepanz der 5-Jahres Mortalitätsraten (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Vergleich der 5-Jahres Mortalitätsraten von Diener West et al. (Diener West et al., 1992) mit den Ergebnissen der RIFA Follow-up Untersuchung

Tumorgröße	Gesamt mortalität ³⁾	
	Diener-West	RIFA
TH ¹⁾ < 3 mm ; GTD ²⁾ < 10 mm	16%	4%
TH 3 - 8 mm; GTD < 15 mm	32%	15%
TH > 8 mm; GTD > 15 mm	53%	56%

¹⁾ Tumorhöhe

²⁾ größte Tumorbreite

³⁾ im 5-Jahres Intervall

Die starke Abweichung ergibt sich zum einen daraus, dass bei Adaptierung der RIFA Daten in die Subgruppen, die der Studie von Diener-West et al. entsprechen, 202 Missings produziert werden, es entfallen 44% der Patienten in der RIFA Follow-up Untersuchung, ein Vergleich beider Studien ist so nur eingeschränkt möglich. Durch diese veränderte Größe der Subgruppen entstehen Unsicherheiten, die das Ergebnis verfälschen könnten. Zum anderen sind, verglichen mit den vielfältigen Behandlungsoptionen der RIFA Studie in der Metaanalyse von Diener-West, nur enukleierte Patienten eingeschlossen. Eine Subgruppenanalyse der RIFA Daten ist nicht sinnvoll, da nur 12,2% (N= 56) Patienten primär enukleiert wurden. Subtrahiert man zusätzlich noch die durch die Subgruppen entstehenden Missings, so ist die verbleibende Menge nicht relevant. Dass die Größe des Tumors ein relevanter prognostischer Faktor ist, wird dennoch als klarer Trend erkennbar.

Zum weiteren Vergleich wurden die RIFA Daten mit den Ergebnissen der Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) verglichen. In der Arbeit von Margo und Kollegen (Margo et al., 2004) wurden die Tumore in drei verschiedene Größen eingeteilt: in kleine Tumore mit einer Höhe < 2,4 mm und einer Breite < 16 mm, mittlere mit einer Höhe von 2,5 bis 10 mm und einer Breite < 16 mm und große Tumore mit einer Breite > 16 mm und einer Höhe von mehr als 10 mm. In dieser Arbeit ergibt sich eine 5-Jahres Mortalität für kleine Tumore von 6%, für mittlere von 19% und für große Tumore von 43% im Gesamtüberleben. Stellt man hier die Ergebnisse der RIFA Follow-up Untersuchung gegenüber, so ergibt sich für Patienten mit kleinen Tumoren im 5-Jahres Intervall eine Mortalität von 10,4%, für Patienten mit mittlerer Tumorgröße von 17,3% und für Patienten mit großen Tumoren von 50,6%. Anhand der tumorspezifischen Mortalität wird ersichtlich, dass Patienten mit kleinen Tumoren eine Mortalitätsrate von 1%

haben, Patienten mit mittelgroßen Tumoren von 11% und Patienten mit großen Tumoren von 28%. In der RIFA Studie haben Patienten mit kleinen Tumoren eine tumorspezifische Mortalität von 4,6%, Patienten mit mittelgroßen Tumoren von 15,5% und mit großen Tumoren von 50,6% (siehe Tabelle 7). Vergleicht man diese Ergebnisse, wird deutlich, dass die Tumorgöße als prognostischer Faktor relevant ist. Die RIFA Follow-up Ergebnisse sind mit der Literatur konsistent. Die Unterschiede in den Mortalitätsraten ergeben sich daraus, dass in der Veröffentlichung von Margo (Margo et al., 2004) nur enukleierte Patienten betrachtet wurden.

Tabelle 7 Vergleich der 5-Jahres Mortalität Margo et al. (Margo et al., 2004) mit den Ergebnissen der RIFA Follow-up Untersuchung

	Gesamt mortalität ¹⁾		tumorspezifische Mortalität ¹⁾	
	COMS	RIFA	COMS	RIFA
kleine Tumore	6%	10%	1%	5%
mittlere Tumore	19%	17%	11%	16%
große Tumore	43%	51%	28%	51%

¹⁾ im 5-Jahres Intervall

In der RIFA Studie ist jedoch ein sehr heterogenes Feld von Patienten mit unterschiedlichen Therapien eingeschlossen. Da bislang nur einzelne Therapieoptionen verglichen wurden, bietet es sich an, weiterführende Literatur der Collaborativ Ocular Melanoma Study in die Auswertungen einzubeziehen.

Im COMS-Report No.28 wurden sowohl der Enukleations- als auch der Brachytherapiearm analysiert. Von 96% der 1317 teilnehmenden Patienten war am Ende der 5-Jahres Follow-up der Vitalstatus erhältlich. Um die Größe als prognostischen Faktor zu analysieren, wurde hier der größte basale Tumordurchmesser in eine Gruppe ≤ 11 mm und eine Gruppe mit einem größeren Tumordurchmesser dichotomisiert. Es ergeben sich für kleine Tumore nahezu identische Mortalitätsraten, sowohl in der spezifischen als auch in der Gesamtmortalität (COMS Report No. 28 (2006)). Bei großen Tumoren zeigt sich, dass in der RIFA Follow-up Studie die Mortalität deutlich höher liegt als in den Ergebnissen der COMS Veröffentlichung. Das liegt unter anderem daran, dass bei der COMS Studie eine Oberbegrenzung der Tumorbreite auf maximal 16 mm festgelegt wurde, in der RIFA Studie wurde dies nicht getan. Damit könnte die Übersterblichkeit im Subgruppenvergleich erklärt werden. Auch hier bestätigt sich, dass die Tumorgöße ein relevanter prognostischer Faktor ist (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Vergleich der RIFA Daten mit den Ergebnissen der COMS Report No. 28 (COMS Report No. 28 (2006))

	Gesamtmortalität ¹⁾		tumorspezifische Mortalität ¹⁾	
	COMS	RIFA	COMS	RIFA
Tumorbreite				
≤ 11 mm	12,0%	11,7%	5,0%	7,3%
> 11 mm	21,0%	29,5%	14,0%	28,0%

¹⁾ im 5-Jahres Intervall

5.1.4 Geburten als prognostischer Faktor

Ein zentraler Untersuchungspunkt dieser Arbeit war die Frage, ob Geburten an sich und eventuell auch die Anzahl der Geburten einen Einfluss auf das Überleben nach der Erstdiagnose eines Uvealmelanoms haben. Egan und Kollegen (Egan et al., 1999) führten eine Follow-up Untersuchung an einer Gruppe von 1818 Uvealmelanom Patienten durch. Alle Patienten wurden mittels Protonenbestrahlung behandelt, der Follow-up Zeitraum erstreckte sich von 1975 bis 1995. Unter den 1818 Patienten befanden sich 913 Frauen, von denen 165 keine Kinder geboren haben. Es zeigte sich, dass die Patientinnen ohne leibliche Kinder ein 23% höheres Risiko RR 1,23 (95%KI: 0,83-1,23), am Uvealmelanom zu versterben aufwiesen als Patientinnen, die Kinder gebären. Vergleicht man diese Studie mit den Ergebnissen der Follow-up Untersuchung der RIFA Fall-Kontroll-Studie, so wird dieser Trend bestätigt. Hier ist ersichtlich, dass Patientinnen mit stattgehabten Geburten mit einem HR von 0,6 (95%KI: 0,2-1,7) ein geringeres Risiko haben am Uvealmelanom zu versterben, als Patientinnen ohne stattgehabte Geburten.

Egan und Kollegen stellten fest, dass Patientinnen, die Kinder geboren haben, ein geringeres relatives Risiko an Uvelamelanommetastasen zu versterben zeigten als Patientinnen, die keine Kinder gebären sowie Patienten männlichen Geschlechts (Egan et al., 1999). Die Rolle der Schwangerschaft in der Krebsentstehung ist nicht abschließend geklärt und Ausgangspunkt von Diskussionen in der Fachliteratur. Zum einen führt die immunologische Aktivität des Fötus zu einer partiellen Immunosuppression der Mutter und zeigt sich zum Beispiel im Wachstum von bis dahin okulten Tumoren (Shields et al., 1991b). Ursache könnte eine erhöhte α -MSH Konzentration sein, wobei die Rolle des partiell proliferativ wirkenden α -MSH nicht abschließend geklärt ist. Zum anderen sind autoimmune Erkrankungen in ihrer Aktivität supprimiert, was sich am Beispiel des Lupus erythematodes und der Rheumatoiden Arthritis

zeigt. Einige Studien hingegen zeigten, dass es keinen hormonellen Einfluss auf die Entstehung und den Progress des Uvealmelanoms gibt (Thrones et al., 1983; Egan et al., 1999). Dennoch wird aus den Ergebnissen der RIFA Follow-up Untersuchung der Trend, dass Geburten einen protektiven Effekt zu haben scheinen, ersichtlich. Limitierend muss erwähnt werden, dass die Größe der erfassten Gruppe an Patientinnen, die niemals schwanger waren, nur sehr klein gegenüber der Gruppe an Patientinnen, die Kinder gebären, war. Die Daten sind nur eingeschränkt auswertbar, da neben der Anzahl der Geburten keine weiteren hormonellen Einflüsse wie Kontrazeptiva, Hormonersatztherapien, Aborte und Operationen (zum Beispiel Ovarektomien), die Einfluss auf den Hormonhaushalt haben, erfasst wurden. Im Literaturvergleich stellt sich ein ähnliches Bild dar. Egan und Kollegen beschreiben, dass Patientinnen mit stattgehabten Geburten ein geringeres Risiko, am Uvealmelanommetastasen zu versterben zeigten, als Patientinnen die dies nicht hatten.

5.2 Prognostische Relevanz genetischer Faktoren

Die bisherigen Ergebnisse der RIFA Fall-Kontroll-Studie belegen, dass phänotypische Charakteristika wie Augenfarbe einen Risikofaktor für die Entstehung des Uvealmelanoms darstellen (Schmidt-Pokrzywniak et al., 2007). Man geht davon aus, dass ein fehlender Pigmentschutz im Stratum pigmentosum dazu führt, dass weniger UV-Licht (380nm- 780nm) absorbiert wird und somit irreversible UV-assoziierte Schäden, wie Doppelstrangbrüche und Punktmutationen entstehen können. In der humanen Biologie sind zwei Pigmentmoleküle relevant, Eumelanin und Phämelanin. Beide werden rezeptorvermittelt produziert, was über einen G-Protein gekoppelten Rezeptor, den Melanocortinrezeptor 1 (MC1-Rezeptor) geschieht. Es sind fünf verschiedene Subtypen dieses Rezeptors bekannt, wobei der MC1-Rezeptor ubiquitär in Melanozyten exprimiert wird. Melanozyten sind Zellen, welche sich aus dem Neuralrohr entwickeln. Gesteuert wird der MC1-Rezeptor über das Melanozyten stimulierende Hormon α (α -MSH). α -MSH ist ein neuroendokriner Transmitter, der sich aus dem Proopiomelanocortid (POMC) abspaltet. Ursachen für die geringeren Überlebenswahrscheinlichkeiten bei heller Augenfarbe könnten in einer Veränderung des Rezeptors liegen. Hierzu wurden alle acht verschiedenen Genotypen des MC1-Rezeptors untersucht und geprüft, ob bei bestimmten Tumorhistologien, Tumorgrößen oder Ethnizitäten der Patienten statistische Häufungen zu verzeichnen sind. Diese Untersuchungen wurden an 350 Patienten durchgeführt. Hearle und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass es keine

statistische Häufung bei einem der acht Genotypen des MC1-Rezeptors gibt (Hearle et al., 2003). Eine weitere Fall-Kontroll-Studie mit 162 Patienten und 255 Kontrollen zeigte, dass es keine Häufungen bestimmter MC1-Rezeptor-Genotypen bei den untersuchten Uvealmelanomen gab. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit hervorgehoben, dass es keine Beziehung zwischen Phänotyp und MC1-Rezeptor gibt (Metzelaar-Block et al., 2001). Eine mögliche Schlüsselfunktion übernimmt das α -MSH. Es reguliert über den MC1-Rezeptor zahlreiche zelluläre Prozesse, so kann es unter anderem den Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) inhibieren. TNF α ist ein Schlüsselfaktor des Immunsystems, denn seine Inhibierung kann eine Progression des Tumors induzieren. Andererseits ist α -MSH ein Inhibitor des nuclearfactor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- κ B), dies wiederum ist eine Schlüsselstelle im Entzündungsprozess (Eves et al., 2003). Die Rollen des TNF α und NF- κ B werden derzeit kontrovers diskutiert und es ist nicht abschließend geklärt, inwieweit ihre inflammatorische Komponente mit der Onkogenese in Beziehung steht.

Die auf die Erde eingehende Strahlung hat eine Wellenlänge von 310-400 nm, Licht unterhalb dieses Spektralbereiches wird von der Ozonschicht absorbiert. Die auftreffende UV-A und UV-B Strahlung führt in Melanozyten, die nicht durch ein endogenes oder von extern aufgetragenes Pigment geschützt sind, zu zahlreichen phototoxischen Reaktionen in den Melanozyten. Es kommt zur Ausbildung von reaktiven Sauerstoffradikalen, Genmutationen und zur Immunsupprimierung und inflammatorischen Reaktionen (Kanavy et al., 2011). Die zuvor beschriebene Wirkung des α -MSH und die durch UV-Strahlung induzierten Prozesse könnten eine entscheidende Kaskade in der Tumorgenese des Uvealmelanoms darstellen. Potenzierend wirkt sich aus, dass Patienten mit heller Augenfarbe und heller Hautfarbe auf Grund des verminderten Pigments vulnerabler gegen UV-Strahlung sind als stärker pigmentierte Menschen.

5.3 Stärken

Eine der wichtigsten Stärken der RIFA Studie ist ihre Größe mit einer Fallzahl von N= 459 bei einem sehr seltenen Tumor. Die Aussagekraft der Studie ist mit einer Vollständigkeit des Follow-up von 99,5% sehr hoch. Eine weitere Stärke ist die detaillierte Erfassung der Todesursache, da sowohl Totenscheine, Arztbriefe, Angehörigeninformationen als auch Informationen von Einwohnermeldeämtern eingeholt wurden.

5.4 Limitationen

Eine Limitation der Studie ist die unzureichende Erfassung des hormonellen Status der Frauen, wodurch in dieser Subgruppe eine Ergebnisinterpretation nur eingeschränkt möglich ist. Trotz des großen Studienumfangs entstehen bei den einzelnen Analysen sehr kleine Subgruppen, was wiederum bei der Auswertung zum Teil sehr weite Konfidenzintervalle produziert. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Studie nicht für diese Fragestellung geplant wurde. Wünschenswert wäre eine histologische Klassifizierung der einzelnen Uvealmelanome, was bei primär augerhaltender Therapie nicht gegeben ist. Eine Punktion allein zur histologischen Sicherung ist nicht vertretbar, da Patienten einem unbekanntem Risiko an Infektionen und Stichkanalmetastasen ausgesetzt würden.

6. Zusammenfassung

Einleitung: Das Uvealmelanom ist zwar der häufigste primärmaligne intraokuläre Tumor, im Gesamtkontext ist seine Neuerkrankungsrate mit sechs Neuerkrankungen auf eine Million Einwohner jedoch gering. Zur Ätiologie sowie zu prognostischen Faktoren ist bisher nur sehr wenig erforscht. Zu den etablierten tumorabhängigen prognostischen Faktoren zählen der Tumordurchmesser, der Ziliarkörperbefall und das extraokuläre Wachstum. Durch die zunehmende Relevanz bulbuserhaltender Therapieoptionen, wie der Brachytherapie, ist eine Behandlung des Tumors ohne Gewebentnahme möglich. Eine dezidierte histologische Aufarbeitung erfolgt daher immer seltener. Folglich steigt die Bedeutung histologie-unabhängiger prognostischer Faktoren.

Material und Methoden: Die Follow-up Untersuchung bezieht sich auf das Patientenkollektiv der RIFA-Fall-Kontroll-Studie bei der 243 Männer und 216 Frauen mit der Erstdiagnose Uvealmelanom im Rekrutierungszeitraum von 9/2002 bis 9/2004 eingeschlossen wurden. Für die statistische Analyse wurde die Kaplan-Meier Methode verwendet. Hazard Ratios (HR) und 95% Konfidenzintervalle (95%KI) wurden mittels Cox Proportional Hazards Modell berechnet. Alle Berechnungen und grafischen Analysen wurden mit Hilfe von SAS 9.2 durchgeführt.

Ergebnisse: Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 4,2 Jahre. Ziliarkörperbeteiligung (HR 2,7 (95%KI: 1,8-4,7)) sowie der größte Tumordurchmesser (GTD \geq 16 mm (HR 5,1 (95%KI: 3,0-8,8))) sind mit einem erhöhten Risiko am Uvealmelanom zu versterben, assoziiert. Dies zeigt sich sowohl im tumorspezifischen- als auch im Gesamtüberleben. Patientinnen, die Kinder geboren hatten, zeigten mit einem HR von 0,5 (95%KI: 0,6-3,8) ein geringeres Risiko zu versterben als Frauen, die nie Kinder gebaren. Mit einem HR von 2,4 (95%KI: 1,0-6,0) zeigten Patienten mit heller Augenfarbe ein erhöhtes Risiko am Uvealmelanom zu versterben gegenüber Patienten mit dunkler Augenfarbe. Männer haben mit einem Hazard Ratio von 1,3 (95%KI: 1,0-2,6) ein erhöhtes Risiko am Uvealmelanom zu versterben als Frauen.

Diskussion: Die bisherigen Ergebnisse der RIFA Fall-Kontroll-Studie bestätigen nicht nur die Untersuchungen von Regan et al., wonach die Augenfarbe einen Risikofaktor für das Uvealmelanom darstellt, sie unterstreichen zudem die Bedeutung der Augenfarbe als wichtigen prognostischen Faktor (Regan et al., 1999). Des Weiteren ist das Risiko an einem Uvealmelanom zu erkranken für Frauen, die Kinder geboren haben geringer als für Frauen, die nie Kinder bekamen (Egan et al., 1999).

7. Literaturverzeichnis

COMS report No. 28 (2006) The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors. *Arch. Ophthalmol.* 12:1684–1693.

Aaberg TM, Bergstrom CS, Hickner ZJ, Lynn MJ (2008) Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 6:741–746.

Aalto Y, Eriksson L, Seregard S, Larsson O, Knuutila S (2001) Concomitant loss of chromosome 3 and whole arm losses and gains of chromosome 1, 6, or 8 in metastasizing primary uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2:313–317.

Anastassiou G, Tschentscher F, Zeschnigk M (2002) Prognostisch relevante Marker bei malignem Melanom der Uvea. *Ophthalmologie* 5:327–332.

Bechrakis NE, Anastassiou G, Bornfeld N, Foerster M (2006) Okuläre Melanome. *Onkologie* 12 (3):213–221.

Behrens T, Kaerlev L, Cree I, Lutz J, Afonso N, Eriksson M, Guénel P, Merletti F, Morales-Suarez-Varela M, Stengrevics A, Sabroe S, Cyr D, Llopis-González A, Gorini G, Sharkova G, Hardell L, Ahrens W (2010) Hormonal exposures and the risk of uveal melanoma. *Cancer Causes Control* 10:1625–1634.

Behrens T, Lynge E, Cree I, Lutz J, Eriksson M, Guénel P, Merletti F, Morales-Suarez-Varela M, Afonso N, Stengrevics A, Févotte J, Sabroe S, Llopis-González A, Gorini G, Hardell L, Stang A, Ahrens W (2012a) Pesticide exposure in farming and forestry and the risk of uveal melanoma. *Cancer Causes Control* 1:141–151.

Behrens T, Lynge E, Cree I, Lutz J, Eriksson M, Guénel P, Merletti F, Morales-Suarez-Varela M, Afonso N, Stengrevics A, Stang A, Févotte J, Sabroe S, Llopis-González A, Gorini G, Hardell L, Ahrens W (2012b) Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and the risk of uveal melanoma. *Scand J Work Environ Health* 5:476–483.

Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Lundell G, Ringborg U, Ragnarsson-Olding B (2003) Uveal melanoma survival in Sweden from 1960 to 1998. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 8:3282–3287.

- Bornfeld N, Anastassiou G, Fitzek M, Jurklies B, Jurklies C, Lohmann D, Schilling H, Schüler A, Wieland R (2004) Perspektiven der Ophthalmoonkologie. *Dtsch Arztebl* 101: A 2526–2535
- Burr JM, Mitry E, Rackett B, Coleman MP (2007) Survival from uveal melanoma in England and Wales 1986 to 2001. *Ophthalmic Epidemiol* 1:3–8.
- Cox DR (1972) Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 2:187–220.
- Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP (1992) A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol.* 2:245–250.
- Egan KM, Walsh SM, Seddon JM, Gragoudas ES (1993) An evaluation of the influence of reproductive factors on the risk of metastases from uveal melanoma 8:1160-5; discussion 1166.
- Egan KM, Quinn JL, Gragoudas ES (1999) Childbearing history associated with improved survival in choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 7:939–942.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH, Haerting J *Klinische Epidemiologie.* Ullstein Medical, Wiesbaden, 1999, S. 165-170.
- Foss AJ, Alexander RA, Hungerford JL, Harris AL, Cree IA, Lightman S (1997) Reassessment of the PAS patterns in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 3:240-6; discussion 247-8.
- Graubner B *ICD-10-GM 2010. 10. Revision - german modification, Version 2009 - Stand 30. Oktober 2009.* Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2010.
- Grehn F *Augenheilkunde.* 30., überarb. und aktualisierte Aufl. Springer, Heidelberg, 2008, S. 197-200.
- Grünheid E, Fiedler C (2013) *Bevölkerungsentwicklung Daten, Fakten, Trends zum demografischen Wandel.* Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung urn:nbn:de:bib-var-2013-012 2013.
- Hartge P, Tucker MA, Shields JA, Augsburger J, Hoover RN, Fraumeni JF (1989) Case-control study of female hormones and eye melanoma. *Cancer Res.* 16:4622–4625.
- Hearle N, Humphreys J, Damato BE, Wort R, Talaban R, Wixey J, Green H, Easton DF, Houlston RS (2003) Role of MC1R variants in uveal melanoma. *Br. J. Cancer* 10:1961–1965.

Hilgers R, Bauer P, Scheiber V Einführung in die medizinische Statistik. 2., verb. und überarb. Aufl. Springer, Berlin [u.a.], 2007, S. 184-200.

Höcht S, Bechrakis NE, Nausner M, Kreusel K, Kluge H, Heese J, Heufelder J, Cordini D, Homeyer H, Fuchs H, Martus P, Foerster MH, Wiegel T, Hinkelbein W (2004) Proton therapy of uveal melanomas in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute. *Strahlenther Onkol* 7:419–424.

Holly EA, Aston DA, Char DH, Kristiansen JJ, Ahn DK (1990) Uveal melanoma in relation to ultraviolet light exposure and host factors. *Cancer Res.* 18:5773–5777.

Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ, Char DH (1991) Uveal melanoma, hormonal and reproductive factors in women. *Cancer Res.* 5:1370–1372.

Houlston RS, Damato BE (1999) Genetic predisposition to ocular melanoma. *Eye (Lond)*:43–46.

Hu D, Yu G, McCormick SA, Schneider S, Finger PT (2005) Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am. J. Ophthalmol.* 4:612–617.

Inskip PD, Devesa SS, Fraumeni JF (2003) Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974-1998. *Cancer Causes Control* 3:251–257.

Isager P, Østerlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J, Storm HH (2005) Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol* 4:223–232.

Johansen C, Boice JD, McLaughlin JK, Christensen HC, Olsen JH (2002) Mobile phones and malignant melanoma of the eye. *Br. J. Cancer* 3:348–349.

Journée-de Korver, J G, Oosterhuis JA, van Best, J A, Fakkell J (1991) Xenon arch photocoagulator used for transpupillary hyperthermia. *Doc Ophthalmol* 3-4:183–187.

Kanavy HE, Gerstenblith MR (2011) Ultraviolet radiation and melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 4:222–228.

Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 282:457–481.

Karlsson M, Boeryd B, Carstensen J, Frånlund B, Gustafsson B, Kågedal B, Sun XF, Wingren S (1996) Correlations of Ki-67 and PCNA to DNA ploidy, S-phase fraction and survival in uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2:357–362.

Kilic E, van Gils W, Lodder E, Beverloo HB, van Til, Marjan E, Mooy CM, Paridaens D, Klein A de, Luyten, Gregorius P M (2006) Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 9:3703–3707.

Kodjikian L, Nguyen K, Lumbroso L, Gauthier-Villars M, Chauvel P, Plauchu H, Sterkers M, Devouassoux M, Grange J (2003) Familial uveal melanoma: a report on two families and a review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand* 4:389–395.

Landreville S, Agapova OA, Harbour JW (2008) Emerging insights into the molecular pathogenesis of uveal melanoma. *Future Oncol* 5:629–636.

Lattman J, Kroll S, Char DH, Ghazvini S, Frigillana H, O'Brien JM, Elbakri HR (1995) Cell cycling and prognosis in uveal melanoma. *Clin. Cancer Res.* 1:41–47.

Lommatzsch PK, Weise B, Ballin R (1986) Ein Beitrag zur Optimierung der Bestrahlungszeit bei der Behandlung des malignen Melanoms der Aderhaut mit beta-Applikatoren (106Ru/106Rh). *Klin Monbl Augenheilkd* 2:133–140.

Mäkitie T, Tarkkanen A, Kivelä T (1998) Comparative immunohistochemical oestrogen receptor analysis in primary and metastatic uveal melanoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 6:415–419.

Margo CE (2004) The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview. *Cancer Control* 5:304–309.

Marsh RD, Chu NM (1996) Placental metastasis from primary ocular melanoma: a case report. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 5:1654–1655.

McLean MJ, Foster WD, Zimmerman LE (1977) Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body 1:48–58.

McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE (1982) Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis 2:123–132.

McLean IW, Ainsbinder DJ, Gamel JW, McCurdy JB (1995) Choroidal-ciliary body melanoma. A multivariate survival analysis of tumor location. *Ophthalmology* 7:1060–1064.

Melia M, Moy CS, Reynolds SM, Hayman JA, Murray TG, Hovland KR, Earle JD, Kurinij N, Dong LM, Miskala PH, Fountain C, Cella D, Mangione CM (2006) Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No. 3. *Arch. Ophthalmol.* 2:226–238.

- Metzelaar-Blok JA, ter Huurne, J A, Hurks HM, Keunen JE, Jager MJ, Gruis NA (2001) Characterization of melanocortin-1 receptor gene variants in uveal melanoma patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 9:1951–1954.
- Mooy CM, Luyten GP, De Jong, P T, Luiders TM, Stijnen T, van de Ham, F, van Vroonhoven, C C, Bosman FT (1995) Immunohistochemical and prognostic analysis of apoptosis and proliferation in uveal melanoma. *Am. J. Pathol.* 4:1097–1104.
- Mooy CM, De Jong, P T (1996) Prognostic parameters in uveal melanoma: a review. *Surv Ophthalmol* 3:215–228.
- Osterlind A (1987) Trends in incidence of ocular malignant melanoma in Denmark 1943-1982. *Int. J. Cancer* 2:161–164.
- Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R (1996) Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 9010:1222–1225.
- Regan S, Judge HE, Gragoudas ES, Egan KM (1999) Iris color as a prognostic factor in ocular melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 6:811–814.
- Schopf S, Knüppel S, Hardt J, Stang A (2011) Directed Acyclic Graphs (DAGs) - Die Anwendung kausaler Graphen in der Epidemiologie Gesundheitswesen 12:888–892.
- Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel K, Bornfeld N, Stang A (2004) Case-control study on uveal melanoma (RIFA): rationale and design. *BMC Ophthalmol*:11.
- Schmidt-Pokrzywniak A, Stang A, Bornfeld N, Jöckel K (2007) Risk of uveal melanoma. *Ophthalmology* 7:1418; author reply 1418.
- Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel K, Bornfeld N, Sauerwein W, Stang A (2009) Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalmology* 2:340–348.
- Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel K, Marr A, Bornfeld N, Stang A (2010) A case-control study: occupational cooking and the risk of uveal melanoma. *BMC Ophthalmol*:26.
- Schmittl A, Bechrakis NE, Martus P, Mutlu D, Scheibenbogen C, Bornfeld N, Foerster MH, Thiel E, Keilholz U (2004) Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Eur. J. Cancer* 16:2389–2395.

Seddon JM, MacLaughlin DT, Albert DM, Gragoudas ES, Ference M (1982) Uveal melanomas presenting during pregnancy and the investigation of oestrogen receptors in melanomas. *Br J Ophthalmol* 11:695–704.

Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N (1983) A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 12:1894–1899.

Seregard S, Spångberg B, Juul C, Oskarsson M (1998) Prognostic accuracy of the mean of the largest nucleoli, vascular patterns, and PC-10 in posterior uveal melanoma. *Ophthalmology* 3:485–491.

Shields CL, Shields JA, Milite J, Potter P de, Sabbagh R, Menduke H (1991a) Uveal melanoma in teenagers and children. A report of 40 cases. *Ophthalmology* 11:1662–1666.

Shields CL, Shields JA, Eagle RC, Potter P de, Menduke H (1991b) Uveal melanoma and pregnancy. A report of 16 cases. *Ophthalmology* 11:1667–1673.

Shields CL, Shields JA (1999) Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 3:197–203.

Shildkrot Y, Thomas F, Al-Hariri A, Fry CL, Haik BG, Wilson MW (2011) Socioeconomic factors and diagnosis of uveal melanoma in the mid-southern United States. *Curr. Eye Res.* 9:824–830.

Singh AD, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, Potter P de (1995) Uveal melanoma and familial atypical mole and melanoma (FAM-M) syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2:53–61.

Singh AD, Potter P de, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC (1998) Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 1:195–198.

Singh AD, Shields CL, Shields JA (2001) Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res.* 3:255–263.

Singh AD, Turell ME, Topham AK (2011) Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 9:1881–1885.

Sisley K, Rennie IG, Parsons MA, Jacques R, Hammond DW, Bell SM, Potter AM, Rees RC (1997) Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer* 1:22–28.

- Stang A, Ahrens W, Anastassiou G, Jöckel K (2003a) Phenotypical characteristics, lifestyle, social class and uveal melanoma. *Ophthalmic Epidemiol* 5:293–302.
- Stang A, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, Stegmaier C, Bornfeld N, Schmidt-Pokrzywniak A, Jöckel K (2003b) Cooking and uveal melanoma risk: results from two German case-control studies. *Cancer Causes Control* 4:377–380.
- Stang A, Parkin DM, Ferlay J, Jöckel K (2005) International uveal melanoma incidence trends in view of a decreasing proportion of morphological verification. *Int. J. Cancer* 1:114–123.
- Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Lehnert M, Parkin DM, Ferlay J, Bornfeld N, Marr A, Jöckel K (2006) Population-based incidence estimates of uveal melanoma in Germany. Supplementing cancer registry data by case-control data. *Eur. J. Cancer Prev.* 2:165–170.
- Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Lash TL, Lommatzsch PK, Taubert G, Bornfeld N, Jöckel K (2009) Mobile phone use and risk of uveal melanoma: results of the risk factors for uveal melanoma case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2:120–123.
- Stang A, Schipf S, Knüppel S (2011) Gerichtete, azyklische Graphen: Entgegnungen zu methodischen Bedenken. *Gesundheitswesen* 12:925–926.
- Thornes RD, Lynch G, Sheehan MV (1983) Coumarin and cimetidine in malignant melanoma. *Ir Med J* 1:53.
- Toth-Molnar E, Olah J, Dobozy A, Hammer H (2004) Ocular pigmented findings in patients with dysplastic naevus syndrome. *Melanoma Res.* 1:43–47.
- Van Raamsdonk, Catherine D, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, Obenauf AC, Wackernagel W, Green G, Bouvier N, Sozen MM, Baimukanova G, Roy R, Heguy A, Dolgalev I, Khanin R, Busam K, Speicher MR, O'Brien J, Bastian BC (2010) Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N. Engl. J. Med.* 23:2191–2199.
- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz J, Paci E (2007) Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 12:2309–2315.
- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz J, Paci E (2008) Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Arch. Ophthalmol.* 10:1413–1418.
- Young JL, Percy CL, Asire AJ, Berg JW, Cusano MM, Gloeckler LA, Horm JW, Lourie WI, Pollack ES, Shambaugh EM (1981) Cancer incidence and mortality in the United States, 1973-77. *Natl Cancer Inst Monogr* 57:1–187.

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007a) Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch. Med. Wochenschr.:e36-8.

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007b) Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Dtsch. Med. Wochenschr.:e42-4.

Zinkhan M, Stang A, Jöckel K, Marr A, Bornfeld N, Schmidt-Pokrzywniak A (2013) Having children, social characteristics, smoking and the risk of uveal melanoma: a case-control study. Ophthalmic Epidemiol 6:360–368.

8. Thesen

1. Das Uvealmelanom ist mit Inzidenzraten von acht pro eine Million ein sehr seltener Tumor (Stang et al., 2005). Dennoch ist er der häufigste intraokuläre Tumor im Erwachsenenalter. Analysen der Inzidenzdaten zeigen, dass sich die Inzidenz in den letzten 50 Jahren nur wenig geändert hat.

2. Die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit liegt beim Uvealmelanom zwischen 70 und 80%. Als etablierte prognostische Faktoren gelten tumorspezifische Faktoren, wie Durchmesser, Höhe und Ziliarkörperbefall. Wenige Angaben finden sich hingegen zu der Frage, ob Risikofaktoren, wie helle Augenfarbe ebenso prognostische Bedeutung haben.

3. Ziel dieser Arbeit war es, anhand der RIFA Fall-Kontroll-Studie eine Überlebenszeitanalyse durchzuführen und tumorabhängige sowie tumorunabhängige prognostische Faktoren zu untersuchen. In diese Analyse wurden 459 Patienten mit der Erstdiagnose eines Uvealmelanoms eingeschlossen.

4. Patienten männlichen Geschlechts zeigten mit einem Hazard Ratio von 1,3 (95%KI: 1,0-1,6) ein erhöhtes Risiko am Uvealmelanom zu versterben als Patientinnen weiblichen Geschlechts. Patienten mit heller Augenfarbe zeigten mit einem Hazard Ratio von 2,1 (95%KI: 1,0-4,5) ein erhöhtes Risiko am Uvealmelanom zu versterben. Geburten scheinen mit einem Hazard Ratio von 0,5 (95%KI: 0,2-1) einen prognostisch günstigen Effekt zu haben.

5. Bei den tumorabhängigen Faktoren zeigte sich, dass die Größe des Tumors ein prognostisch ungünstiger Faktor war. Patienten im Tumorstadium T2 zeigten mit einem Hazard Ratio von 1,2 (95%KI: 0,5-2,5) und im Stadium T3 mit einem Hazard Ratio von 3,2 (95%KI: 1,6-6,5) ein erhöhtes Risiko am Uvealmelanom zu versterben. Das höchste Risiko am Uvealmelanom zu versterben lag mit einem Hazard Ratio von 3,5 (95%KI: 0,8-16,0) im Tumorstadium T4. Ebenso zeigte sich, dass der Befall des Ziliarkörpers mit einem schlechteren Überleben assoziiert war (HR 3,0 (95%KI: 1,8-4,2)).

6. Die Stärken der Studie bestehen in ihrem großen Fallkollektiv bei einem sehr seltenen Tumor sowie dem vollständigen Follow-up.

Schwierigkeiten ergeben sich in der unzureichenden Erfassung des hormonellen Status, da Aussagen, ob Geburten einen Einfluss auf das Überleben nach Erstdiagnose Uvealmelanom haben, nur eingeschränkt möglich sind.

Anlagen

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Kalbitz, Sven

Geburtsdatum:

Geburtsort:

Email:

Telefon:

Studium:

10/2006 - 10/2012	Martin Luther Universität Halle/ Wittenberg
08/2008	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note "gut"
08/2011 - 07/2012	Praktisches Jahr
11/2012	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note "befriedigend"
	Ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote "befriedigend"

beruflicher Werdegang

2013 - Klinikum Sankt Georg(Leipzig): Zentrum für Innere Medizin

Sprachen:

Englisch (fließend in Wort und Schrift)

Russisch (Grundkenntnisse)

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne zulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsinstituten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Halle, den

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß §16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Halle, den

Danksagung:

Besonderer Dank gebührt Prof. Stang und Frau Dr. Schmidt-Pokrzywniak für die Bereitstellung des Themas, die fortwährende, geduldige Unterstützung und Einführung in die Welt der Epidemiologie.

Susanne Hirsch und meinen Eltern möchte ich für den permanenten Rückhalt und stets gewährte Unterstützung danken.