

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Fachbereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Tilgen)
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**„Retrospektive Untersuchung zum progressfreien und Gesamtüberleben von
Melanompatienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein anti-retinaler
Serumantikörper“**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2008

vorgelegt von: Rebecca Schmaltz
geboren am: 28.10.1981
in: Saarlouis

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
1.1. Summary	3
1.2. Zusammenfassung	5
2. Einleitung	7
2.1. Geschichte der Melanom-assoziierten Retinopathie	7
2.2. Klinisches Erscheinungsbild	8
2.2.1. Elektroretinogramm	9
2.2.2. Immunhistochemie und Histopathologie	10
2.2.3. Zielantigene	11
2.3. Therapie	11
2.4. Prognostische Relevanz	12
2.5. Ziele und Fragenstellungen der Arbeit	13
3. Material und Methoden	15
3.1. Dokumentation und Quellen	15
3.2. Erhobene Daten	15
3.3. AJCC-Klassifikation für maligne Melanome	16
3.4. Patientenkollektiv	19
3.5. Antikörpergewinnung und –aufarbeitung	23
3.6. Immunfluoreszenzuntersuchungen	23
3.7. Progressfreies und Gesamtüberleben	24
3.8. Beobachtungszeitraum	25
3.9. Statistische Auswertung	25

4. Ergebnisse	27
4.1. Allgemeines	27
4.2. Färbeverhalten	28
4.3. Gesamtüberleben	29
4.3.1. Medianes Gesamtüberleben	31
4.3.2. Mittleres Gesamtüberleben	32
4.4. Progressfreies Überleben	33
4.4.1. Medianes progressfreies Überleben	35
4.4.2. Mittleres progressfreies Überleben	36
4.5. Weitere Betrachtungen zum progressfreien und Gesamtüberleben	37
4.5.1. Färbeverhalten	37
4.5.2. Gesamtüberleben	38
4.5.3. Progressfreies Überleben	41
5. Diskussion	44
6. Anhang	50
6.1. Auswertungstabelle 1	50
6.2. Auswertungstabelle 2	52
6.3. Klinischer Verlauf	54
6.4. Abkürzungen	58
7. Literaturverzeichnis	59
8. Dank	63
9. Lebenslauf	64

1. Zusammenfassung

1.1. Summary

Retrospective inquiries concerning the progress-free and overall survival of patients with cutaneous malignant melanoma depending on the existence of anti-retinal antibodies

Among paraneoplastic syndroms of the eye, melanoma-associated retinopathy is a rarely diagnosed disease. Up to now about 90 cases have been reported in the literature, whereas patients showed symptoms like night blindness, visual field diminution, loss of visual acuity, colour vision disturbance and photopsia.

Studies on melanoma patients without ophthalmologic symptoms could prove that subclinical findings which refer to a melanoma-associated retinopathy as well as anti-retinal antibodies in sera are more common than assumed before.

Melanoma-associated retinopathy causes a retinal damage, due to immunological processes, especially by producing cytotoxic T-cells and antibodies against melanoma antigens, which crossreact with retinal proteins. This leads to vision disorders which are associated with a progress and tumour spread in the majority of the cases. Thus the existence of anti-retinal antibodies in sera of melanoma patients seems to be of prognostic relevance.

The aim of this retrospective study was to inquire the progress-free and overall survival of 49 melanoma patients depending on the existence of anti-retinal antibodies.

24 out of 33 deceased patients (72,7 %) and 9 out of 16 surviving patients (56,25 %) had anti-retinal antibodies in the serum.

17 out of 28 progress-free patients (60,7 %) showed a positive antibody activity, in contrast to 16 of 21 patients (76,2 %) who suffered from a progress of their disease.

Median overall survival was 1232 days for patients without anti-retinal antibodies and 568 days for those with anti-retinal antibodies.

The mean overall survival was 891 days for patients with anti-retinal antibodies compared to 1186 days for patients without anti-retinal antibodies. ($p=0,21$)

Referring to the progress-free survival no median could be specified for patients without anti-retinal antibodies, because until now more than 50 % of the patients were progress-free. For patients with anti-retinal antibodies the median of the progress-free survival was 265 days.

The mean progress-free survival was 1450 for patients without any antibody activity and 831 days for those with antibody activity in serum. ($p= 0,101$)

A subgroup analysis separated by tumour stages was not possible because of the low number of cases.

The data given show a strong tendency towards a prolonged progress-free and overall survival for patients without anti-retinal antibodies. Further prospective studies enrolling a larger amount of patients are warranted in the future to prove a significant difference between both groups.

If the presence of anti-retinal antibodies in melanoma can be identified as an independant prognostic factor, it would be eligible that the search for these antibodies would be enclosed in the oncologic aftercare of melanoma patients.

1.2. Zusammenfassung

Retrospektive Untersuchung zum progressfreien und Gesamtüberleben von Melanompatienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein anti-retinaler Serumantikörper

Die Melanom-assoziierte Retinopathie ist unter den paraneoplastischen Erkrankungen des Auges ein selten diagnostiziertes Krankheitsbild. Bisher wurden nur circa 90 Fälle in der Weltliteratur beschrieben, wobei die Patienten durch Symptome wie Nachtblindheit, Gesichtsfeldausfälle, Sehschärfenverlust, Farbsehstörungen und Photopsien auffielen.

Studien an ophthalmologisch asymptomatischen Melanompatienten konnten zeigen, dass sowohl subklinische Befunde, die auf eine Melanom-assoziierte Retinopathie hinweisen, als auch anti-retinale Antikörper im Serum, deutlich häufiger vorkommen als zuvor angenommen wurde.

Die Melanom-assoziierte Retinopathie verursacht aufgrund immunologischer Prozesse, in deren Rahmen es zur Bildung von zytotoxischen T-Zellen und Antikörpern gegen Melanomantigene kommt, die mit retinalen Proteinen kreuzreagieren, eine Schädigung der Netzhaut. Dies führt zu Sehstörungen, deren Auftreten in der Mehrzahl der Fälle mit einem Progress der Erkrankung und einer Metastasierung vergesellschaftet sind. Das Vorhandensein anti-retinaler Antikörper im Serum von Melanompatienten scheint aus diesem Grund prognostische Relevanz zu besitzen.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher das progressfreie und das Gesamtüberleben von Melanompatienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein anti-retinaler Antikörper zu untersuchen.

24 von 33 verstorbenen Patienten (72,7 %) und 9 von 16 überlebenden Patienten (56,25 %) wiesen anti-retinale Antikörper im Serum auf.

Von 28 progressfreien Patienten zeigten 17 (60,7 %) eine positive Antikörperaktivität im Serum, während es bei den 21 Patienten, die einen Progress ihrer Tumorerkrankung erlitten 16 (76,2 %) waren.

Der Median des Gesamtüberlebens betrug für Patienten ohne anti-retinale Antikörper 1232 Tage, für Patienten mit anti-retinalen Antikörpern 568 Tage. Das mittlere Gesamtüberleben der Patienten mit positivem Antikörpernachweis betrug 891 Tage im Vergleich zu 1186 Tagen bei Patienten ohne Antikörpernachweis. ($p=0,21$)

Bezogen auf das progressfreie Überleben konnte für Patienten ohne Antikörpernachweise kein Medianwert angegeben werden, da zum Zeitpunkt der Auswertung noch mehr als 50% der Patienten progressfrei waren. Für Patienten mit positiven Antikörpernachweis betrug der Median des progressfreien Überlebens 265 Tage. Im Mittel waren Patienten ohne anti-retinale Antikörper 1450 Tage progressfrei, während es bei Patienten mit positivem Antikörpernachweis nur 831 Tage waren. ($p=0,101$)

Eine Subgruppenanalyse getrennt nach Tumorstadien war auf Grund der geringen Fallzahl nicht möglich.

Die vorliegenden Daten zeigen eine deutliche Tendenz zu einem längeren progressfreien und Gesamtüberleben für Patienten ohne anti-retinale Antikörper. Weitere prospektive Studien unter Einschluss einer größeren Patientenzahl müssen folgen, um diese Beobachtung zu untermauern.

Sofern das Vorhandensein anti-retinaler Antikörper bei Melanompatienten als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden könnte, wäre die Bestimmung der Antikörper im Rahmen der onkologischen Nachsorge von Melanompatienten wünschenswert.

2. Einleitung

Paraneoplastische Syndrome sind definiert als sekundäre Organstörungen, die in kausalem Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung stehen, jedoch weder aus direkter Tumordinfiltration noch aus einer Metastasierung resultieren.

Paraneoplastische Netzhauterkrankungen lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: die Karzinom-assoziierte Retinopathie (CAR) und die seltenere Melanom-assoziierte Retinopathie (MAR).

2.1. Geschichte der Melanom-assoziierten Retinopathie

1984 berichtete GASS erstmals über einen Fall von Nachtblindheit und Photopsien bei einem Patienten mit metastasiertem malignem Melanom. Er interpretierte die Befunde zu diesem Zeitpunkt als akutes atypisches Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom.

Als erste beschrieben BERSON und LESSELL 1988 das klinische Bild der MAR als paraneoplastisches Syndrom mit akuter Nyktalopie in Kombination mit Photopsien bei einem Patienten mit kutanem malignem Melanom. Die Symptome waren vor der Einleitung einer Chemotherapie aufgetreten, so dass sie die okuläre Symptomatik in Zusammenhang mit der Grunderkrankung sahen, im Gegensatz zu RIPPS et al. die 1984 die typische Klinik einer MAR bei einem Melanompatienten beschrieben, diese jedoch als Nebenwirkungen einer Vincristin-Therapie interpretierten.

1993 führten MILAM et al. immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an menschlichem retinalen Gewebe mit Serum und isolierten IgG-Frakturen von Patienten mit klinischen Symptomen einer MAR durch. Hierbei zeigte sich eine starke Färbung der bipolaren Zellen. MILAM et al. schlossen daraus, dass Patienten mit MAR Autoantikörper gegen Melanomantigene bilden, die mit Bipolarzellen der Retina kreuzreagieren.

2.2. Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild der Melanom-assoziierten Retinopathie ist charakterisiert durch Nachtblindheit, Gesichtsfeldausfälle, Sehschärfenverlust, Farbsehstörungen (besonders für die Farbe blau) und schimmernde, flackernde oder pulsierende Photopsien in der Dunkelheit.

Bis heute wurden nur ca. 90 Fälle dieser seltenen paraneoplastischen Erkrankung in der Weltliteratur publiziert (KELTNER et al 2001; PFÖHLER et al 2007)

PFÖHLER et al. konnten 2003 jedoch zeigen, dass subklinische Befunde bei Melanompatienten weitaus häufiger sind als bisher vermutet mit einer Zunahme der Häufigkeit in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien. Bei ophthalmologischen Untersuchungen mittels ERG, Gesichtsfeldprüfung, Nyktometrie und Farbsehtest von 28 Melanompatienten, die unter keinen subjektiven Sehstörungen litten, zeigten 20 % der Patienten im Stadium I oder II, 62,5 % der Patienten im Stadium III und 66,7 % der Patienten im Stadium IV MAR-verdächtige Befunde.

Im Gegensatz zur CAR, die einem Tumorleiden oft vorausgeht (sogenannte monitorische Paraneoplasie), ist bei Patienten mit MAR das Melanom häufig schon viele Jahre bekannt.

KELTNER et al. beobachteten 2001 an einem Patientkollektiv von 62 Patienten, dass in ca. einem Drittel der Fälle die okuläre Symptomatik einer Metastasierung vorausging beziehungsweise sich ohne eine solche entwickelte.

Des Weiteren beobachteten sie eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts mit einem Männer:Frauen Verhältnis von 4,7:1, das das der geschlechtsspezifischen Melanominzidenzen bei weitem übersteigt.

2.2.1. Elektroretinogramm

Das Elektroretinogramm bei Patienten mit MAR zeigt typischerweise eine Reduktion der b-Welle bei erhaltener a-Welle, ein Muster welches auch bei kongenitaler stationärer Nachtblindheit vorkommt (ANDREASSON et al. 1993, KIM et al. 1994). Es wurden jedoch auch MAR-Fälle beschrieben mit diffusem Verlust der a- und b- Wellen beider Augen (KELTNER et al. 2001).

Das MAR-typische ERG-Muster konnten LEI et al. 2000 durch Injektion von isolierten IgG-Fractionen aus dem Serum von MAR-Patienten in den Glaskörper von Rhesusaffen reproduzieren. Es zeigte sich eine Verminderung der b-Welle. Sie schlossen daraus, dass zirkulierende Antikörper für die Symptomatik der MAR verantwortlich sind und nicht zellulär-toxische Mechanismen, da die ERG-Veränderungen nach einiger Zeit reversibel waren.

Die Reduktion der b-Welle, welche im Wesentlichen von den depolarisierenden „ON“-Bipolarzellen bestimmt wird, liefert einen möglichen Erklärungsansatz für die Störungen des Farbsehens (insbesondere für die Farbe blau), da die Bipolarzellen die Antwort der Blau-Zapfen übermitteln (HAUS et al. 2002).

Diese Feststellung konnten PFÖHLER et al. 2006 durch Untersuchung von 300 Melanompatienten mithilfe des Farnsworth panel D 15 – Farbsehtests weiter untermauern. 52 von 260 Melanompatienten ohne prädisponierende Grunderkrankungen zeigten eine Störung des Farbsehens für die Farbe blau, im Vergleich zu 4 von 78 Personen aus der Kontrollgruppe. Das Risiko für Melanompatienten eine Farbsehstörung zu entwickeln war mehr als 4,4-fach höher, als für Gesunde (odds ratio 4,441, $p < 0,004$).

2.2.2. Immunhistochemie und Histopathologie

1998 gelang es GITTINGER et al. die Augen eines verstorbenen Melanompatienten mit MAR histopathologisch zu untersuchen. Sie fanden eine Dichteminderung der Bipolarzellen in der inneren Körnerschicht, während die äußere Körnerschicht normal erschien. Die Ganglienzellen wiesen eine Reduktion des perikarinalen Zytoplasmas, Kernschrumpfung und eine Kondensation des Chromatins auf, was auf eine transsynaptische Degeneration hinweist. Weiterhin war eine Gliose in den Ganglion- und Bipolarzellschichten auffällig.

Im Gegensatz dazu berichteten KELTNER et al. 2001 von einer weiteren histopathologischen Untersuchung an Augen eines verstorbenen Melanompatienten mit MAR bei der sich keine pathologischen Befunde zeigten.

MILAM et al. zeigten 1993 bei immunhistochemischen Untersuchungen von Serum und isolierten IgG-Frakturen von zwei MAR-Patienten eine starke Färbung der Bipolarzellen in der inneren Körnerschicht während bei 38 Kontrollpatienten diese Färbung gänzlich ausblieb.

In Analogie zu der Vielfalt der klinischen Symptomatik zeigen jedoch auch die immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen eine Vielzahl an Ergebnissen.

So färbten sich bei Untersuchungen von Seren zweier MAR-Patienten von WEINSTEIN et al. 1994 nur 30 % der Zellkörper der inneren Körnerschicht an. LADEWIG et al. konnten 2005 drei verschiedene Färbemuster dokumentieren: eine auf die innere Körnerschicht begrenzte Färbung, Färbung der inneren und äußeren Körnerschicht und Färbung der inneren und äußeren Körnerschicht in Kombination mit Photorezeptorzellen und/oder der Nervenfaserschicht.

2.2.3. Zielantigene

Mit der Entdeckung des Krankheitsbildes war zunächst noch unklar, welche Antigene die Bildung der anti-retinalen Antikörper auslösen.

Mehrere Arbeitsgruppen versuchten mithilfe des Westblot-Verfahrens potentielle Zielantigene zu charakterisieren. So identifizierten KELTNER et al. 1999 ein 22 kD großes neuronales Antigen, FLYNN et al. 2000 ein 35 kD großes Protein in Müllerzellen und POTTER et al. 2002 retinales Transduzin als Antigene, die möglicherweise an der Entstehung einer MAR beteiligt sind.

HARTMANN et al. konnten 2005 mittels SEREX-Untersuchungen 20 neue Antigene (HD-MM-28-47) identifizieren. Die isolierten Klone beinhalteten 6 gänzlich neue Gene und 6 Gene die mit der Retina assoziiert sind (Rhodopsin, visual arrestin, MEK1, SRPX, BBS1 und galectin-3). Da diese Antigene nicht nur bei Patienten mit MAR, sondern auch bei Melanompatienten ohne MAR gefunden wurden, ist ihre Relevanz in Bezug auf die Pathogenese der MAR unklar bzw. fraglich.

2006 gelang es PFÖHLER et al. mittels SEREX-Untersuchungen Mitofilin und Titin als Antigene zu identifizieren, gegen welche Antikörper nur in Seren von MAR-Patienten, jedoch nicht in Seren von Melanompatienten ohne MAR oder gesunden Kontrollpersonen zu finden waren. Mitofilin und Titin wurden deswegen als MAR-spezifische Antigene beurteilt.

2.3. Therapie

Bislang existiert kein Goldstandard für die Therapie der MAR. Verschiedene Therapieansätze wie Immunsuppression (z.B. mit Kortison) oder Plasmapherese waren weitgehend erfolglos.

So beschrieben BOECK et al. 1997 und KLOPFER et al. 1997 Therapieversuche mit Kortison als ineffektiv, während JACOBZONE et al. 2004 einen Fall einer 70-jährigen Frau beschrieben, bei der die Symptome nach einer systemischen Kortisontherapie rückläufig waren.

MILAM et al. beschrieben 1993 den Fall eines 36-jährigen Mannes, beim dem durch die Kortisontherapie zwar die subjektiven Symptome wie Blendungsempfindlichkeit und das Gefühl „durch Wasser zu schauen“ vermindert werden konnten, objektive Untersuchungsbefunde, wie zum Beispiel Sehschärfe und Farnsworth panel D 15 jedoch unverändert blieben.

Die Reduktion der Tumormasse (durch Bestrahlung, Chemotherapie oder Operation) scheint die bestmögliche Therapieoption darzustellen, da hierunter in Einzelfällen die Symptome rückläufig waren (KELTNER et al. 2001).

2.4. Prognostische Relevanz

Die prognostische Relevanz der MAR ist zum heutigen Zeitpunkt ungeklärt. Zunächst ging man davon aus, dass Patienten mit MAR eine schlechtere Prognose hätten, da das Auftreten einer MAR-Symptomatik häufig mit einer Metastasierung des Melanoms einhergeht.

KELTNER et al. fanden 2001 bei ihren Untersuchungen keinen Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Patienten mit und ohne MAR.

LING et al. vermuteten 2003 jedoch, dass eine immunsuppressive Therapie der MAR-Symptome die Prognose der Patienten verschlechtert, da durch die Unterdrückung des Immunsystems ein Tumorwachstum begünstigt wird.

CHAN et al. (2003) nahmen an, dass das Vorhandensein von anti-retinalen Antikörpern mit einem verlängerten Überleben vergesellschaftet sein könnte. Sie berichteten von einer 43-jährigen Patientin mit malignem Melanom (Erstdiagnose 1986), die nach dem Auftreten von Metastasen 1990 und 1991

eine MAR entwickelte und nach Resektion der Metastasen 1994 sechs Jahre lang keine Sehstörungen aufwies.

Vergleiche bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen Melanompatienten mit und ohne MAR waren bislang auf Grund der geringen Fallzahlen nicht möglich.

2.5. Ziele und Fragestellungen der Arbeit

LADWIG et al. (2005) untersuchten 77 Serumproben von ophthalmologisch asymptomatischen Melanompatienten. 53 der 77 (68,8 %) Serumproben enthielten Antikörper, die mit verschiedenen Komponenten der Retina reagierten. Diese Beobachtungen zeigten eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Stadium der Erkrankung: im Stadium I und II enthielten 8 von 17 (47 %), im Stadium III 14 von 23 (61 %) und Stadium IV 31 von 37 (84 %) der Serumproben anti-retinale Antikörper ($p = 0,002$).

Das Vorhandensein von Antikörpern korrelierte auch mit der Höhe des Tumormarkers S-100- β , der Tumordicke nach Breslow und der Invasionstiefe nach Clark, jedoch nicht mit dem Geschlecht, dem Alter der Patienten oder dem Melanomtyp.

Ziel dieser Arbeit ist es mögliche Unterschiede in Bezug auf progressfreies und Gesamtüberleben von Melanompatienten mit und ohne anti-retinale Antikörper zu untersuchen.

Hierbei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Gibt es einen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit anti-retinalen Antikörpern und Patienten ohne anti-retinale Antikörper?
- 2) Gibt es einen Unterschied bezüglich des progressfreien Überlebens zwischen Patienten mit anti-retinalen Antikörpern und Patienten ohne anti-retinale Antikörper?

Die Daten von 4 Patienten konnten nicht in die Auswertung eingehen, da das Datum der Serumentnahme nicht dokumentiert war, so dass sich die folgenden Untersuchungen auf 49 ophthalmologisch asymptotische Patienten aus dem Patientengut von LADEWIG et al. beziehen.

3. Material und Methoden

3.1. Dokumentation und Quellen

Die zur Datenerfassung und Auswertung benötigten Patientenakten stammen aus dem Archiv der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Die Ergebnisse der Immunfluoreszenzuntersuchungen auf das Vorhandensein anti-retinaler Antikörper stammen aus der Promotionsarbeit von Frau Gesa Ladewig. Die Schritte 3.5 und 3.6 wurden im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt.

3.2. Erhobene Daten

Aus den Patientenakten wurden folgende Daten erhoben: Geburtsdatum, Geschlecht, Melanomtyp, Tumordicke nach Breslow (in mm), Clark Level (I - V), das Tumorstadium nach der Tumorklassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC 2002) zum Zeitpunkt der Serumentnahme, Zeitpunkte eines Krankheitsprogresses und ggf. das Sterbedatum. (Tab.12, Tab. 13 im Anhang)

Zur Beurteilung der Färbeintensität der Retina wurden in der Vorarbeit willkürlich die Intensitätsstufen 0 bis +3 festgelegt, wobei 0 gleichbedeutend war mit keiner Färbung und +3 die maximale Färbeintensität darstellte.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Färbeintensitäten 1 – 3 zusammengefasst betrachtet. Hierzu wurden als neue Variablen „0 = keine Färbung“ und „1 = Färbung“ definiert. Bei der Auswertung wurden diese beiden Gruppen miteinander verglichen.

3.3. “American-Joint-Committee-on-cancer”-Klassifikation für maligne Melanome

Die Klassifikation und Stadieneinteilung maligner Melanome erfolgt gemäß den Vorgaben des American-Joint-Committee-on-Cancer (AJCC), dessen Empfehlungen 2001 publiziert worden sind (BALCH et al.) und mit der 6. Auflage des AJCC Cancer Staging Manuals 2002 in Kraft getreten sind (GREEN et al.). Die Klassifikation und Stadieneinteilung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten erfolgte gemäß den Vorgaben des AJCC (Tab. 1 und 2).

<i>T Klassifikation</i>	<i>Tumordicke</i>	<i>Ulzerationsstatus</i>
T1	= 1,0 mm	a: ohne Ulzeration und Level II/II b: mit Ulzeration oder Level IV/V
T2	1,01 – 2,0 mm	a: ohne Ulzeration, b: mit Ulzeration
T3	2,01 – 4,0 mm	a: ohne Ulzeration, b: mit Ulzeration
T4	= 4,0 mm	a: ohne Ulzeration, b: mit Ulzeration
<i>N Klassifikation</i>	<i>Lymphknoten</i>	<i>Masse der Metastasen</i>
N1	1 Knoten	a: Mikrometastasen* b: Makrometastasen**
N2	2 – 3 Knoten	a: Mikrometastasen* b: Makrometastasen** c: In-Transit-Metastasen/Satelliten-Metastasen ohne metastasierte Knoten
N3	4 oder mehr Knoten oder zusammengewachsene Knoten oder In-Transit- Metastasen/ Satelliten- Metastasen mit metastasierten Knoten	
<i>M Klassifikation</i>	<i>Lokalisation</i>	<i>Serum Laktat Dehydrogenase</i>
M1a	Entfernte Hautlokalisierung, subkutan oder knotige Metastasen	Normal
M1b	Lungenmetastasen	Normal
M1c	Alle anderen viszerale Metastasen, jede Fernmetastase	Normal Erhöht

Tab.1: TNM-Klassifikation nach AJCC 2002

* Mikrometastasen: nach elektiver oder Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

** Makrometastasen: klin. Festgestellte LK-Metastase durch therapeut. Lymphadenektomie bestätigt oder LK-Metastase mit großer extrakapsulärer Ausdehnung

<i>Stadium</i>	<i>Klinisches Staging</i>			<i>Pathologisches Staging</i>		
	T	N	M	T	N	M
<i>0</i>	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
<i>IA</i>	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
<i>IB</i>	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
<i>IIA</i>	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
<i>IIB</i>	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
<i>IIC</i>	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
<i>III</i>	Jedes T	N1 – N3	M0			
<i>IIIA</i>				T1 – 4a	N1a	M0
				T1 – 4a	N2a	M0
<i>IIIB</i>				T1 – 4b	N1a	M0
				T1 – 4b	N2a	M0
				T1 – 4a	N1b	M0
				T1 – 4a	N2b	M0
				T1 – 4 a/b	N2c	M0
<i>IIIC</i>				T1 – 4b	N1b	M0
				T1 – 4b	N2b	M0
				Jedes T	N3	M0
<i>IV</i>	Jedes T	Jedes N	Jedes M1	Jedes T	Jedes N	Jedes M1

Tab.2: Stadieneinteilung nach AJCC 2002

3.4. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 49 Patienten, 25 Männer (51 %) und 24 Frauen (49 %). Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Serumentnahme zwischen 24 und 82 Jahre alt (Mittelwert 56,46).

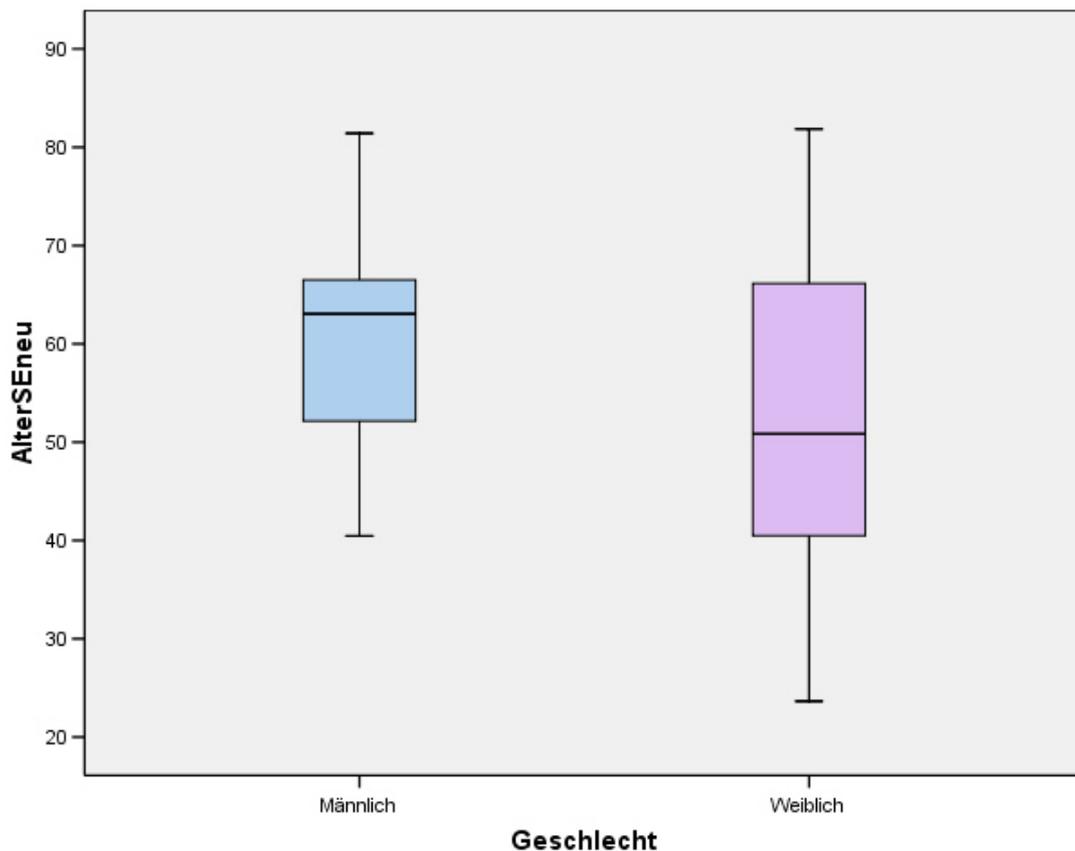


Abb.1: Box-Plot-Grafik zur Darstellung der Altersverteilung für männliche und weibliche Patienten

Die Tumordicke nach Breslow des Primärtumors lag zwischen 0,4 mm und 10,0 mm (Mittelwert 2,72 mm).

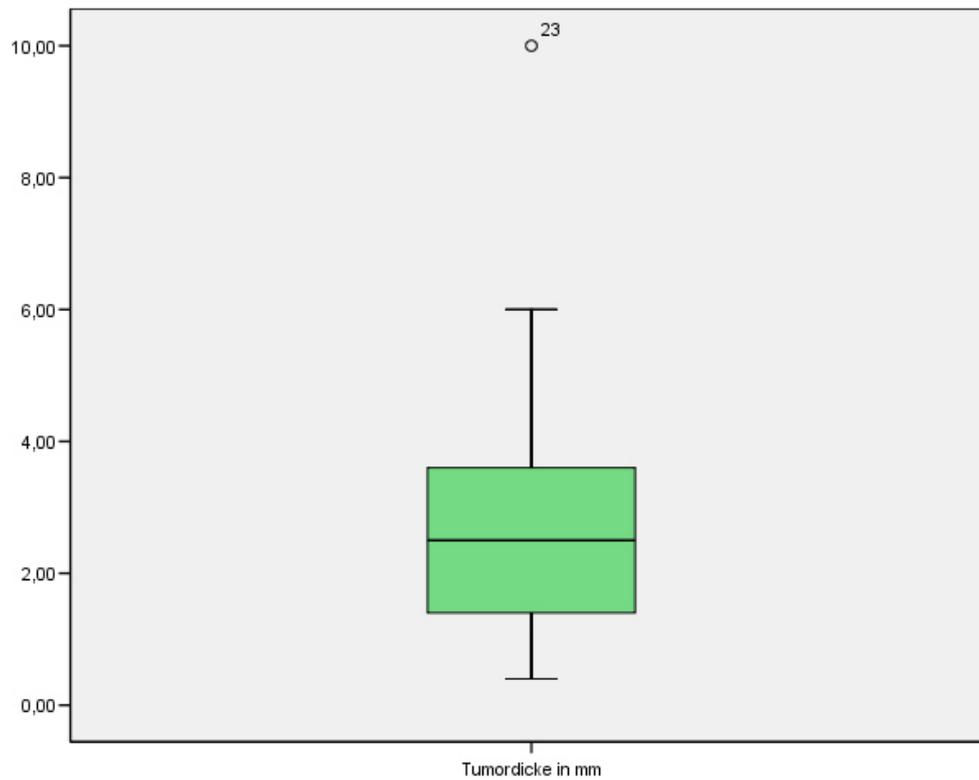


Abb.2: Box-Plot-Grafik zur Darstellung der Tumordickenverteilung für die eingeschlossenen Patienten

Zum Zeitpunkt der Serumentnahme befanden sich n=7 Patienten im Stadium I (14,3 %), n=8 Patienten im Stadium II (16,3 %), n=10 Patienten im Stadium III (20,4 %) und n=24 Patienten im Stadium IV (49 %).

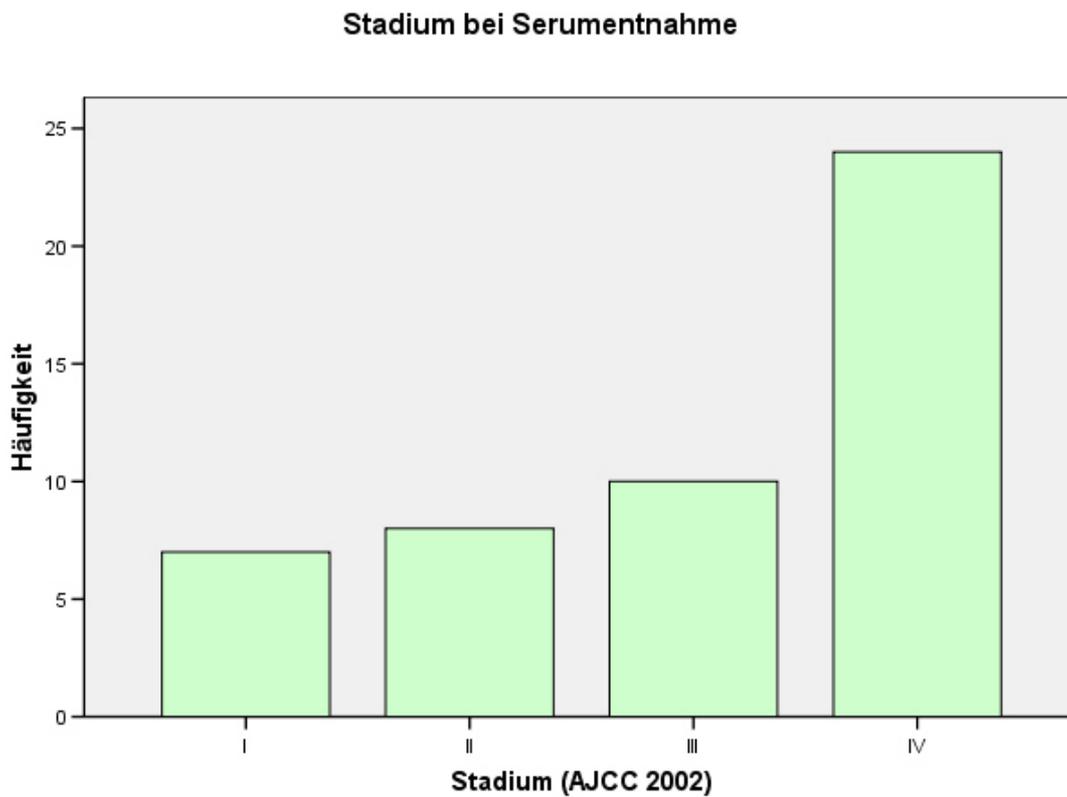


Abb.3: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeiten von Patienten in den einzelnen Stadien (AJCC I-IV)

Bei n=22 Patienten (49,9 %) handelte es sich bei dem Primarius um ein nodulär malignes Melanom (NMM), bei n=15 Patienten (30,6 %) um ein superfiziell spreitendes Melanom (SSM), bei n=5 Patienten (10,2 %) um ein akrolentiginöses Melanom (ALM) und bei n=1 Patient (2 %) um ein Lentigo-maligna Melanom (LMM). Bei n=4 Patienten (8,2 %) war der Typ des Primarius unbekannt. Bei einem Patienten handelte es sich um ein Melanom der Bindehaut, bei einer Patientin um ein Schleimhaut-Melanom der Cervix.

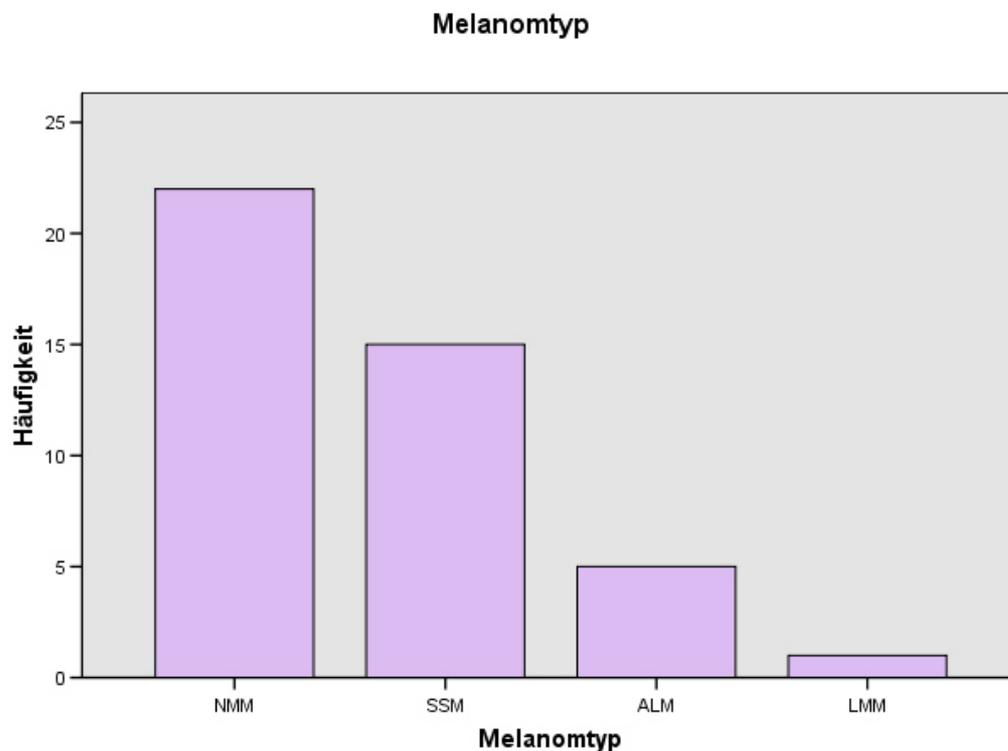


Abb.4: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeiten der Primärtumoren.

NMM = nodulär malignes Melanom

SSM = superfiziell spreitendes Melanom

ALM = akrolentiginöses Melanom

LMM = Lentigo-maligna Melanom

Genauere Daten bezüglich des Verlaufs der Tumorerkrankung bei den einzelnen Patienten finden sich in Tabelle 14 unter Punkt 6.3. des Anhangs.

3.5. Antikörpergewinnung und -aufbereitung

Zur Antikörpergewinnung erfolgte nach der Blutentnahme die Zentrifugation und Kryokonservierung der Seren.

Die IgG-Fraktion wurde mittels Affinitätschromatographie isoliert.

Die menschlichen Augen wurden am Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes von Multiorganspendern, die an einem Polytrauma verstorben waren, entnommen und nach Entnahme der Hornhaut zu Transplantationszwecken in 3,7 % Formaldehyd fixiert.

Anschließend erfolgten die Präparation der Netzhaut und die Einbettung in Paraffin.

Zur weiteren Aufbereitung wurden mit einem Rotationsmikrotom 6 µm dicke Schnitte hergestellt. Kontrollschnitte wurden mit Hämatoxylin/Eosin gefärbt.

3.6. Immunfluoreszenzuntersuchungen

Mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz werden Antikörper gegen Tumorantigene in Patientenserum nachgewiesen. Das entsprechende Antigen (die Retina) wird auf einem Objektträger fixiert und das zu testende Serum zugegeben. Eine Antigen-Antikörper-Reaktion wird mittels eines mit Fluorescein-Isothiocyanat (FITC)-markierten anti-Spezies-Antikörpers detektiert.

Fand eine Antigen-Antikörper-Reaktion statt, emittiert FITC bei einer Anregungswellenlänge von 495nm apfelgrünes Licht der Wellenlänge 515 nm, welches im Fluoreszenzmikroskop sichtbar ist.

Die Auswertung der Präparate im Vergleich mit Negativkontrollen und in Korrespondenz zum HE-Präparat erfolgte bei 10 – 40facher Vergrößerung.

Da absolute Mengenangaben zur Höhe des Antikörpertiters mittels indirekter Immunfluoreszenz nicht möglich sind, beruhen die Aussagen zur Färbeintensität auf dem Vergleich mit den Negativkontrollen und dem Vergleich verschiedener Areale innerhalb des Präparats.

Die Intensitäten wurden semiquantitativ in vier Kategorien von 0 bis +3 eingeteilt. Die Zuordnung zu den Kategorien erfolgte anhand folgender Kriterien:

1. Gesamteindruck der Färbeintensität in der Übersichtsdarstellung
2. Ausdehnung der immunologischen Aktivität (welche und wie viele Netzhautschichten sind betroffen?)
3. Lokalisation der immunologischen Aktivität (Begrenzung der Reaktion auf die Zellmembran und/oder Ausdehnung auf das gesamte Zytoplasma)

Die Zuordnung zur Gruppe 0 erfolgte, wenn keine Fluoreszenzsignale sichtbar waren. Für die stärksten Fluoreszenzsignale in den untersuchten Gewebeschnitten wurde willkürlich +3 festgelegt.

Für diese Arbeit wurden die Gruppen +1 bis +3 zur neu definierten Gruppe 1 zusammengefasst. Auf diese Weise kann ein Vergleich bezüglich des progressfreien und des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit und ohne anti-retinalen-Antikörpern erfolgen.

3.7. Progressfreies Überleben und Gesamtüberleben

Beginn des Beobachtungszeitraums war für alle Patienten das jeweilige Datum der Serumentnahme. Die Serumentnahmen fanden im Rahmen der Promotionsarbeit von Frau Gesa Ladewig zwischen dem 19.03.1998 und dem 12.12.2001 statt.

Als Enddatum der Beobachtung wurde für verstorbene Patienten das Sterbedatum, für überlebende Patienten das Datum gewählt, an dem sie zuletzt in ärztlicher Behandlung waren (in der dermato-onkologischen Hochschulambulanz, in ambulanter dermatologischer oder hausärztlicher Nachbetreuung).

Da bei einem Großteil der Patienten für das Sterbedatum nur der Monat und das Jahr bekannt waren, wurde für alle Patienten einheitlich der erste Tag des jeweiligen Monats als Sterbetag bzw. als Enddatum gewählt.

Als Progress der Tumorerkrankung wurden neu aufgetretene Metastasen und Größenverdopplung einer bestehenden Metastase gewertet.

3.8. Beobachtungszeitraum

Als Beobachtungszeitraum wurde die Zeit zwischen Serumentnahme und Sterbedatum bzw. dem Datum der letzten dokumentierten ärztlichen Untersuchung gewählt. Die mittlere Beobachtungszeit aller Patienten betrug 868,33 Tage (range, 1 – 2133 Tage).

3.9. Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte, ebenso wie die Anfertigung von Diagrammen und Tabellen mit SPSS 14.0 für Windows (SPSS GmbH München).

Zum Vergleich des Gesamt- bzw. des progressfreien Überlebens wurde der Log-Rank-Test verwendet. $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven, Box-Plots und Balkendiagrammen.

Zur Absicherung der statistischen Ergebnisse wurde eine biomathematische Beratung bei Herrn Dr. J. König und Herrn PD Dr. S. Gräber im Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Medizinischen Fakultät des Saarlandes in Anspruch genommen.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeines

33 Patienten (67,3 %) waren während des Beobachtungszeitraums verstorben. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums haben 16 Patienten (32,7 %) überlebt. (Tab.3)

Gesamtüberleben

	Geschlecht		Gesamt
	Männlich	Weiblich	
Überlebt	5	11	16
Verstorben	20	13	33
Gesamt	25	24	49

Tab.3: Anzahl der überlebenden und verstorbenen Patienten unterteilt nach Männern und Frauen

Während des Beobachtungszeitraums zeigte sich bei 21 Patienten (42,9 %) ein Progress der Tumorerkrankung. 28 Patienten (57,1 %) waren progressfrei. (Tab.4)

Progressfreies Überleben

	Geschlecht		Gesamt
	Männlich	Weiblich	
Progressfrei	13	15	28
Progredient	12	9	21
Gesamt	25	24	49

Tab.4: Anzahl der progressfreien und progredienten Patienten unterteilt nach Männern und Frauen

4.2. Färbeverhalten

Im Rahmen der Vorarbeit von Frau Ladewig hatten von den 49 Melanompatienten 16 (32,7 %) eine negative und 33 (67,3 %) eine positive Immunfluoreszenz-Antwort gezeigt. (Abb.5)

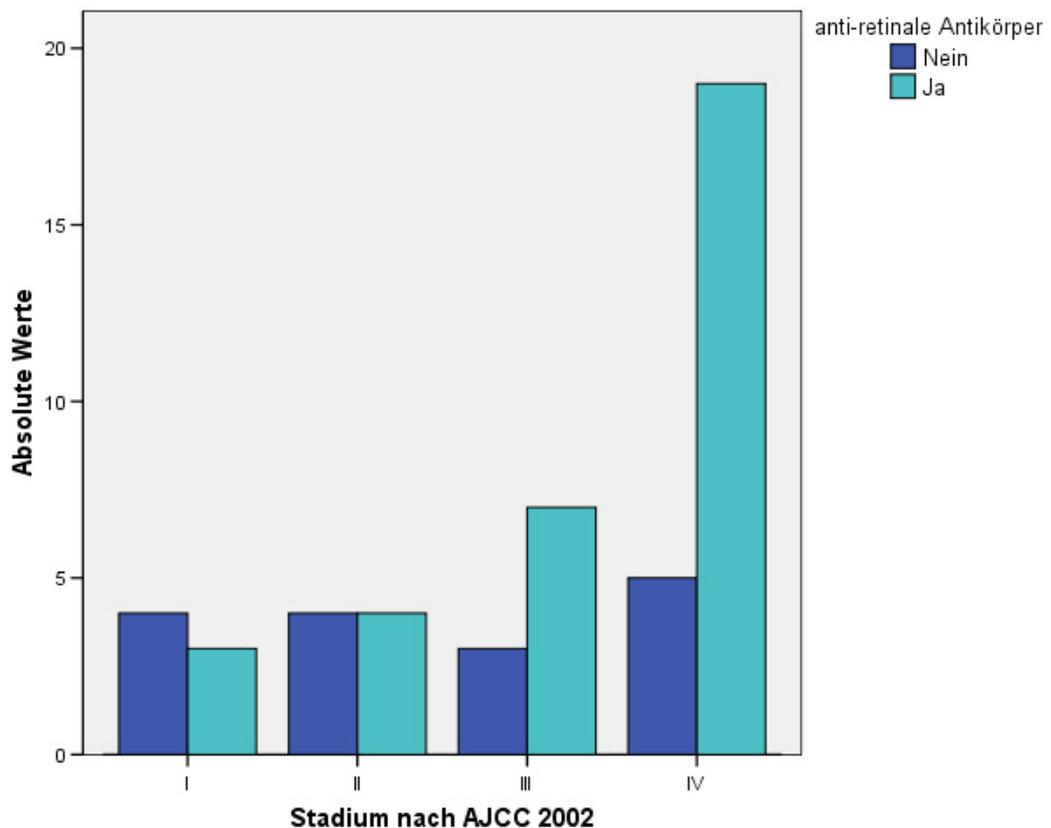


Abb.5: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit von anti-retinalen Antikörpern in den einzelnen Stadien (AJCC 2002 I-IV)

Bei einigen Patienten (n=21) gelang mit Hilfe mehrerer Blutentnahmen in unterschiedlichen Stadien eine Verlaufbeobachtung. Dabei zeigten 10 Patienten keine Änderung in ihrem Färbeverhalten. Bei 9 Patienten zeigte sich jedoch mit fortschreitender Erkrankung auch eine Zunahme der Färbeintensitäten. 6 der 9 Patienten zeigten sogar eine Serokonversion, d.h. bei initial unauffälliger fluoreszenzmikroskopischer Untersuchung konnten mit Progress ihres Tumorleidens anti-retinale Antikörper nachgewiesen werden.

Da für die Berechnungen nach Kaplan-Meier für jeden Patienten jeweils nur ein Wert verwendet werden konnte, wurden für die folgenden Betrachtungen des Gesamtüberlebens und progressfreien Überlebens für alle Patienten repräsentative Daten herausgenommen.

4.3. Gesamtüberleben

Von 49 beobachteten Melanompatienten überlebten 16 Patienten (32,7 %). 33 Patienten (67,3 %) waren innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben. Bei den 16 Überlebenden konnten bei 9 (56,25 %) Patienten Antikörper im Serum nachgewiesen werden, 7 (43,75 %) Patienten zeigten keine Antikörperaktivität im Serum.

Bei den Verstorbenen konnten im Gegensatz dazu bei 24 (72,7 %) Patienten Antikörper nachgewiesen werden, während nur 9 (27,3 %) Patienten keine Antikörperaktivitäten aufwiesen. (Abb.6)

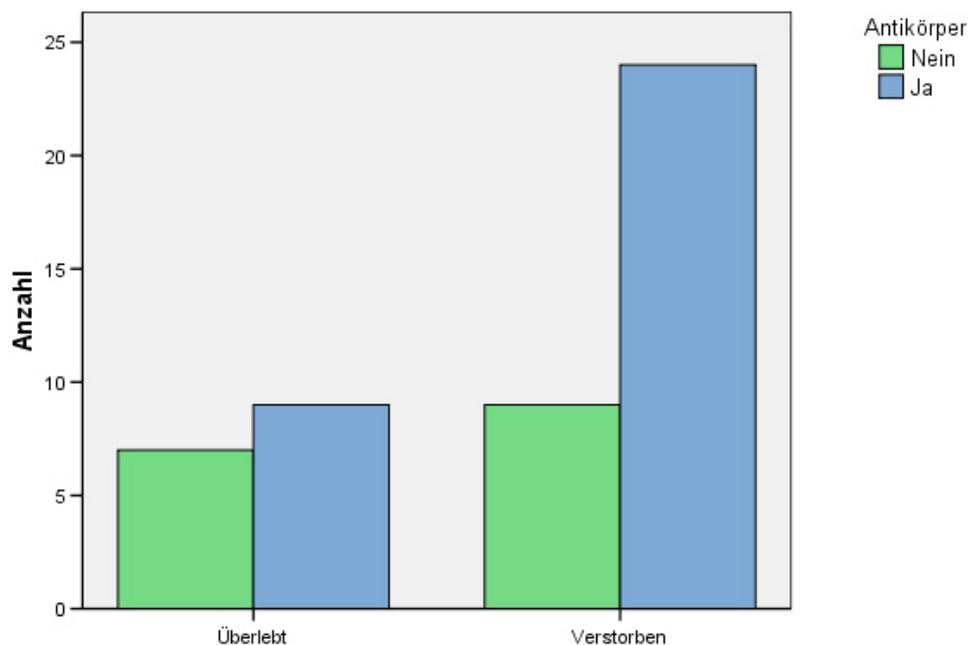


Abb.6: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit von anti-retinalen Antikörpern bei überlebenden und verstorbenen Patienten

Die Unterschiede beider Gruppen waren nicht signifikant (Abb.7, Tab.5, Tab. 6) ($p=0,21$; Log-Rank-Test). Dies ist jedoch möglicherweise auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

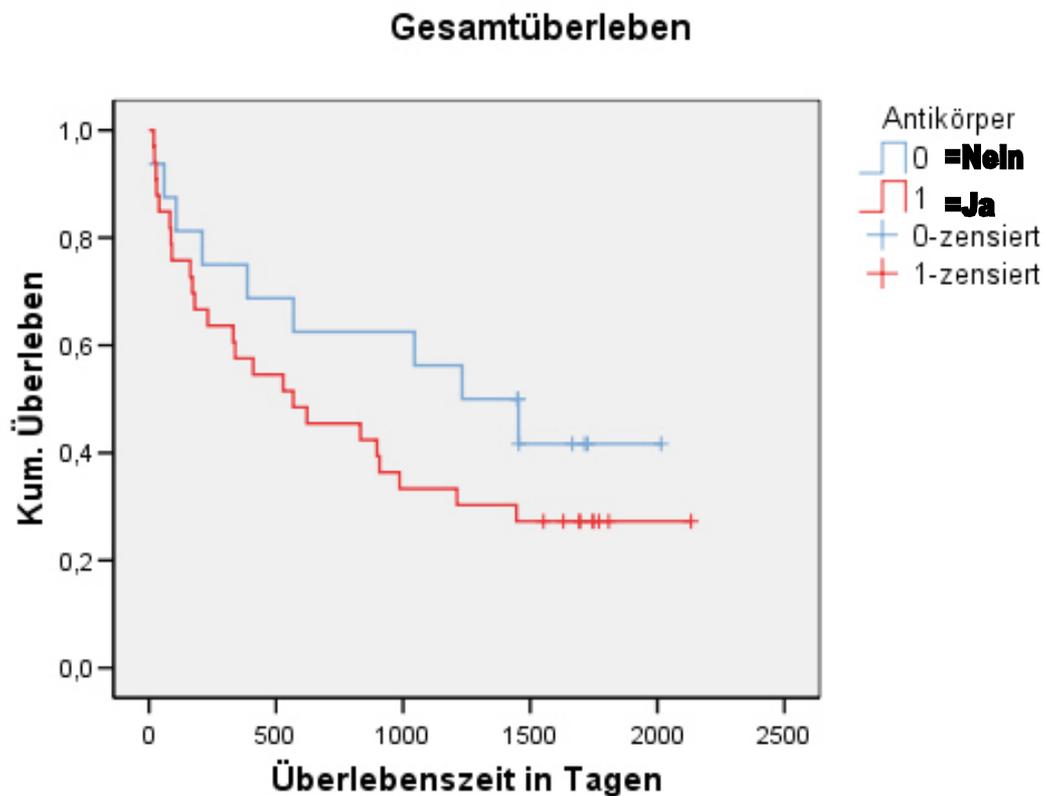


Abb.7: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Gesamtüberlebens von Patienten mit anti-retinalen Antikörpern im Vergleich zu Patienten ohne anti-retinale Antikörper

Bei der Betrachtung der Kurven zeigt sich jedoch, dass die Patienten ohne Antikörper im Gegensatz zu denjenigen mit Antikörpern tendenziell länger überleben, was sich durch die folgenden Betrachtungen der medianen und mittleren Überlebenszeit noch weiter spezifizieren lässt.

Von den 16 Patienten ohne anti-retinale Antikörper im Serum waren nur 9 (56,2 %) verstorben, wohingegen bei den 33 Patienten mit Antikörpern im Serum 24 (72,3 %) verstorben waren.

4.3.1. Medianes Gesamtüberleben

Der Median des Gesamtüberlebens ist der Zeitpunkt zu dem 50 % der Patienten noch am Leben sind. Betrachtet man die Mediane des Gesamtüberlebens für Patienten mit und ohne Antikörperaktivität im Serum zeigt sich ein deutlicher Unterschied.

Für Patienten ohne Antikörperaktivität beträgt der Median des Gesamtüberlebens 1232 Tage, d.h. dass nach 1232 Tagen noch 50 % dieser Patienten leben. Bei Patienten, bei denen Antikörper im Serum nachgewiesen wurden beträgt der Median des Gesamtüberlebens nur 568 Tage, d.h. dass nach 568 Tagen bereits 50 % der Patienten verstorben waren. (Tab.5, Abb. 7)

Antikörper	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	1232,000	350,571	544,880	1919,120
Ja	568,000	283,077	13,169	1122,831
Gesamt	832,000	237,251	366,989	1297,011

Tab.5: Median des Gesamtüberlebens für Patienten mit und ohne anti-retinale Antikörper. Auswertung nach Kaplan-Meier und Log-Rank-Test

4.3.2. Mittleres Gesamtüberleben

Auch bei der Betrachtung des mittleren Gesamtüberlebens zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Antikörperaktivität im Serum.

Während Patienten ohne Antikörper im Mittel 1186 Tage überleben, beträgt die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit Antikörpern nur 891 Tage.

(Tab.6, Abb. 7)

Antikörper	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95% - Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	1186,438	203,715	787,156	1585,719
Ja	891,545	145,703	605,967	1177,124
Gesamt	1006,663	123,362	764,874	1248,451

Tab.6: Mittelwert des Gesamtüberlebens für Patienten mit und ohne anti-retinale Antikörper. Auswertung nach Kaplan-Meier und Log-Rank-Test

4.4. Progressfreies Überleben

Von den 49 betrachteten Melanompatienten erlitten 21 (42,9 %) im Beobachtungszeitraum einen Progress ihrer Tumorerkrankung, 28 Patienten (57,1 %) waren progressfrei.

Bei den 28 progressfreien Patienten wiesen 17 (60,7 %) Serumantikörper auf und 11 (39,3 %) keine. Von den 22 Patienten, die einen Progress der Tumorerkrankung erlitten, hatten nur 5 Patienten (22,7 %) keine Serumantikörper, 16 (72,3 %) jedoch wiesen Serumantikörper auf. (Abb.8)

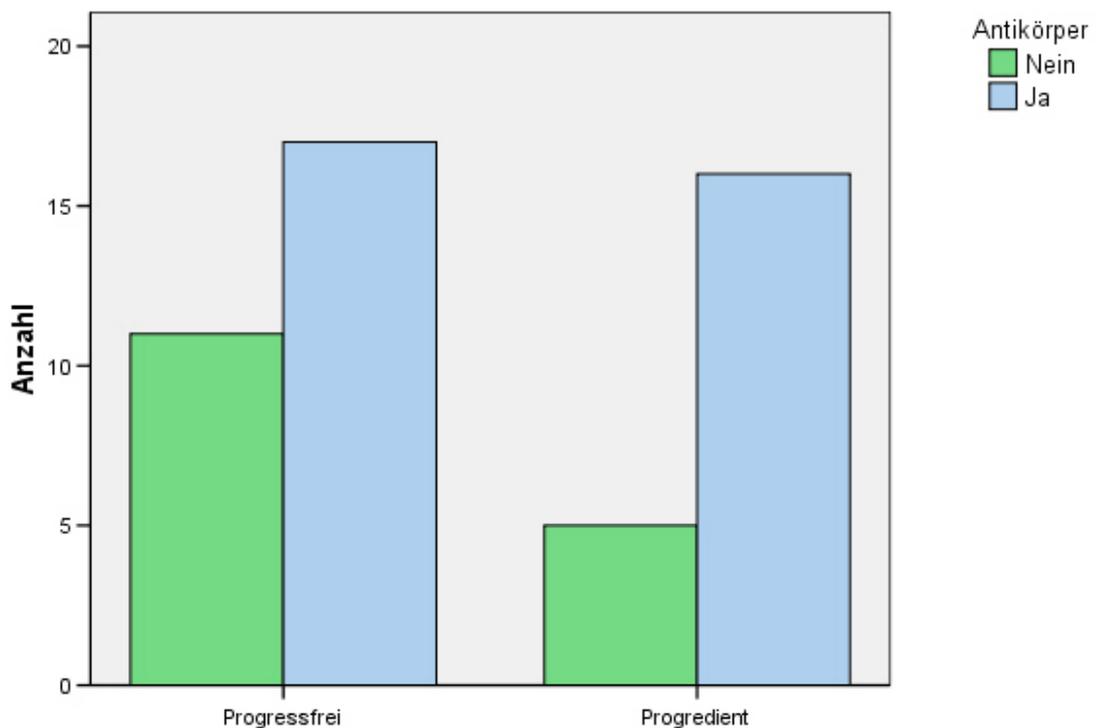


Abb.8: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit von anti-retinalen Antikörpern bei progressfreien und bei progredienten Patienten

Die Analyse des progressfreien Überlebens nach Kaplan-Meier (Abb. 9, Tab. 7, Tab. 8) zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des progressfreien Überlebens der Patienten mit und ohne Antikörper ($p=0,101$; Log Rank Test).

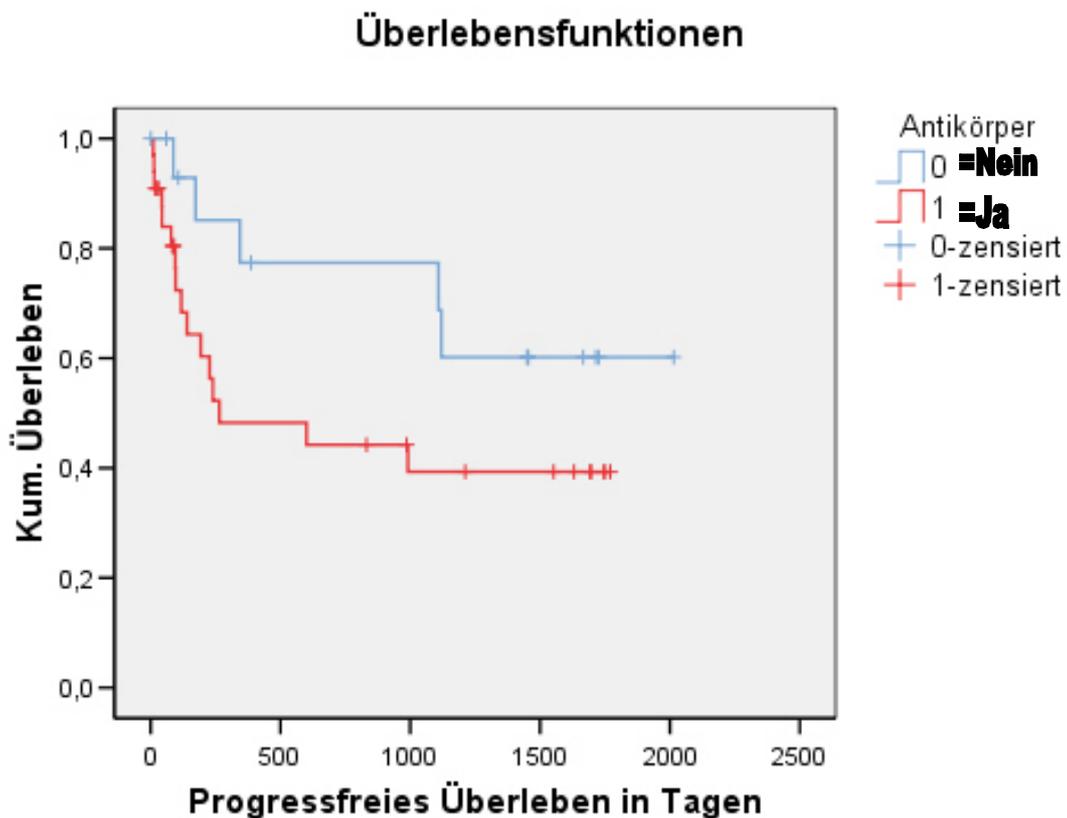


Abb.9: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressfreien Überlebens von Patienten mit anti-retinalen Antikörpern im Vergleich zu Patienten ohne anti-retinale Antikörper

Jedoch zeigt sich eine Tendenz hinsichtlich eines längeren progressfreien Überlebens der Patienten ohne Antikörper im Serum, besonders bei der Betrachtung der Mittelwerte und Mediane des progressfreien Überlebens.

Von den 16 Patienten ohne Antikörper im Serum erlitten nur 5 (31,2 %) einen Progress ihrer Tumorerkrankung, während bei den 33 Patienten, die Antikörper im Serum aufwiesen 16 (48,5 %) progredient waren.

4.4.1. Medianes progressfreies Überleben

Für Patienten mit Antikörpern betrug der Median des progressfreien Überlebens 265 Tage, d.h. nach 265 Tagen waren 50 % der Patienten progredient gewesen. Für Patientin ohne Antikörper konnte kein Wert für den Median des progressfreien Überlebens angegeben werden, da zu jedem Zeitpunkt noch mehr als 50 % der Patienten progressfrei waren. (Tab.7, Abb.9)

Antikörper	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95 % - Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	-	-	-	-
Ja	265,000	304,319	0,000	861,465
Gesamt	1109,000	-	-	-

Tab.7: Median des progressfreien Überlebens für Patienten mit und ohne anti-retinale Antikörper. Auswertung nach Kaplan-Meier und Log-Rank-Test

4.4.2. Mittleres progressfreies Überleben

Patienten ohne anti-retinale Antikörper im Serum waren im Mittel 1450 Tage progressfrei, wohingegen Patienten mit anti-retinalen Antikörpern im Durchschnitt nur 831 Tage progressfrei waren. (Tab. 8, Abb.9)

Antikörper	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95 % - Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	1450,670	209,260	1040,521	1860,819
Ja	831,333	154,540	528,434	1134,232
Gesamt	1101,462	142,353	822,451	1380,473

Tab.8: Mittelwert des progressfreien Überlebens für Patienten mit und ohne anti-retinale Antikörper. Auswertung nach Kaplan-Meier und Log-Rank-Test

4.5. Weitere Betrachtungen zum progressfreien und Gesamtüberleben

Für die folgenden Überlegungen und Berechnungen wurde für alle Patienten mit mehreren Serumentnahmen das Serumentnahmedatum verwendet, an welchem bei den Patienten zum ersten Mal Antikörper im Serum nachgewiesen werden konnten.

4.5.1. Färbeverhalten

Von den 49 Melanompatienten zeigten nun $n=13$ (26,5 %) keine Antikörperaktivität im Serum auf, während bei $n=36$ (73,5 %) Antikörper im Serum nachgewiesen werden konnten. (Abb.10)

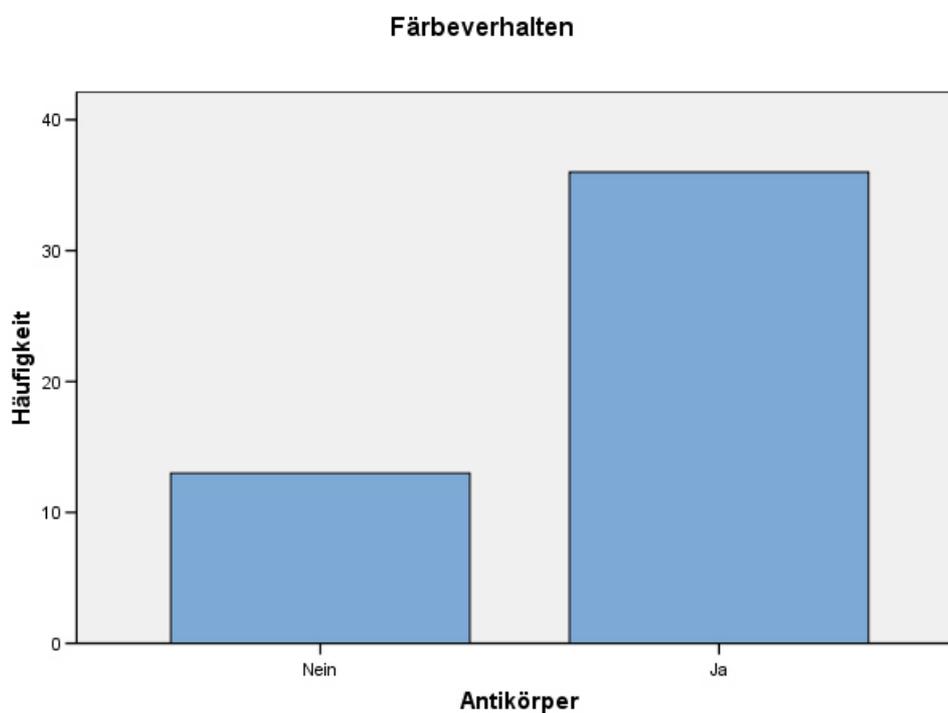


Abb.10: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit von anti-retinalen Antikörpern

4.5.2. Gesamtüberleben

Von den 16 überlebenden Patienten wiesen 9 (56,25 %) Antikörper im Serum auf. Bei den übrigen 7 (43,75 %) konnten keine Antikörper nachgewiesen werden. Bei den 33 verstorbenen Patienten waren nur bei 6 Patienten (18,2 %) keine Antikörper im Serum nachweisbar, während 27 (81,8 %) Antikörper im Serum aufzeigten. (Abb. 11)

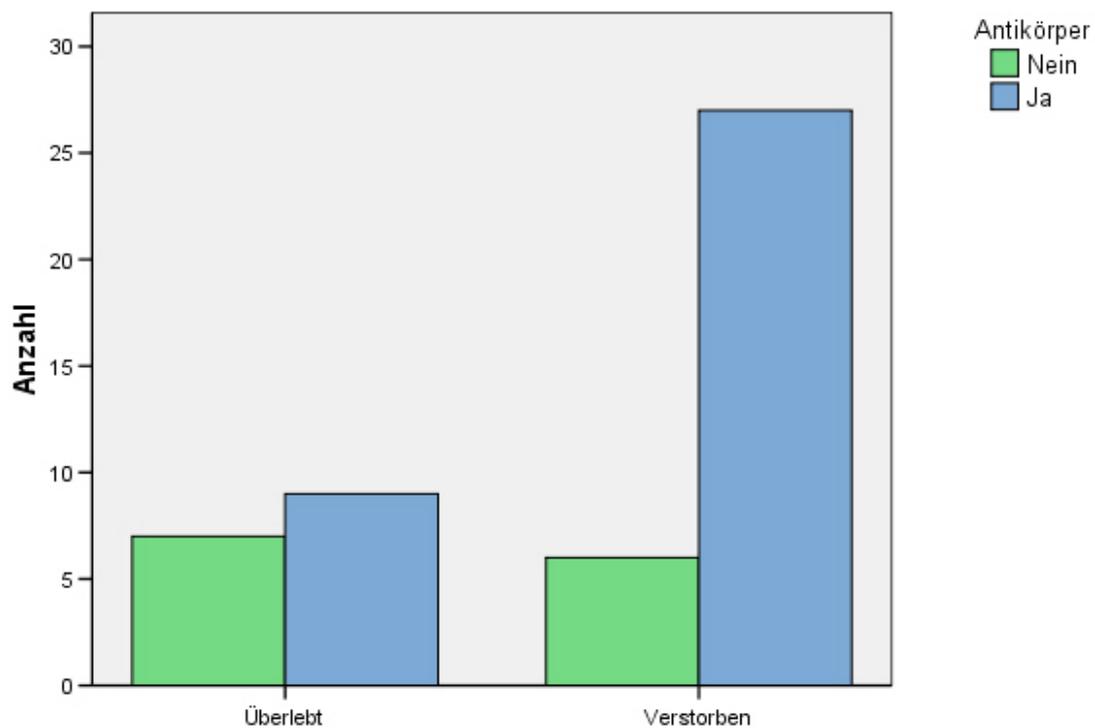


Abb.11: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit von anti-retinalen Antikörpern bei überlebenden und bei verstorbenen Patienten

Die Analyse nach Kaplan-Meier (Abb. 12, Tab. 9, Tab. 10) zeigte wiederum keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p=0,077$; Log-Rank-Test), jedoch zeigt sich erneut eine deutliche Tendenz, dass Patienten ohne Antikörper eine bessere Prognose haben.

Von 13 Patienten ohne Antikörper im Serum verstarben 6 (46,2 %), während von den 36 Patienten mit Antikörpern 27 (75 %) verstarben.

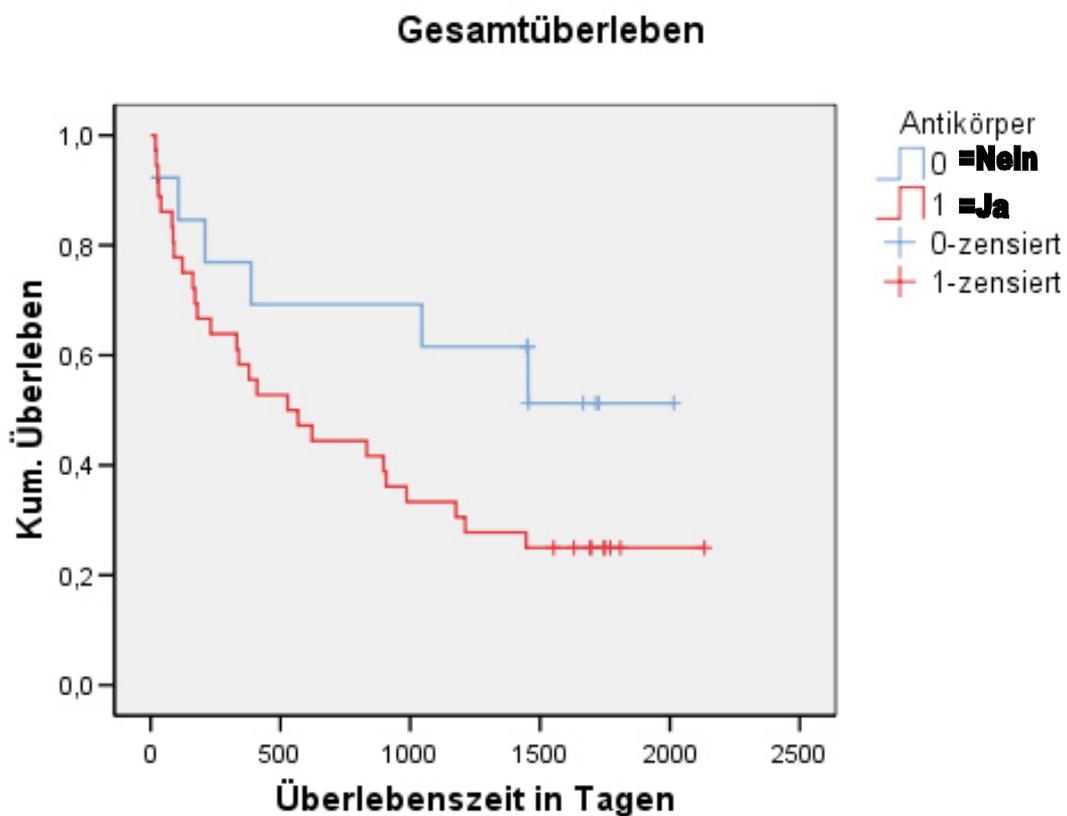


Abb.12: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Gesamtüberlebens von Patienten mit anti-retinalen Antikörpern im Vergleich zu Patienten ohne anti-retinale Antikörper

Für Patienten ohne Antikörperaktivität konnte kein Median des Gesamtüberlebens bestimmt werden, d.h. dass zu jedem Zeitpunkt noch mehr als noch 50 % der Patienten leben. Bei Patienten, bei denen Antikörper im Serum nachgewiesen wurden beträgt der Median des Gesamtüberlebens nur 528 Tage, d.h. dass nach 528 Tagen bereits 50 % der Patienten verstorben waren. (Tab. 9, Abb. 12)

Antikörper	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	-	-	-	-
Ja	528,000	182,250	170,790	885,210
Gesamt	832,000	265,245	312,120	1351,880

Tab.9: Median des Gesamtüberlebens für Patienten mit und ohne anti-retinale Antikörper. Auswertung nach Kaplan-Meier und Log-Rank-Test

Auch bei der Betrachtung des mittleren Gesamtüberlebens zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Antikörperaktivität im Serum. Während Patienten ohne Antikörper im Mittel 1317 Tage überleben, beträgt die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit Antikörpern nur 863 Tage. (Tab. 10, Abb. 12)

Antikörper	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95% - Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	1317,077	227,540	871,098	1763,056
Ja	863,861	136,155	596,997	1130,725
Gesamt	1002,928	123,470	760,926	1244,929

Tab.10: Mittelwert des Gesamtüberlebens für Patienten mit und ohne anti-retinale Antikörper. Auswertung nach Kaplan-Meier und Log-Rank-Test

4.5.3. Progressfreies Überleben

Von den 49 Melanompatienten erlitten 20 (40,8 %) während des Beobachtungszeitraums einen Progress ihrer Tumorerkrankungen. 17 davon (85 %) wiesen Antikörper im Serum auf, nur 3 (15 %) von ihnen hatten keine Antikörper im Serum.

29 Patienten (59,2 %) waren nach der Serumentnahme nicht progredient gewesen. Hier wurden ebenfalls bei 19 (65,5 %) Antikörper im Serum nachgewiesen, während bei 10 Patienten (34,5 %) keine Antikörper vorhanden waren. (Abb. 13)

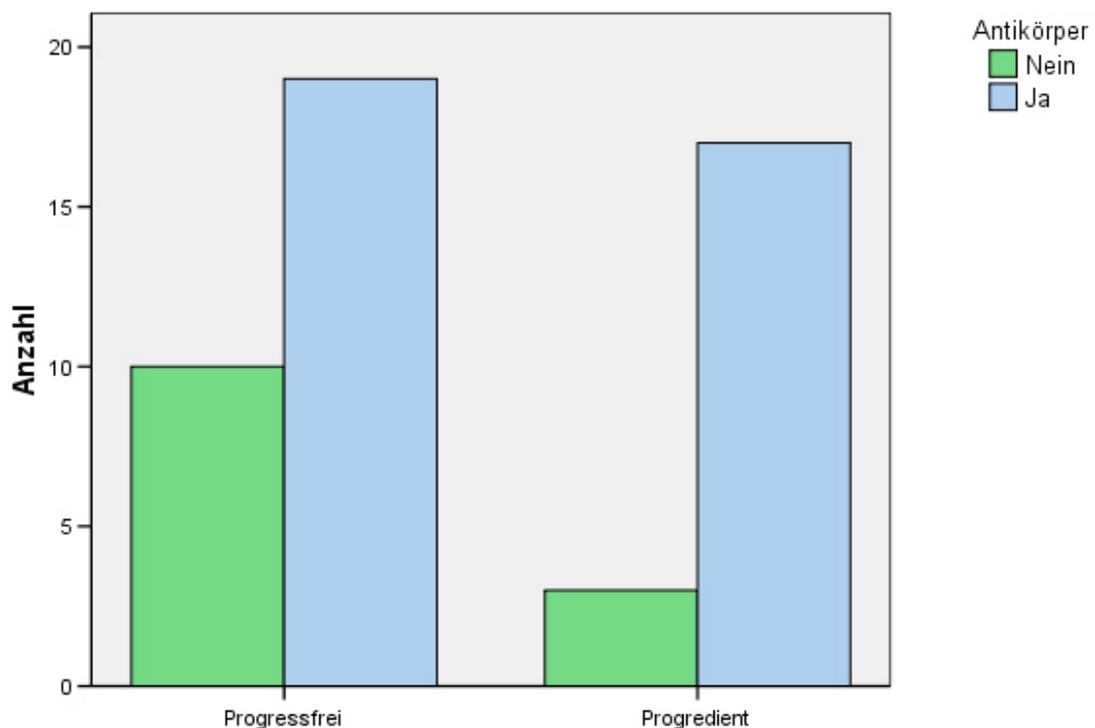


Abb.13: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit von anti-retinalen Antikörpern bei progressfreien und bei progredienten Patienten

Die Analyse nach Kaplan-Meier (Abb. 14, Tab. 11, Tab. 12) war nur knapp nicht signifikant ($p=0,056$; Log-Rank-Test).

Auch hier zeigen sich jedoch bei Betrachtung der Kurven deutliche Unterschiede zwischen dem progressfreien Überleben der Patienten mit und ohne Antikörperaktivität im Serum.

Von den 13 Patienten ohne anti-retinale Serumantikörper erlitten nur 3 (23,1 %) einen Progress ihrer Tumorerkrankung, während bei den 36 Patienten mit Antikörpernachweis 17 (47,2 %) progredient waren.

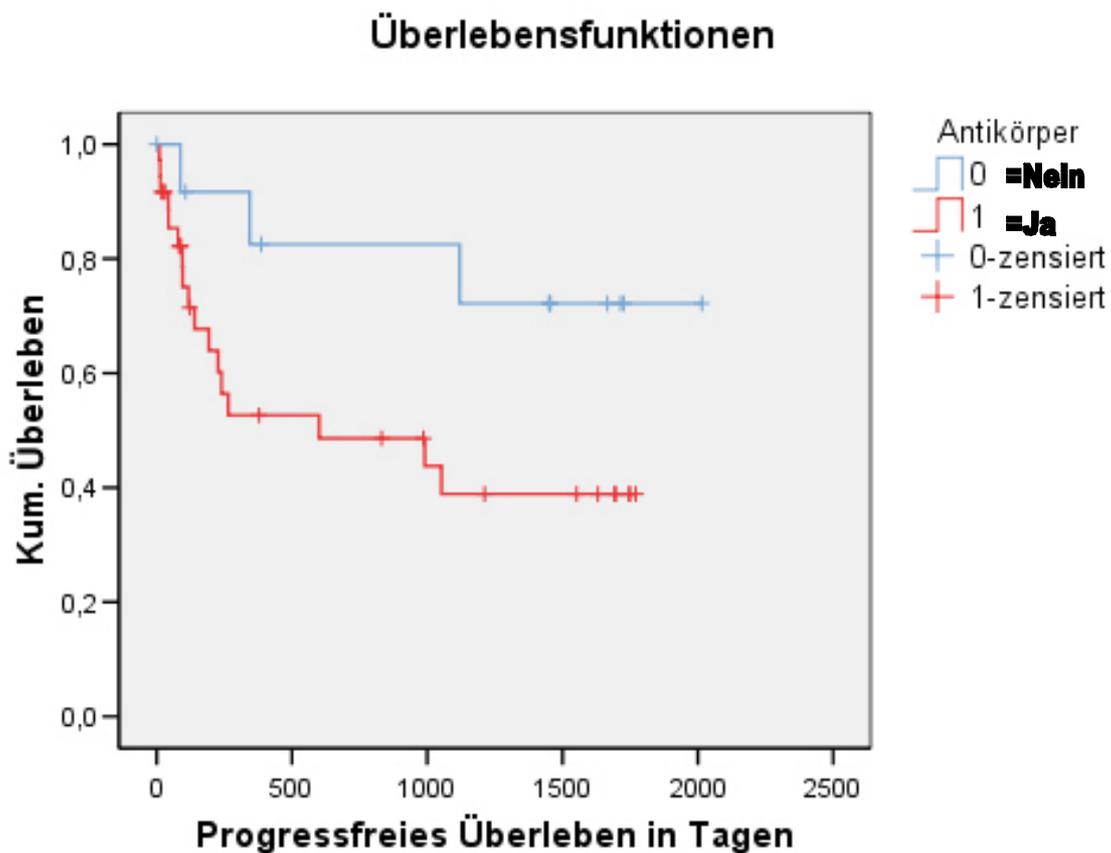


Abb.14: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des progressfreien Überlebens von Patienten mit anti-retinalen Antikörpern im Vergleich zur Patienten ohne anti-retinale Antikörper

Für Patienten mit Antikörpern betrug der Median des progressfreien Überlebens 601 Tage, d.h. nach 601 Tagen waren 50 % der Patienten progredient gewesen.

Für Patienten ohne Antikörper konnte kein Wert für den Median des progressfreien Überlebens angegeben werden, da zu jedem Zeitpunkt noch mehr als 50 % der Patienten progressfrei waren. (Tab. 11, Abb. 14)

Antikörper	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95 % - Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	-	-	-	-
Ja	601,000	563,241	0,000	1704,953
Gesamt	1120,000	-	-	-

Tab.11: Median des progressfreien Überlebens für Patienten mit und ohne anti-retinale Antikörper. Auswertung nach Kaplan-Meier und Log-Rank-Test

Patienten ohne anti-retinale Antikörper im Serum waren im Mittel 1608 Tage progressfrei, wohingegen Patienten mit anti-retinalen Antikörpern im Durchschnitt nur 869 Tage progressfrei waren. (Tab. 12, Abb. 14)

Antikörper	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95 % - Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	1608,945	208,236	1200,803	2017,087
Ja	869,739	146,309	582,973	1156,506
Gesamt	1147,360	141,713	869,603	1425,117

Tab.12: Mittelwert des progressfreien Überlebens für Patienten mit und ohne anti-retinale Antikörper. Auswertung nach Kaplan-Meier und Log-Rank-Test

5. Diskussion

Unter den Paraneoplasien des Auges ist die Melanom-assoziierte Retinopathie (MAR) eine seltene Erkrankung. Bisher wurden nur ca. 90 Fälle in der Weltliteratur beschrieben, wobei die Patienten durch Symptome wie Nachtblindheit, Gesichtsfeldausfälle, Sehschärfenverlust, Farbsehstörungen und Photopsien auffielen (KELTNER et al 2001). Die klinische Verdachtsdiagnose wird bei Vorliegen der Symptome durch typische Veränderungen im skotopischen Elektretinogramm und durch Nachweis von anti-retinalen Antikörpern im Serum bestätigt (KELTNER et al. 2001; MILAM et al 1993). Wie bei anderen Paraneoplasien resultieren die Sehstörungen bei der MAR nicht aus einer direkten Schädigung des Auges durch ein Primärmelanom oder dessen Metastasen, sondern aus der Bildung spezifischer anti-retinaler Antikörper und zytotoxischer T-Zellen, die primär gegen Melanomantigene gerichtet sind und sekundär gegen gleiche Antigene, die auch in der Retina exprimiert werden (PFÖHLER et al., 2007).

Frühere klinische Untersuchungen bezogen sich lediglich auf symptomatische MAR-Patienten. Screeninguntersuchungen von Melanompatienten auf das Vorliegen von MAR-verdächtigen Veränderungen waren zunächst nicht durchgeführt worden. Erst PFÖHLER et al. untersuchten 2003 ophthalmologisch asymptomatische Melanompatienten auf subklinische Zeichen einer Melanom-assoziierten Retinopathie und fanden heraus, dass 25 von 28 untersuchten Patienten MAR-verdächtige Befunde bei Untersuchungen mittels ERG, Perimetrie und Nyktometrie aufwiesen mit einer Zunahme der Häufigkeit des Auftretens dieser Veränderungen in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte erstmals gezeigt werden, dass es auch subklinische Verlaufsformen einer MAR gibt.

In der Folge untersuchten LADEWIG et al. 2005 erstmals 77 Serumproben von 51 ophthalmologisch asymptomatischen Melanompatienten auf das Vorhandensein von anti-retinalen Antikörpern. Sie konnten zeigen, dass das Auftreten dieser Antikörper signifikant mit dem Stadium der Melanomerkrankung korreliert, wobei Patienten in fortgeschritteneren Erkrankungsstadien deutlich häufiger anti-retinale Serumantikörper aufwiesen, als solche in niedrigeren Stadien.

Interpretiert man das Vorhandensein dieser Antikörper als subklinisches Teilsymptom einer MAR, stellt sich die Frage, ob das Vorhandensein von anti-retinalen Antikörpern im Serum von Melanompatienten einen prognostischen Marker für den Verlauf der Erkrankung darstellen könnte.

Eine Untersuchung des progressfreien und des Gesamtüberlebens von Melanompatienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein anti-retinaler Antikörper war bisher nicht erfolgt und war Ziel der vorliegenden retrospektiven Untersuchung.

Von den 49 untersuchten, ophthalmologisch asymptomatischen Melanompatienten wiesen 33 (67,3 %) anti-retinale Serumantikörper auf, wobei 16 (48,5 %) von ihnen innerhalb des Beobachtungszeitraums progredient waren und 24 (72,3 %) verstarben.

Von den 16 Patienten ohne anti-retinale Antikörper erlitten 5 (31,2 %) einen Progress ihrer Tumorerkrankung und 9 (56,2 %) verstarben.

Patienten mit anti-retinalen Serumantikörpern zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 528 Tagen. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten ohne Antikörper konnte nicht angegeben werden, da zum Zeitpunkt der Auswertung noch mehr als die Hälfte der Patienten lebte. Bei der Betrachtung des progressfreien Überlebens fiel auf, dass 17/36 Patienten mit Antikörpern gegen Retinagewebe progredient waren, während dies nur auf 3/13 der Antikörper-negativen Patienten zutraf.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, wenngleich statistisch nicht signifikant, eine deutliche Tendenz zu einem längeren progressfreien und Gesamtüberleben von Patienten ohne anti-retinale Antikörper im Serum, wobei sich die fehlende Signifikanz möglicherweise auf die geringe Fallzahl zurückführen lässt.

In der Literatur existieren uneinheitliche Ergebnisse bezüglich der Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Vorliegen einer MAR oder von Autoimmunphänomenen im Allgemeinen.

KELTNER et al. fanden 2001 im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung von 62 MAR-Patienten keinen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens von MAR-Patienten und Melanompatienten ohne MAR. Im Falle von MAR-Patienten zeigten sich Behandlungsversuche der Sehstörungen durch Einsatz von Immunsuppressiva oder Plasmapherese ohne Auswirkung auf das Überleben, jedoch ging bei den untersuchten Patienten eine MAR häufig mit einer bisher unentdeckten Metastasierung einher.

Dies deckt sich auch mit BOECK et al. (1997) und POTTER et al. (1999), die je einen Fall eines Patienten beschrieben, bei dem die MAR zur Entdeckung einer neu aufgetretenen Metastasierung führte.

Im Gegensatz zu den vorgenannten Fallbeispielen und Untersuchungen warfen CHAN und O'DAY (2001) die Frage auf, ob MAR-Patienten nicht möglicherweise gerade auf Grund ihrer Autoimmunantwort eine bessere Prognose im Hinblick auf das Gesamtüberleben besitzen. Ihre Vermutung stützte sich jedoch nur auf Einzelfälle, in denen die Sehstörungen zur Detektion von einzelnen Metastasen führten, die chirurgisch in sano in kurativer Intention entfernt werden konnten.

Das Auftreten von Autoimmunphänomenen bei Melanompatienten wird seit langer Zeit als günstiges Zeichen im Hinblick auf die Prognose gewertet. NORDLUND et al. untersuchten 27 Melanompatienten, bei denen eine Vitiligo bestand. In einer retrospektiven Auswertung ihrer eigenen Daten und der von 24 weiteren in der Literatur publizierten Fälle von Melanompatienten mit Vitiligo konnten NORDLUND und Mitarbeiter zeigen, dass 33 Patienten länger als fünf Jahre und 25 länger als 10 Jahre überlebten. Sie schlossen aus diesem Ergebnis, dass das Auftreten einer Vitiligo bei Melanompatienten mit einer günstigeren Prognose im Hinblick auf das Gesamtüberleben vergesellschaftet ist.

2006 von GOGAS et al. publizierte Daten sprechen ebenfalls für einen Überlebensvorteil von Melanompatienten, die adjuvant eine Hochdosis-Interferontherapie erhalten hatten und hierunter Autoimmunphänomene wie Vitiligo, Hyperthyreose oder Autoantikörper gegen Kernproteine, Cardiolipin oder Schilddrüsenantigene entwickelt hatten. GOGAS et al. hatten im Rahmen dieser Studie 200 Patienten in den Stadien IIB, IIC oder III untersucht. 52 von 200 Patienten (26 %) zeigten Autoimmunphänomene. Die mediane rückfallfreie Überlebensdauer betrug für Patienten ohne Autoimmunphänomene 16 Monate. Das mediane progressfreie Überleben für Patienten mit Autoimmunphänomenen konnte noch nicht angegeben werden, da zum Zeitpunkt der Auswertung erst 7 Patienten einen Rückfall erlitten hatten. Das mediane Gesamtüberleben für nicht-autoimmune Patienten betrug 37,6 Monate. 80 von 148 der nicht-autoimmunen Patienten waren während des Follow-ups verstorben. Von den autoimmunen Patienten starben nur 2 von 52.

SATZGER et al. publizierten kürzlich Daten einer retrospektiven Untersuchung von 134 Melanompatienten, die adjuvant eine low-dose Immuntherapie mit Interferon- α erhalten hatten. Als Zeichen der „Autoimmunität“ wurde von den Autoren das Auftreten einer Autoimmunthyreoiditis (AIT) unter der Therapie gewertet. Auch sie kamen wie GOGAS und Mitarbeiter zu dem Ergebnis, dass das Auftreten einer AIT mit einer signifikanten Verlängerung des progressfreien Überlebens und einem Trend zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens vergesellschaftet ist.

Das Auftreten von anti-retinalen Serumantikörpern stellt genau wie das Auftreten einer AIT ein Autoimmunphänomen dar. Der Terminus „Autoimmunität“ stellt folglich nur einen Überbegriff für eine Vielzahl an Symptomen dar, die durchaus verschiedene Auswirkungen auf die Prognose der Patienten haben und der aus diesem Grunde vorsichtig verwendet werden sollte, da das Vorhandensein von Autoimmunphänomenen bei unseren Patienten nicht zwangsweise zu einer Verbesserung der Prognose im Hinblick auf progressfreies und Gesamtüberleben führte. Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung ermittelten Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von GOGAS et al. und SATZGER et al. publizierten Daten.

Inwieweit Autoimmunphänomene, die durch eine Interferontherapie hervorgerufen werden mit paraneoplastischen Autoimmunphänomenen, die aus der Melanomerkrankung selbst resultieren vergleichbar sind, muss derzeit unklar bleiben. Eine Aussage über die Auswirkung einer Interferontherapie konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht getroffen werden, da nur 9/49 untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Serumentnahme eine Interferontherapie –entweder als adjuvante low-dose Therapie im Stadium II oder in Kombination mit Dacarbazin im Stadium IV- erhielten.

Da die vorliegenden Ergebnisse für ein verlängertes progressfreies und Gesamtüberleben von Melanompatienten sprechen, die keine anti-retinalen Serumantikörper aufweisen wären weitere prospektive Untersuchungen unter Einschluss eines größeren Patientenkollektivs zur Klärung der prognostischen Relevanz von anti-retinalen Antikörpern wünschenswert.

Sofern das Vorhandensein anti-retinaler Antikörper bei Melanompatienten als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden könnte, wäre die Bestimmung der Antikörper im Rahmen der onkologischen Nachsorge von Melanompatienten zu befürworten.

6. Anhang

6.1. Auswertungstabelle 1

	Alter	Sex	Typ	TD in mm	Clark Level	Stadium	Ak	Prog.	Status	Überlebenszeit In Tagen	Progressfreies Überleben [d]
1	43	1	.	3	.	4	1	0	1	90	90
2	64	1	1	.	.	4	1	0	1	28	28
3	53	0	2	4,75	4	4	1	1	1	332	240
4	48	1	3	4	3	4	1	0	1	832	832
5	78	0	2	0,92	3	4	0	0	1	387	387
6	63	0	1	5	3	4	1	1	1	410	44
7	65	1	1	5	4	4	1	1	1	622	13
8	69	1	1	6	4	4	1	1	1	568	265
9	33	1	1	2	3	4	1	1	0	2133	95
10	41	0	.	.	.	4	0	1	1	210	88
11	63	0	.	.	.	4	1	1	1	180	118
12	43	0	1	.	.	4	1	0	1	19	19
13	47	0	1	1,44	3	4	1	0	1	30	30
14	52	0	1	3	4	4	0	0	1	1	1
15	61	1	1	3,3	3	4	0	0	1	107	107
16	65	0	.	.	.	4	1	0	1	87	87
17	78	0	.	.	.	4	1	0	1	986	986
18	40	0	1	.	.	4	1	0	1	22	22
19	82	1	.	4,2	.	4	1	0	1	83	83
20	74	1	3	1,4	3	4	1	1	1	40	10
21	51	0	1	3	3	4	0	0	1	60	60
22	81	0	1	3,4	4	3	1	1	1	897	14
23	53	0	1	10	5	3	1	1	1	528	193
24	63	0	2	0,4	3	3	0	0	0	2015	2015
25	51	0	2	2,6	3	4	1	1	1	232	79
26	70	0	2	2	4	3	1	0	0	1771	1771
27	47	1	1	3,7	4	4	1	1	1	339	96
28	52	0	1	2,5	4	3	1	1	1	1446	991
29	41	1	2	1,1	3	4	1	0	1	1212	1212
30	60	1	3	5	5	3	1	1	0	1809	227
31	58	0	3	.	.	3	1	1	1	171	140
32	68	1	2	1,75	4	3	0	1	1	1232	1109
33	76	0	1	5	3	3	0	1	1	569	173
34	30	1	1	2,4	4	2	0	0	0	1666	1666
35	40	1	2	0,8	3	1	1	0	0	1697	1697
36	65	0	4	1,7	4	2	0	1	1	1454	1120
37	65	0	2	1,8	4	2	1	1	1	907	601
38	65	0	2	0,7	2	1	0	0	0	1453	1453
39	50	1	2	0,42	2	1	1	0	0	1746	1746
40	55	1	1	3	3	2	1	0	0	1631	1631
41	67	0	3	1,2	3	1	1	0	0	1692	1692
42	42	1	2	0,6	2	1	0	0	0	1714	1714
43	69	0	1	2,75	4	2	1	0	0	1748	1748
44	52	1	2	3	3	2	1	0	0	1552	1552
45	37	1	1	2,1	4	2	0	0	0	1727	1727
46	82	1	1	3,6	4	3	1	1	1	163	43
47	31	1	1	1,75	3	2	0	1	1	1045	344
48	24	1	2	0,4	2	1	0	0	0	1450	1450
49	72	1	2	0,72	3	1	0	0	0	1455	1455

Tab. 12: Individuelle Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Bei mehreren Serumentnahmen pro Patient wurde der klinisch repräsentative Antikörperstatus miteingeschlossen

Sex = Geschlecht (1 = weiblich, 0 = männlich)

Typ = Melanomtyp (1 = NMM, 2 = SSM, 3 = ALM, 4 = LMM)

Ak = Antikörper im Serum (0 = keine Antikörper, 1 = Antikörper vorhanden)

Prog. = progredient nach Serumentnahme (0 = nein, 1 = ja)

Status (0 = überlebt, 1 = verstorben)

Alter = Alter bei Serumentnahme

Stadium = Tumorstadium gemäß AJCC 2002 bei der Serumentnahme

6.2. Auswertungstabelle 2

	Alter	Sex	Typ	TD in mm	Clark Level	Stadium	Ak	prog.	Status	Überlebenszeit in Tagen	Progressfreies Überleben [d]
1	43	1	.	3	.	4	1	0	1	90	90
2	64	1	1	.	.	4	1	0	1	28	28
3	53	0	2	4,75	4	4	1	1	1	332	240
4	48	1	3	4	3	4	1	0	1	832	832
5	78	0	2	0,92	3	4	0	0	1	387	387
6	63	0	1	5	3	4	1	1	1	410	44
7	65	1	1	5	4	4	1	1	1	622	13
8	69	1	1	6	4	4	1	1	1	568	265
9	33	1	1	2	3	4	1	1	0	2133	95
10	41	0	.	.	.	4	0	1	1	210	88
11	63	0	.	.	.	4	1	1	1	180	118
12	43	0	1	.	.	4	1	0	1	19	19
13	47	0	1	1,44	3	4	1	0	1	30	30
14	52	0	1	3	4	4	0	0	1	1	1
15	61	1	1	3,3	3	4	0	0	1	107	107
16	65	0	.	.	.	4	1	0	1	87	87
17	78	0	.	.	.	4	1	0	1	986	986
18	40	0	1	.	.	4	1	0	1	22	22
19	82	1	.	4,2	.	4	1	0	1	83	83
20	74	1	3	1,4	3	4	1	1	1	40	10
21	51	0	1	3	3	4	1	0	1	123	123
22	81	0	1	3,4	4	3	1	1	1	897	14
23	53	0	1	10	5	3	1	1	1	528	193
24	63	0	2	0,4	3	3	0	0	0	2015	2015
25	51	0	2	2,6	3	4	1	1	1	232	79
26	70	0	2	2	4	3	1	0	0	1771	1771
27	47	1	1	3,7	4	4	1	1	1	339	96
28	52	0	1	2,5	4	3	1	1	1	1446	991
29	41	1	2	1,1	3	4	1	0	1	1212	1212
30	60	1	3	5	5	3	1	1	0	1809	227
31	58	0	3	.	.	3	1	1	1	171	140
32	68	1	2	1,75	4	3	1	1	1	1176	1053
33	76	0	1	5	3	3	1	0	1	379	379
34	30	1	1	2,4	4	2	0	0	0	1666	1666
35	40	1	2	0,8	3	1	1	0	0	1697	1697
36	65	0	4	1,7	4	2	0	1	1	1454	1120
37	65	0	2	1,8	4	2	1	1	1	907	601
38	65	0	2	0,7	2	1	0	0	0	1453	1453
39	50	1	2	0,42	2	1	1	0	0	1746	1746
40	55	1	1	3	3	2	1	0	0	1631	1631
41	67	0	3	1,2	3	1	1	0	0	1692	1692
42	42	1	2	0,6	2	1	0	0	0	1714	1714
43	69	0	1	2,75	4	2	1	0	0	1748	1748
44	52	1	2	3	3	2	1	0	0	1552	1552
45	37	1	1	2,1	4	2	0	0	0	1727	1727
46	82	1	1	3,6	4	3	1	1	1	163	43
47	31	1	1	1,75	3	2	0	1	1	1045	344
48	24	1	2	0,4	2	1	0	0	0	1450	1450
49	72	1	2	0,72	3	1	0	0	0	1455	1455

Tab. 13: Individuelle Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Bei mehreren Serumentnahmen pro Patient wurde das erste Datum mit positivem Antikörperstatus miteingeschlossen.

Sex = Geschlecht (1 = weiblich, 0 = männlich)

Typ = Melanomtyp (1 = NMM, 2 = SSM, 3 = ALM, 4 = LMM)

Ak = Antikörper im Serum (0 = keine Antikörper, 1 = Antikörper vorhanden)

Prog. = progredient nach Serumentnahme (0 = nein, 1 = ja)

Status (0 = überlebt, 1 = verstorben)

Alter = Alter bei Serumentnahme

Stadium = Tumorstadium gemäß AJCC 2002 bei Serumentnahme

6.3. Klinischer Verlauf

	Erstdiagnose	Melanomtyp	Verlauf	Verstorben
1	12/98	Schleimhaut-Melanom der Cervix	12/98 Multiple Leber- und Milzfiliae, solitäre Filia Fundus uteri, multiple Hautmetastasen, solitäre Knochenmetastase 04-06/99 Exzision multipler kutaner Metastasen, Progredienz der anderen Filiae, Hirnmetastase 10/99 Progressive disease	11/00
2	09/92	NMM	09/92 LK-Metastasen Hals re + Parotis re 02/96 Rezidiv in loco 11/96 Metastase Septum nasi 11/97 Satellitenfilia Gehörgang re 12/97 multiple pulmonale + 2 hepat. Filiae 12/99 LK-Filiae cervical re 01/00 cerebrale Filia frontal rechts	04/00
3	07/94	SSM	02/97 Satellitenmetastase OA li 08/97 Satellitenmetastase OA li 05/00 Hepatische Filiae, Zunahme der axillären Filiae, 2 mediastinale LK-Filiae 06/01 Remission der hepat. Filiae, große LK-Metastase axillär	09/01
4	08/96	ALM	08/97 Intransitfiliae 07/98 intramammäre Filiae 01/99 intramammäre Filiae 03/01 Lungenfiliae 03/02 Lungenfiliae 10/02 Filae Hilus 02/03 hepatische Filiae	07/03
5	08/96	SSM	04/98 LK-Metastasen Axilla re + infraclaviculär re 02/99 subkutane Filiae re + li OA, re Schulter, cervical 05/99 progressive disease	11/00
6	04/97	NMM	99 LK-Metastasen Axilla li, Milzmetastasen 01/00 intrapankreat.Herdbildung, multiple Hirnmetastasen	01/01
7	05/97	NMM	04/98 LK-Metastasen inguinal 09/99 cerebrale, hepatische + LK-Metastasen	12/99
8	08/97	NMM	09/97 Satellitenfiliae 05/98 Satelliten + Intransitfiliae; Lymphangiosis carcinomatosa 02/99 LK-Filiae inguinal li 04/99 progressive disease 08/99 weitere Fernmetastasen	12/99
9	05/96	NMM	07/97 Metastase Ovar 10/00 LK-Metastasen Axilla re 05/00 MAR	-

10	11/00	.	11/00 Weichteilinfiltration Axilla li 04/01 Weichteilmetastase 07/01 nuchale Metastase im Bereich proc.spinosus HWK12 08/01 Sektionsbefund: paraösophageale, paratracheale, mesenteriale, paraaortale und peripankreat. LK-Metastasen; multiple pulmonale Metastasen, Metastasen des äußeren Herzbeutelblatts; Leber-, Nieren und Pankreasfiliae; Knochenmetastasen der gesamten Wirbelsäule	08/01
11	01/95	Bindehaut	05/00 subcutane Metastasen cervical re, axillär li, Abdomen 10/00 Weichteilmetastase Schulter re, Lungen-, Nebennieren- und Hautmetastasen 07/01 subkutane Metastasen	09/01
12	06/97	NMM	06/97 cutane und inguinale LK-Filiae 08/98 progressive disease 10/98 cerebrale Metastasen	11/98
13	08/99	NMM	08/99 subcutane – und Satellitenfiliae 12/99 progressive disease; multiple intraabdominelle, ösophageale + thorakale Metastasen	04/00
14	03/99	NMM	03/99 LK-Metastasen axillär li, Lungenmetastasen bds. u Mediastinum, Lebermetastasen, Milzmetastasen, cerebrale Metastasen	06/99
15	02/98	NMM	05/99 multiple pulmonale Filiae 10/99 Progressive disease 08/00 cerebrale Filiae Hemisphäre bds., Frontallappen, hochparietal, Cerebellum; pulmonale Filiae progredient	12/00
16	01/84	.	08/99 Filiae: Hepar, Peritoneum, Colon transversum	01/00
17	08/98	.	00 Lebermetastasen	04/04
18	08/99	NMM	01/01 LK-Filiae Axilla re 04/01 pulmonale + hepat. Filiae 10/01 V.a. LK-Filiae Axilla re	11/01
19	03/01	.	04/01 Intrazerebrale RF (DD Meningeom) ossäre Metastasen 10. Rippe 10/01 Metastase Os sacrum Filiae intrazerebral, hepat., pulmonal + Pleuraerguß, Lymphangiosis carcinomatosa	01/02
20	05/98	ALM	04/98 amelanot. Metastase LK inguinal re 06/01 Metastase cerebral li frontal	07/01
21	09/98	NMM	05/99 LK inguinal li 08/00 pulmonale Filiae 12/00 cerebrale Filiae	07/01
22	06/00	NMM	05/01 LK axillär re 08/01 Axilläre Filiae 10/01 Lokalrezidiv OA re	01/04
23	03/00	NMM	04/00 LK-Filiae inguinal li 05/01 cerebrale Filiae 08/01 Rezidiv LK-Filiae 03/02 ausgedehnte mediast. + retroperitoneale LK-Metastasierung	04/02
24	06/97	SSM	08/98 LK-Filiae Axilla li 09/99 Rezidivfilia LK	-
25	03/00	SSM	01/00 LK-Metastasen regionär 08/01 cerebrale Metastasen	01/02
26	12/95	SSM	12/00 LK-Filiae	-

27	02/01	NMM	03/01 2 LK-Filiae axillär li + inguinal li 07/01 cerebrale, cerebelläre + pulmonale Filiae + intransit-Filiae perimamillär	03/02
28	07/00	NMM	08/00 LK-Metastasen axillär bds. 02/04 LK-Metastasen mediastinal, pulmonal, cerebral, hepatische, Knochenmetastasen Humerus bds., Femur li,	05/05
29	12/91	SSM	09/98 LK-Metastasen inguinal 05/00 Nebennierenfiliae li 01/01 Rezidivfiliae Nebenniere, subcutan Bauchwand 08/01 LK-Filiae Magenkurvatur, Leber- und Lungenmetastasen 03/02 maligner Ileus 10/02 BWK 2+12, axillär + claviculäre LK-Metastasen 02/03 neue pulmonale Metastasen 11/04 Hirnmetastase	12/04
30	04/99	ALM	05/99 Amputation D IV li 11/99 LK-Filiae ax. li + Intransitfiliae OA li 04/01 Rezidiv-Filiae 12/01 Rezidiv-Filiae 06/02 Rezidiv-Filiae 11/02 Rezidiv-Filiae 05/03 Rezidiv-Filiae 08/03 Rezidiv-Filiae 06/04 Rezidiv-Filiae 11/04 Rezidiv-Filiae 05/05 Rezidiv-Filiae 10/05 hiläre RF, axilläre Metastasen 04/06 Metastase cerebral li frontal	-
31	06/99	ALM	10/00 LK-Metastasen inguinal li 08/01 paraneoplastische tiefe Becken-, OS-, US-Thrombose li; Osteolysen HWS I-IV, Rippen und Schultergürtel	09/01
32	03/97	SSM	03/01 LK-Filiae Axilla re 05/04 Metastasenverdächtige Raumforderung der Nebenniere bds.	09/04
33	04/99	NMM	08/99 LK-Filia axillär re 10/01 LK-Filia axillär re 11/01 pulmonale Metastasen 09/02 LK-Filia axillär re 09/02 pulmonle, mediast., mesent., hepat. Filiae, v.a. cerebrale Filiae	11/02
34	06/99	NMM	10/99 Lokalrezidiv	-
35	05/99	SSM		-
36	08/00	LMM	09/04 pulmonale + hepat. Filiae 12/04 neue pulmonale Filiae 02/05 Progress der Lungenfiliae 06/05 Hirnfiliae und weiterer Progress Lungenfiliae 06/05 Filiae der BWS	08/05
37	07/99	NMM	04/03 LK-Filia Axilla li 08/03 pulmonale + LK-Filiae Axilla 11/03 Progress Lungenmetastasen, medistinale LK-Filiae	02/04
38	07/01	SSM		-
39	07/01	SSM		-
40	09/01	NMM		-
41	09/01	ALM		-
42	02/01	SSM		-

43	06/01	NMM		-
44	07/01	SSM	07/01 Sentinel befallen	-
45	08/01	NMM	10/03 Neuromyelitis optica	-
46	11/00	NMM	06/01 Satellitenfiliae 07/01 LK-Filiae inguinal 02/02 kutane, pulmonale, hepat. + cerebrale Filiae	06/02
47	06/01	NMM	10/02 Filia nuchal 10/03 Filia parasternal re 02/04 Retrobulbäre Filia re 03/04 multiple s.c. Haut- + LK-Metastasen perirenale, Pleura- + Orbitametastasen 06/04 progressive disease : Pleura, Haut, Leber, Milz, Niere, Ileum und Knochen	09/04
48	08/01	SSM		-
49	10/01	SSM		-

Tab. 14: Individueller klinischer Verlauf der Melanomerkrankung der einzelnen in die Studie eingeschlossenen Patienten

6.4. Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
Ak	Antikörper
ALM	akrolentiginöses Melanom
BWK	Brustwirbelkörper
CAR	Karzinom-assoziierte Retinopathie
ED	Erstdiagnose
ERG	Elektroretinogramm
FITC	Fluorescein-Isothiocyanat
HE	Hämatoxylin-Eosin
HWK	Halswirbelkörper
IF	Immunfluoreszenz
kD	Kilo Dalton
li	links
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo maligna Melanom
MAR	Melanom-assoziierte Retinopathie
nm	Nanometer
NMM	nodulär malignes Melanom
OA	Oberarm
OS	Oberschenkel
p	propability of error (Irrtumswahrscheinlichkeit)
re	rechts
RF	Raumforderung
SEREX	serological analysis of autologous tumor antigens by recombinant cDNA expression cloning
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
TD	Tumordicke
UA	Unterarm
US	Unterschenkel

7. Literaturverzeichnis

1. Andreasson S, Ponjavic V, Ehinger B (1993) Full-field elektroretinogram in a patient with cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Acta Ophthalmol Copenh* **71**: 487-490
2. Balch CM et al. (2001) Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* **19**: 3635-48
3. Balch CM et al. (2001) Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* **19**: 3622-34
4. Berson EL, Lessell S (1988) Paraneoplastic blindness with malignant melanoma. *Am J Ophthalmology* **106**: 307-311
5. Boeck K, Hofmann S, Klopfer M, Ian I, Schmidt T, Engst R, Thirkill CE, Ring J (1997) Melanoma-associated paraneoplastic retinopathy: case report and review of literature. *Br J Dermatology* **137**: 457-460
6. Chan C, O'Day J (2001) Melanoma-associated retinopathy: does autoimmunity prolong survival? *Clin Exp Ophthalmology* **29**: 235-238
7. Flynn M, Fishmann G, Adamus G (2000) Antiretinal Müller cell antibodies in patients with melanoma associated and autoimmune retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **41**: 567
8. Gass JDM (1984) Acute Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome occurring in patients with metastatic cutaneous melanoma. *Uveitis Update*, 1984
9. Gittinger JW, Smith TW (1999) Cutaneous melanoma-associated retinopathy: histopathologic observations. *Am J Ophthalmology* **127**: 612-614

-
10. Gogas H et al. (2006) Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* **354**: 709-718
 11. Green FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M (eds) (2002) *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th Edition, Springer Verlag, New York
 12. Hartmann TB, Bazhin AV, Schadendorf D, Eichmüller SB (2005) SEREX identification of new tumor antigens linked to melanoma-associated retinopathy. *Int J Cancer* **114**: 88-93
 13. Haus AH, Palmowski AM, Pföhler C, Reinhold U, Gantenbein C, Thirkill CE, Allgayer R, Tilgen W, Ruprecht KW (2002) Melanoma-associated retinopathy: screening for melanoma-associated retinopathy in patients with cutaneous malignant melanoma. *Neuro Ophthalmol* **27**: 121-137
 14. Jacobzone C, Cochard-Marianowski C, Kupfer I, Bettembourg S, Dordain Y, Misery L, Cochener B, Sassolas B (2004) Corticosteroid treatment for melanoma-associated retinopathy. *Arch Dermatol* **140**: 1258-1261
 15. Janaky M, Palfy A, Kolosvari L, Benedek G (2002) Unilateral manifestation of melanoma-associated retinopathy. *Arch Ophthalmology* **120(6)**: 866-867
 16. Keltner JL, Thirkill CE (1999) The 22 kD antigen in optic nerve and retinal diseases. *J Neuroophthalmol* **19**: 71-83
 17. Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT (2001) Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *J Neuro Ophthalmology* **21(3)**: 173-187
 18. Kim RY, Retsas S, Fitzke FW, Arden GB, Bird AC (1994) Cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Ophthalmology* **101**: 1837-1843

-
19. Klopfer M, Schmidt T, Leipert KP, Ugi I, Boeck K, Hofmann S (1997) Melanoma-associated retinopathy with night blindness. Case report. *Ophthalmologie* **94**: 563-567
20. Ladewig G, Reinhold U, Thirkill CE, Kerber A, Tilgen W, Pföhler C (2005) Incidence of antiretinal antibodies in melanoma: screening of 77 serum samples from 51 patients with american joint committee on cancer stage I-IV. *Br J Dermatology* **152**: 931-938
21. Lei B, Bush RA, Milam AH, Sieving PA (2000) Human melanoma-associated retinopathy (MAR) antibodies alter the retinal ON-response of the monkey ERG in vivo. *Invest Ophthalmology* **41**: 262-266
22. Ling CPW, Pavesio C (2003) Paraneoplastic syndromes associated with visual loss. *Current opinion in Ophthalmology* **14**: 426-432
23. Milam AH, Saari JC, Jacobson SG, Lubinski WP, Feun LG, Alexander KR (1993) Autoantibodies against retinal bipolar cells in cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Invest Ophthalmology Vis Sci* **34**: 91-100
24. Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM, Milton G, Albert DM, Lerner AB (1983) Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* **9**: 689-96
25. Pföhler C, Haus A, Palmowski A, Ugurel S, Ruprecht KW, Thirkill CE, Tilgen W, Reinhold U (2003) Melanoma-associated retinopathy: high frequency of subclinical findings in patients with melanoma. *Br J Dermatology* **149**: 74-78
26. Pföhler C, Preuss KD, Tilgen W, Stark A, Regitz E, Fadle N, Pfreundschuh M (2006) Mitofilin and titin as target antigens in melanoma-associated retinopathy. *Int J Cancer* **120**: 788-795

-
27. Pföhler C, Tschöpp S, König J, Rass K, Tilgen W (2006) Frequency of colour vision deficiencies in melanoma patients: results of a prospective comparative screening study with the Farnsworth panel D 15 test including 300 melanoma patients and 100 healthy controls. *Melanoma Research* **16**: 413-421
28. Potter MJ, Thirkill CE, Dam OM, Lee AS, Milam AH (1999) Clinical and Immunocytochemical findings in a case of melanoma-associated retinopathy. *Ophthalmology* **106**: 2121-2125
29. Potter MJ, Adamus G, Szabo SM, Lee R, Mohaseb K, Behn D (2002) Autoantibodies to transducin in a patient with melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmology* **134**: 128-130
30. Ripps H (1984) Functional abnormalities in vincristine-induced night-blindness. *Invest Ophthalmology Vis Sci* **25**: 787-794
31. Satzger I, Meier A (2007) Autoimmunity as a prognostic factor in melanoma patients treated with adjuvant low-dose interferon alpha. *Int J Cancer* **121**:2562-2566
32. Weinstein JM, Kelman SE, Bresnik GH, Kornguth SE (1994) Paraneoplastic retinopathy associated with antiretinal bipolar cell antibodies in cutaneous malignant melanoma. *Ophthalmology* **101**: 1236-1243
-

Publikation:

33. Pföhler C, Schmaltz R, Tilgen W (2007) Retrospektive Untersuchung von Melanompatienten bezüglich des progressfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Vorhandensein antiretinaler Antikörper. *JDDG* **9**: 848

8. Dank

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Tilgen danke ich für die Überlassung des Themas.

Meiner Betreuerin Frau Dr. Claudia Pföhler danke ich für ihre stetige Präsenz und Unterstützung in allen Phasen der Arbeit, sowie für ihre vielen Anregungen, die mir das Schreiben der Arbeit sehr erleichtert haben.

Frau Alexandra Stark und allen nicht namentlich erwähnten Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie danke ich für die Unterstützung bei der Durchsicht der Akten, für viele angenehme Stunden und viele aufmunternde Worte.

Herrn PD Dr. Stefan Gräber danke ich für die Einführung in das SPSS-Programm und die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern Hans Willi und Ingrid Schmaltz und meiner Oma Mathilde Fiala danke ich für ihre großartige Unterstützung in jeder Hinsicht während meines gesamten Studiums.

Meinem Opa Rudi Fiala, der leider das Ende meines Studiums nicht mehr miterleben durfte, möchte ich diese Arbeit widmen, denn er wäre unendlich stolz gewesen.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Freund Heiko Körner für all seine Liebe, Kraft und Unterstützung nicht nur beim Schreiben dieser Arbeit, sondern während des gesamten Studiums und in allen Lebenslagen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Rebecca Schmaltz
Geburtstag: 28.10.1981
Geburtsort: Saarlouis

Mutter: Ingrid Schmaltz, geb. Fiala
Vater: Johann Wilhelm Schmaltz

Schulbildung

1988 – 1992 Grundschule „Im Vogelsang“ Saarlouis

1992 – 2001 Max-Planck-Gymnasium Saarlouis mit Abschluss der allgemeinen Hochschulreife

Studium

2001 - 2007 Studium der Humanmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg

09/2003 Ärztliche Vorprüfung (alte AO)

11/2007 2. ärztliche Prüfung (neue AO)

Praktisches Jahr, Universitätsklinikum Homburg

08/06 – 12/06 Dermatologie

12/06 – 03/07 Innere Medizin

03/07 – 07/07 Chirurgie

Beruflicher Werdegang

Seit 01/08 Assistenzärztin in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Homburg