

Zusatzmaterial Online

Ein Video zur transretinalen Tumorbiopsie steht online zur Verfügung. Sie finden das Supplemental unter dx.doi.org/10.1007/s00347-013-2905-z.

E. Biewald¹ · K.A. Metz² · N. Bornfeld¹

¹ Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Essen

² Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Essen

Stellenwert der transretinalen Tumorbiopsie als diagnostisches und prädiktives Instrument

Indikationen

Biopsie und histopathologische Aufarbeitung gehören zum Standardverfahren in der Diagnose und Therapie nahezu aller malignen Tumoren und stellen bei extraokularen malignen Tumoren die Basis für weitere diagnostische und therapeutische Verfahren dar. Obwohl größere Serien über intraokulare Biopsien schon in den 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts publiziert wurden [7], war ein solches Vorgehen bei intraokularen Tumoren nicht üblich, da man in der Mehrzahl der Fälle davon ausging, eine ausreichend sichere klinische Diagnose stellen zu können. Des Weiteren fürchtete man bei intraokularen Biopsien eine mögliche Tumorzellaussaat und vitreoretinale Komplikationen [12]. In der Augenheilkunde wurden Diagnosen oftmals lediglich anhand des klinischen Erscheinungsbildes und begleitender, nichtinvasiver Untersuchungen wie Ultraschallsonographie, Fluoreszenzangiographie, CT- bzw. MRT-Untersuchungen oder serologischer Befunde gestellt. Größere Serien haben allerdings gezeigt, dass die klinische Diagnose eines malignen Melanoms der Uvea längst nicht so sicher ist, wie bislang angenommen, und dass das Risiko einer Fehldiagnose nicht gering ist [5, 9, 11].

Die Weiterentwicklung der vitreoretinalen Chirurgie mit der Möglichkeit der trokargeführten Kleinschnitttechnik hat die technischen Möglichkeiten, die Dignität eines Tumors vor Beginn der Therapie über eine transretinale Biopsie abzuklären und eine adäquate Therapie einzuleiten, erheblich verbessert. Insbesondere bei initial unklaren Aderhauttumoren mit bislang fehlender oder unbekannter sys-

temischer Erkrankung kann die transretinale Biopsie mit histopathologischer Aufarbeitung für die Betroffenen unter Umständen lebenswichtig sein.

Ein weiterer wesentlicher Fortschritt wurde in den letzten Jahren in der molekulargenetischen Abklärung des Risikoprofils für die Metastasierung bei malignen Melanomen der Uvea erzielt, sodass heute durch Untersuchung des Karyotyps und des Genexpressionsprofils von Melanomzellen eine Metastasierung auch bei asymptomatischen Patienten mit hoher Spezifität vorausgesagt werden kann [13, 14].

Abhängig von der Fragestellung und der Verdachtsdiagnose kommen unterschiedliche operative Verfahren zum Einsatz. So genügt beispielsweise für die Karyotypisierung eines Aderhautmelanoms, bei der wenig Zellmaterial gefordert wird, oftmals die Feinnadelaspirationszytologie. Bei unklaren Aderhauttumoren ist es hingegen sinnvoll, ein größeres Biopsat mit erhaltener Gewebestruktur zu erhalten, um eine histopathologische Aufarbeitung zu ermöglichen. Eine Sonderform stellt das intraokulare Lymphom dar, da hier die malignen Zellen typischerweise zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der Bruch-Membran lokalisiert sind, sodass erst eine chorioretinale Biopsie informativ sein kann.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Biopsieverfahren und ihre Einsatzgebiete näher erläutert. Intraokulare Biopsien dürfen bei Kindern nicht oder nur nach strengster Indikationsstellung durchgeführt werden [5], da hier im Unterschied zu Erwachsenen das Risiko einer extraokularen bzw. orbitalen Tumorzellaussaat bei Tumoren wie dem Re-

tinoblastom besteht, was fatale Folgen haben kann.

Biopsietechniken

Feinnadelaspirationsbiopsie

Die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) war die erste Methode, die in größerem Ausmaß zur Biopsie intraokularer Tumoren angewandt wurde [2], wobei ein transskleraler und ein transvitrealer bzw. transretinaler Zugang unterschieden werden muss. Für den transvitrealen Ansatz wird eine gebogene 27-Gauge (G)-Nadel verwendet. Die Biopsie kann unter indirekter Ophthalmoskopie oder unter dem Operationsmikroskop in Kombination mit einer Kontaktlinse durchgeführt werden [13]. Generell ist es bei der FNAB angeraten, das gewonnene Biopsat direkt von einem Pathologen begutachten zu lassen, um sicherzustellen, dass ausreichend Material zur Analyse gewonnen wurde. Eine direkte Korrelation zwischen Tumordicke und aussagekräftigem Biopsat ist bekannt, sodass von der Durchführung einer FNAB bei einer maximalen Tumordicke von weniger als 3 mm abgeraten wird [5]. Als häufigste Komplikationen der FNAB werden intraokulare Blutungen und rhegmatogene Netzhautablösungen genannt. Tumorzellverschleppung oder das Auftreten einer Endophthalmitis sind in der Literatur nicht beschrieben. Da für die Genotypisierung maligner Melanome der Uvea nur wenige Zellen benötigt werden, ist eine solche Untersuchung möglich, wohingegen die histopathologische Diagnose erschwert ist, da die Gewebearchitektur der verdächtigen Läsion nicht erhalten und eine

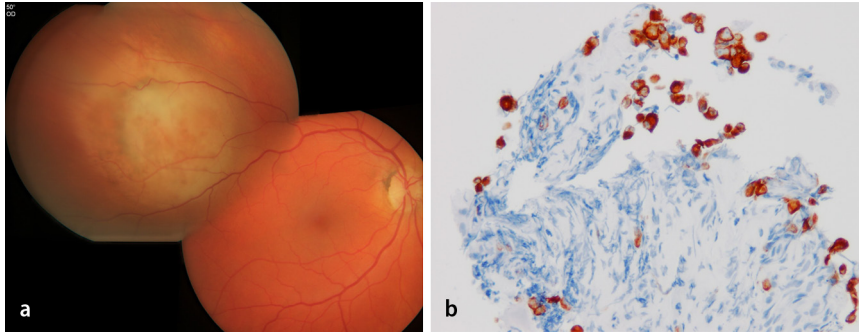


Abb. 1 ▲ **a** Amelanotischer Aderhauttumor ohne eindeutige klinische Zuordnung; 32-jährige Patientin nach ergebnisloser Primärtumorsuche. **b** Pinzettenbiopsie mit deutlich erhaltener Gewebestruktur; Cytokeratin-Färbung mit Nachweis eines Adenokarzinoms; Nachweis des Primärtumors nach 2-maliger Bronchoskopie

eher zytologische Differenzierung notwendig ist.

Vitrektomie und transretinale Tumorbiopsie

Die transretinale Biopsie im Rahmen einer Pars-plana-Vitrektomie unter Verwendung des Vitrektoms stellt eine weitere Möglichkeit der transretinalen Biopsien dar. Vor Einführung der Kleinschnitttechnik (25 G bzw. 23 G) wurde dazu ein 20-G-Vitrektom benutzt [3]. Prinzipiell besteht dabei die Gefahr, dass es zu einer Tumorzellverschleppung im Bereich der Sklerotomie kommt, wobei dies in größeren Serien nicht beobachtet wurde [3]. Die jetzt verfügbaren trokargeführten Systeme schließen eine solche Komplikation aus. Hierbei wird das Vitrektom in die höchste Erhabenheit des Tumors eingebracht und über drehende Bewegungen des Vitrektoms Material gewonnen und abgesaugt. Eine vollständige Vitrektomie wird dabei zunächst nicht durchgeführt [11]. Vorteile der beschriebenen Methode sind größere Materialmengen, welche die histopathologische Diagnosestellung erleichtern.

Die Materialgewinnung bei der transretinalen Biopsie kann auch mittels einer speziellen Biopsiepinzette durchgeführt werden. Die Besonderheit der Pinzette (23 G, 0,6 mm, DORC) besteht in dem Design der Innenfläche der beweglichen Spitze, die eine präzise, kontrollierte und minimal-invasive Entnahme ermöglicht. Hierbei wird nach Komplettierung der Vitrektomie eine kleine Retinotomie im Bereich der höchsten Tumorerhabenheit ge-

setzt und anschließend eine Biopsie unter kontrollierten Bedingungen entnommen (s. Zusatzmaterial online: Biopsie). Es folgen die Laserkoagulation der Biopsiestelle und ein Flüssigkeits-Luft-Austausch. Der große Vorteil der Biopsiepinzette besteht in der Gewinnung eines relativ großen Biopsats mit weitgehend erhaltener Gewebestruktur, sodass diese Methode insbesondere bei unklaren uvealen Tumoren zum Einsatz kommen sollte. Ebenso können bereits Tumoren mit einer maximalen Größe von 1,1 mm erfolgreich biopsiert werden [1]. Komplikationen der beschriebenen Methode sind intraokulare Blutungen, rhegmatogene Netzhautablösungen, sekundäre Kataraktentwicklung und in seltenen Fällen chorioidale Neovaskularisationen im Bereich der Biopsiestelle. Eine Tumorzellaussaat wurde bislang nicht beschrieben.

Chorioretinale Biopsie

Eine Indikation zur chorioretinalen Biopsie besteht nur selten, wenn differenzialdiagnostisch ein intraokulares Lymphom gegen einen visusbedrohenden intraokularen Entzündungsprozess abgeklärt werden muss. Im Rahmen einer 3-Port-Pars-plana-Vitrektomie wird dabei eine chorioretinale Exzision ähnlich der Gewinnung eines Aderhautpatches für die chirurgische Therapie der altersbedingten Makuladegeneration durchgeführt. Es handelt sich um ein relativ aufwendiges und komplikationsträchtiges Verfahren, das außerhalb der Diagnose intraokularer Lymphome nicht eingesetzt wird [6]. In der Regel ist ein derartig invasives Verfahren nicht

nötig, sodass eine der anderen beschriebenen Techniken ausreicht.

Stellenwert der transretinalen Tumorbiopsie

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit der intraokularen Biopsie zeigt sich, dass die lediglich auf klinischen nicht-invasiven Untersuchungsmethoden gewonnenen Diagnosen oftmals weitaus weniger korrekt sind als ursprünglich angenommen. So konnten Eide et al. [5] in einer Fallserie von 80 Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines Aderhautmelanoms zeigen, dass eine vor der geplanten Therapie durchgeführte FNAB den Therapieplan bei 47,5% der betroffenen Patienten änderte und bei 25 Patienten eine Enukleation verhinderte. Ebenso berichteten Jensen et al. [8] in einer Serie von 92 Patienten, die bei der Verdachtsdiagnose eines uvealen Melanoms vor der eigentlichen Therapie biopsiert wurden, bei 6,5% von einer gutartigen Läsion und bei weiteren 6,5% von einem falsch negativen Ergebnis. Auch jegliches Fehlen von den anerkannten Malignitätskriterien bei pigmentierten Aderhauttumoren schließt das Vorliegen eines malignen Prozesses nicht aus. Ähnliche Ergebnisse konnten wir in einer Analyse der ersten 100 transretinalen Biopsien zeigen [1]. Initial wurde ein Teil der klinischen Befunde als unklar bzw. nicht eindeutig für ein malignes Melanom eingestuft. Es zeigte sich, dass lediglich bei 56% der Patienten dieser Gruppe ein Aderhautmelanom vorlag. Stattdessen ergaben sich bei zunächst unklaren klinischen Befunden oftmals weitreichende therapeutische Konsequenzen, die sonst übersehen worden wären, wie bei einer 32-jährigen Patientin mit unklarem Tumorbefund, bei dem es sich um die Metastase eines bislang nicht diagnostizierten Bronchialkarzinoms handelte (■ **Abb. 1**).

Die letzten Jahre haben entscheidende Fortschritte in der molekulargenetischen Differenzierung und Risikoabschätzung maligner Melanome der Uvea erbracht. Im Jahr 1996 konnte in einem Kollektiv von 54 enukleierten Patienten in 50% der Tumoren eine Monosomie 3 festgestellt werden, was in 96% der von einer Monosomie 3 betroffenen Patienten mit einer Metastasierung des Primärtumors korre-

lierte [10]. Diese Befunde konnten in zahlreichen weiteren Arbeiten bestätigt werden, sodass heute kein Zweifel daran besteht, dass Karyotyp des Primärtumors und Metastasierung beim malignen Melanom der Uvea hochsignifikant korreliert sind. Weitere Differenzierungen sind durch die Untersuchungen des sog. Genexpressionsprofils möglich, sodass heute mit der molekulargenetischen Aufarbeitung des Primärtumors eine hochspezifische Abklärung des individuellen Metastasenrisikos möglich ist. Den Betroffenen kann somit die Testung des persönlichen Risikoprofils durch eine Biopsie vor Beginn der eigentlichen Therapie angeboten werden [4].

Die transretinale Biopsie mit der nachfolgenden molekulargenetischen Klassifikation bietet darüber hinaus die Chance, Hochrisikotumoren in einem sehr frühen Stadium zu detektieren, was mit klinischen Untersuchungsmethoden allein nicht möglich ist. Dies könnte ein Ansatz sein, durch eine frühzeitige Therapie die bisher noch nicht verbesserte tumorbezogene Mortalität maligner Melanome, die trotz aller Fortschritte in der bulbuserhaltenden Therapie völlig unverändert ist, zu verbessern [4].

Fazit für die Praxis

- Die transretinale Biopsie intraokularer Tumoren stellt ein effektives und sicheres Verfahren zur histopathologischen, zytologischen und genetischen Aufarbeitung von unklaren Tumorbefunden dar.
- Die Morbidität des Verfahrens ist im Vergleich zur Morbidität der entsprechenden Therapie als gering einzustufen.
- Insbesondere können falsch positive und falsch negative Befunde weitgehend ausgeschlossen und eine adäquate Therapie eingeleitet werden.
- Intraokulare Lymphome müssen immer durch eine intraokulare Biopsie abgeklärt werden, um eine adäquate Therapie zu ermöglichen.
- Die transretinale Biopsie bietet zudem die Chance, die Diagnose noch nicht bekannter extraokularer Primärtumoren im Fall einer intraokularen Metastase zu ermöglichen.

- Hinzu kommt, dass betroffene Patienten zunehmend eine Diagnosesicherung und die molekulargenetische Abklärung der Prognose wünschen, falls dies möglich ist.

Korrespondenzadresse



Dr. E. Biewald
Zentrum für Augenheilkunde,
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45122 Essen
eva.biewald@web.de

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Biewald, K.A. Metz und N. Bornfeld geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Akgul H, Otterbach F, Bornfeld N et al (2011) Intraocular biopsy using special forceps: a new instrument and refined surgical technique. *Br J Ophthalmol* 95:79–82
2. Augsburger JJ, Shields JA (1983) Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 36:169–172
3. Bechrakis NE, Foerster MH, Bornfeld N (2002) Biopsy in indeterminate intraocular tumors. *Ophthalmology* 109:235–242
4. Damato B, Coupland SE (2009) Translating uveal melanoma cytogenetics into clinical care. *Arch Ophthalmol* 127:423–429
5. Eide N, Walaas L (2009) Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review. *Acta Ophthalmol* 87:588–601
6. Gonzales JA, Chan CC (2007) Biopsy techniques and yields in diagnosing primary intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol* 27:241–250
7. Jensen OA, Andersen SR (1959) Late complications of biopsy in intraocular tumors. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 37:568–575
8. Jensen OA, Prause JU, Scherfig E (1997) Transvitreal retino-choroidal biopsy of suspected malignant lesions of the choroid. Follow-up of cases over 7 years. *Acta Ophthalmol Scand* 75:409–411
9. Mccannel TA (2013) Fine-needle aspiration biopsy in the management of choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 24:262–266
10. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H et al (1996) Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 347:1222–1225
11. Sen J, Groenewald C, Hiscott PS et al (2006) Transretinal choroidal tumor biopsy with a 25-gauge vitrector. *Ophthalmology* 113:1028–1031
12. Seregard S (2009) To biopsy or not to biopsy? *Acta Ophthalmol* 87:586–587
13. Shields CL, Ganguly A, Materin MA et al (2007) Chromosome 3 analysis of uveal melanoma using fine-needle aspiration biopsy at the time of plaque radiotherapy in 140 consecutive cases: the Deborah Iverson, MD, Lectureship. *Arch Ophthalmol* 125:1017–1024
14. Thomas S, Putter C, Weber S et al (2012) Prognostic significance of chromosome 3 alterations determined by microsatellite analysis in uveal melanoma: a long-term follow-up study. *Br J Cancer* 106:1171–1176

Ophthalmologie 2013 · 110:882–884
DOI 10.1007/s00347-013-2905-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

E. Biewald · K.A. Metz · N. Bornfeld Stellenwert der transretinalen Tumorbiopsie als diagnostisches und prädiktives Instrument

Zusammenfassung

Die transretinale Tumorbiopsie gewinnt einen zunehmend höheren Stellenwert in der Diagnostik intraokularer Raumforderungen. Moderne Techniken der transretinalen Biopsie können die histopathologische Diagnose vor Beginn der Therapie sichern. Zusätzlich können durch die molekulargenetische Analyse maligner Melanome der Uvea Hochrisikotumoren mit hohem Metastasierungsrisiko identifiziert werden. Die unterschiedlichen Biopsietechniken, Indikationen und Anwendungsgebiete werden deshalb im Folgenden dargestellt.

Schlüsselwörter

Genetische Aufarbeitung · Monosomie 3 · Aderhautmelanom · Intraokulare Raumforderungen · Histopathologische Diagnose

Value of transretinal tumor biopsy as diagnostic and predictive instrument

Abstract

Transretinal biopsy of intraocular tumors plays a decisive role as a diagnostic tool in ocular oncology. A biopsy is indicated to confirm a clinical diagnosis before treatment and allows identification of high risk melanomas of the uvea with a high potential of metastasis by molecular genetic evaluation of the specimen. This review will focus on the various biopsy techniques and indications for this method.

Keywords

Histopathological diagnosis · Genetic evaluation · Monosomy 3 · Intraocular lesion · Uveal melanoma