

**Die prognostische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie bei
Patienten mit malignem Melanom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Vorgelegt von: Christiane Pleiß
aus: Dresden

Erscheinungsjahr: 2007

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. Hans Bender, Klinik für Nuklearmedizin der Rheinischen
Friedrich- Wilhelms-Universität Bonn

2. Gutachter: Prof. Dr. Ralf Bauer, Klinik für Dermatologie der Rheinischen Friedrich-
Wilhelms-Universität Bonn

Tag der Mündlichen Prüfung: 2007

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Aus der Klinik für Nuklearmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms- Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. Hans J. Biersack

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
2. Material, Methoden und Patienten	10
2.1. Datenerfassung	10
2.2. Durchführung und Auswertung der Positronen-Emissions-Tomographie	11
2.2.1. Eingesetztes Gerät und Radiopharmakon	11
2.2.2. Transmissionsmessung	11
2.2.3. Emissionsmessung	12
2.2.4. Patientenvorbereitung	12
2.2.5. Injektionsvorgang und Injektionsdosis	12
2.2.6. Rekonstruktion der Daten	12
2.2.7. Datenanalyse und Auswertung der Schichtbilder	13
2.3. Datenauswertung und Tabellenerstellung	14
2.3.1. Auswertung und Klassifizierung der PET-Befunde	14
2.3.2. Auswertung der Befundkarteien der Patienten	16
2.3.3. Tabellenerstellung	17
2.4. Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	18
3.1. Patienten	18
3.1.1. Häufigkeitsverteilung der Melanomtypen	21
3.2. Allgemeine Analyse der Überlebenszeit	22
3.2.1. Gesamtüberlebenszeitkurve aller an einem malignen Melanom Erkrankten Patienten nach Kaplan-Meier	22
3.2.2. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht	23
3.2.3. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter	24
3.2.4. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Primärdiagnose	26
3.2.5. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Clark-Level	27
3.3. Analysen der Überlebenszeiten abhängig von der PET-Befundung	28
3.3.1. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom PET-Befund	29

3.3.2.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Staging-indikation: Primärstaging versus Rezidivstaging	31
3.4.	TNM-Klassifikation des Primärtumors	32
3.4.1.	Einteilung des pT-Stadiums	33
3.4.1.1.	Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien des Primärtumors	33
3.4.1.2.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit Vom pT-Stadium	34
3.4.2.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der NM - Klassifikation	35
3.4.3.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom N-Stadium	37
3.4.3.1.	Häufigkeitsverteilung der N-Stadien des Primärtumors	38
3.4.3.2.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom N-Stadium, wenn $M = 0$	39
3.4.3.3.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom N-Stadium, wenn $M = 1$	40
3.4.4.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom M-Stadium	41
3.4.4.1.	Häufigkeitsverteilung der M-Stadien des Primärtumors	41
3.4.4.2.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom M-Stadium, wenn $N = 0$	42
3.4.4.3.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom M-Stadium, wenn $N = 1$	43
3.5.	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom PET- bzw. CT-Befund	43
4.	Allgemeine Diskusssion	46
4.1	Malignes Melanom	46
4.1.1.	Inzidenz, Ätiologie und Epidemiologie	46
4.1.2.	Klinik und Histologie	47
4.1.3.	Stadieneinteilung	48
4.1.4.	Diagnose	49
4.1.5.	Therapie	50
4.1.6.	Nachsorge	53
4.1.7.	Prognose	53

4.2.	Positronenemissionstomographie (PET)	54
4.2.1.	Allgemeines zur PET	54
4.2.2.	Physikalische und biochemische Grundlagen der PET	55
4.2.2.1.	Physikalische Grundlagen	55
4.2.2.2.	Biochemische Grundlagen	56
4.2.2.3.	Dosimetrie	57
4.3.	FDG-Metabolismus und Tumorstoffwechsel	57
4.4.	Anwendung der PET in der Onkologie	59
4.5.	Klinische Erfahrung der PET an ausgewählten Tumoren	61
4.6.	Weitere konventionelle Diagnoseverfahren	62
4.6.1.	Sonographie (Ultraschall)	62
4.6.2.	Computertomographie (CT)	63
4.6.3.	Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)	64
5.	Spezielle Diskussion	66
5.1.	Allgemeine Untersuchungsergebnisse	66
5.2.	Prognostische Bedeutung des PET-Befundes hinsichtlich der Überlebenschancen	68
5.3.	Prognostische Bedeutung der TNM-Klassifikation hinsichtlich der Überlebenschancen	69
5.4.	Prognostische Wertigkeit PET versus CT	70
6.	Zusammenfassung	71
7.	Ausblick	73
8.	Anhang	74
9.	Literaturverzeichnis	78
10.	Lebenslauf	86

Einleitung

Die jährliche Anzahl der Erkrankungen an Hautkrebs nimmt in Deutschland seit Jahren stark zu. Seit den 70er Jahren haben sich die Erkrankungsraten annähernd vervierfacht. Diese Entwicklung ist umso mehr alarmierend, da sich das Hauptrisiko, an dieser Krebsart zu erkranken, oft vermeiden ließe: Schmerzhaftes Sonnenbrände besonders vor dem 20. Lebensjahr, gehören zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Hautkrebs (Kennedy et al., 2003)

Das maligne Melanom ist eine bösartigen Neubildung der Haut. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 6.300 Menschen an einem malignen Melanom der Haut, darunter ca. 3.400 Frauen und ca. 2.900 Männer. Damit macht das maligne Melanom in Deutschland knapp 2 % aller bösartigen Neubildungen aus und verursacht etwa 1 % aller Krebstodesfälle.²

Das maligne Melanom geht vom melanozytären Zellsystem aus und ist ganz überwiegend an der Haut manifestiert. Das Melanom ist zumeist stark pigmentiert. Im Verhältnis zur Tumormasse besteht eine frühe Tendenz zur Metastasierung. Das maligne Melanom ist etwa für 90 % der Mortalität an Hautkrebs verantwortlich.³

Deshalb ist eine frühzeitige und genaue Diagnose dieser Krebserkrankung von großem Vorteil. Neben der Anamnese und der Inspektion haben als etablierte, konventionelle Diagnoseverfahren die bildgebenden Verfahren, wie z. B. die Sonographie, das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanz- bzw. Kernspintomographie (MRT) und die Knochen- bzw. Immunszintigraphie in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Eine sehr viel versprechende, relativ neue, nicht invasive Untersuchungsmethode ist die **Positronen-Emissions-Tomographie**, kurz PET genannt.

Bei der Erstdiagnose eines malignen Melanoms spielen alle bildgebenden Verfahren zunächst keine Rolle. Der Primärtumor wird in der Regel bei der Inspektion durch einen erfahrenen Kliniker gestellt und nach Exzision histologisch verifiziert. Erst beim Staging von Metastasen gewinnt PET bei der Melanomdiagnostik eine entscheidende Bedeutung.⁴

PET ermöglicht nur eine relative Aussage über die Größe und die Ausdehnung eines Tumors. Der große Vorteil gegenüber den anderen Untersuchungsmethoden wie CT, MRT und Sonographie ist jedoch die Darstellung der funktionellen Eigenschaften der einzelnen Gewebe, das heißt man kann anhand einer in-vivo Koinzidenzmessung z. B. die Proteinsynthese und die Glucoseutilisation eines Tumors verfolgen. Änderungen in diesem Zellstoffwechsel im Vergleich zur gesunden Zelle lassen Metastasen früher erkennen, bevor morphologische Veränderungen

sichtbar werden.⁵ Dadurch, dass mit PET auch die Funktion von Zellen untersucht wird, lässt sich in vielen Fällen eine präzise Aussage über Malignität bzw. Benignität ermöglichen.

In mehreren Studien ist bereits über die Nützlichkeit von PET und seine hohe Spezifität, Sensitivität und Genauigkeit bei der Diagnostik von malignen Melanomen berichtet worden. (Rinne D. et al., 1998; Holder D. et al., 1998; Tyler D.S. et al., 2000).^{6,7,8}

Zusätzlich zur Diagnostik konnte aber auch eine große prognostische Bedeutung von PET bei unterschiedlichen Tumorarten nachgewiesen werden, wie z. B. dem Pankreaskarzinom (Zimny et al., 2000)⁹, dem Pleura-Mesotheliom (Benard et al., 1999)¹⁰, und dem Lungenkrebs (Ahuja V. et al., 1998).¹¹

Ziel dieser Doktorarbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Stagingergebnis mittels einer der PET-Untersuchung und der Prognose bei malignen Melanomen zu untersuchen.

2. Material, Methoden und Patienten

2.1 Datenerfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 96 Patienten mit der Diagnose eines malignen Melanoms ausgewertet. Bei diesen Patienten wurde mindestens eine PET-Untersuchung in den Jahren 1994 - 1997 durchgeführt, wobei sich der Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors von 1982 - 1996 erstreckte.

Die benötigten Daten für die Untersuchung wurden in der Dermatologischen Abteilung der Universität Bonn recherchiert. Dabei wurde der Zeitraum ab der Erstdiagnose des Tumors bis zum Sterbedatum bzw. Stichtag (11.08.2003) dokumentiert.

Zusätzlich zu den formellen Patientendaten wie Name, Geburtsdatum und Geschlecht, wurde das Datum der Erstdiagnose, die vertikale Tumordicke nach Breslow bzw. das Invasionslevel nach Clark, das initiale Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation bei Metastasierung und die Anzahl und der Zeitpunkt der PET-Untersuchung erfasst und tabellarisch festgehalten. Ebenfalls wurde der Krankheitsverlauf ab Beginn der Erstdiagnose verfolgt und zur Auswertung herangezogen.

Alle Patienten wurden in der Dermatologischen Abteilung der Universität Bonn behandelt.

Anhand der Diagnose des Primärtumors können die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt werden:

- Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)
- Noduläres Melanom (NM)
- Lentigo-maligna-Melanom (LMM)
- Akral-lentiginöses Melanom (ALM)
- Sonstige

2.2. Durchführung und Auswertung der Positronen-Emissions-Tomographie

2.2.1. Eingesetztes Gerät und Radiopharmakon

Bei allen PET-Untersuchungen dieser Studie kam das PET- Gerät ECAT Exact 927/47 (Siemens-CTI, Knoxville, TN, USA) zum Einsatz. Dieser Scanner hatte ein Gesichtsfeld von 16,3 cm, bestehend aus drei Detektorringen mit einem Durchmesser von 60 cm. Dadurch konnten durch Aneinanderreihung mehrerer Bettpositionen auch Ganzkörperuntersuchungen vorgenommen werden. Die Auflösung betrug 5 mm in der axialen Ebene mit einer transversalen Schichtdicke von 3,4 mm. Für jede longitudinale Bettposition konnten 47 transaxiale Schnitte gleichzeitig errechnet werden.

Das verwendete Radiopharmakon (Tracer) für diese PET-Untersuchungen war 2[18F]-Fluor-2-desoxy-D-glucose (FDG). Die angewandte FDG- Dosis betrug 5-8 mCi (185-296 MBq), was einer Masse von ca. 0,2 - 2 µg entspricht.¹²

Das Pharmakon wurde bis 1999 von zwei etablierten Forschungszentren (Jülich und Karlsruhe) bezogen, seit September 1999 direkt in Bonn produziert. (WCG, Bonn)

2.2.2. Transmissionsmessung

Die Transmissionsmessung der zu untersuchenden Körperteile erlaubt eine Korrektur der Abschwächung emittierter Strahlen in der Schnittebene. Dadurch kann eine höhere Sensitivität¹³ und eine bessere anatomische Zuordnung von pathologischen Befunden erreicht werden. So konnte eine quantifizierte Auswertung stattfinden („kalte“ Transmission).

Die Messung wurde mit einer rotierenden Ge⁶⁸/Ga⁶⁸ - Linienquelle bei insgesamt vier bis sechs verschiedenen Bettpositionen durchgeführt. Die Dauer war ungefähr 5 - 10 min pro Bettposition. Der Patienten wurde an drei Körperstellen markiert, um nach einer Bewegung eine genaue Repositionierung vornehmen zu können.

2.2.3. Emissionsmessung

Nach einer genauen Repositionierung des Patienten mit Hilfe der drei erwähnten Markierungspunkte wurde die Emissionsmessung 45 bis 60 min nach der FDG-Injektion durchgeführt. Es wurde dafür eine Zeit von 10 min pro Bettposition benötigt.

2.2.4. Patientenvorbereitung

Für die PET-Untersuchung war es wichtig, dass die Patienten mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung nüchtern waren, da der Blutzuckerspiegel einen großen Einfluss auf die FDG-Aufnahme hat. Vor jeder Untersuchung wurde der Zuckerspiegel getestet. Der gemessene Wert lag im Rahmen dieser Studie bei 70 - 120 mg/dl, bei Diabetikern wurde darauf geachtet, dass der Blutzuckerspiegel unter 150 mg/dl lag, denn nur mit einem relativ niedrigen Blutzucker ist die FDG-Aufnahme in Tumoren ausreichend. Betrug der Wert mehr als 200 mg/dl, wurden die Patienten zur Untersuchung nicht zugelassen, da es bei einem zu hohen Blutzuckerspiegel in den zu diagnostizierenden Tumoren zu einer erniedrigten FDG-Anreicherung kommt.^{14, 15}

2.2.5. Injektionsvorgang und Injektionsdosis

Die Injektionsdosis 5 - 8 mCi (185 - 320MBq) wurde intravenös appliziert. Anschließend lag der Patient ca. eine Stunde in einem abgedunkelten, separaten Ruheraum, wo er ca. einen Liter Wasser zu sich nehmen musste. Kurz vor der Untersuchung wurde nochmals die Blase entleert. Es wurde darauf geachtet, dass der Patient während der Untersuchung ruhig und bequem lag, denn Bewegungen führen zu einer muskulären FDG-Anreicherung und verfälschen bzw. erschweren die Interpretation des Ergebnisses.

2.2.6. Rekonstruktion der Daten

Die Schnittbilder wurden mittels einer gefilterten Rückprojektion rekonstruiert. Dabei wurde ein Hanning-Filter mit einer „Cut-Off-Frequenz“ von 0,4 pro Zyklus verwendet. Auf der Grundlage

einer Transmissionsmessung, wurde eine Schwächungskorrektur vorgenommen. Anschließend wurden die Ergebnisse auf einem hochauflösenden Computerbildschirm dargestellt und in drei verschiedenen Schnittebenen ausgewertet: in sagittaler, coronaler und transversaler Richtung sowie in einem dreidimensionalen Rotationsbild.

Um quantitative Aussagen über die Läsionen treffen zu können, wurden die Schnittbilder über die injizierte Dosis und das Körpergewicht bzw. die Körperoberfläche normiert. Dies erlaubte bei der Bestimmung regionaler Aktivitätsanreicherungen die Angabe eines Wertes, der als „Standardized Uptake Value“ (SUV) bezeichnet wird (siehe 2.3.7.).

2.2.7. Datenanalyse und Auswertung der Schichtbilder

Auf einem hochauflösenden Computerbildschirm wurden die PET-Ergebnisse mittels visueller Inspektion (qualitative Bewertung) ausgewertet. Begutachtet wurden dabei die zu untersuchenden Läsionen mit nicht physiologisch erklärbaeren Mehranreicherungen in verschiedenen Organen. Da besonders das Gehirn und die Leber eine relativ konstante Anreicherung von FDG aufweist, wurden diese als Vergleich herangezogen.

Die Bewertungskriterien waren dabei folgende¹⁶:

- Maligntätstypisch: Aktivitätsanreicherung gleicht in ihrer Intensität der Anreicherung im Gehirn bzw. liegt deutlich über der Anreicherung in der Leber
- Maligntätssuspekt: Aktivitätsmehranreicherung liegt zwischen der Anreicherung in Gehirn und Leber
- Unspezifisch: Aktivitätsmehranreicherung ist in ihrer Intensität geringer als die Anreicherung in der Leber, liegt aber deutlich über dem normalen Hintergrund
- Normal: keine vom Normalgewebe unterschiedliche Anreicherung

Von zwei erfahrenen „Nuklearmedizinern“, die zunächst keine Kenntnisse über die übrigen Untersuchungsergebnisse hatten, wurden die ausgedruckten PET-Befunde bewertet. Anschließend wurden diese Befunde mit den vorliegenden klinischen und/ oder morphologischen bzw. histologischen Daten korreliert.

Zur quantitativen Abschätzung über die Höhe des Glucosestoffwechsels eines Tumors kann der „Standardized Uptake Value“ (SUV) angegeben werden¹⁷. Der SUV errechnet sich aus der

Aktivität in der Läsion, bezogen auf die gesamte injizierte Aktivität zum Zeitpunkt der Applikation und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche. Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{SUV} = \text{AT} : \text{V} \times \text{KG} : \text{A}$$

Die Variablen stehen dabei für folgende Werte:

AT	=	gemessene Aktivität (in MBq)
V	=	Volumen (in g) der zu betrachtenden „Region of Interest“ (ROI)
KG	=	Körpergewicht
A	=	applizierte Gesamtaktivität (im MBq)

2.3. Datenauswertung und Tabellenerstellung

Die erfassten Patientendaten aus der Nuklearmedizin und der Dermatologischen Abteilung der Universität Bonn wurden nach verschiedenen Parametern in einer gemeinsamen Tabelle festgehalten und danach ausgewertet.

Die entscheidenden Parameter dieser Arbeit werden in folgenden Abschnitten erläutert.

2.3.1. Auswertung und Klassifizierung der PET-Befunde

Damit man die ausgewerteten PET-Daten vergleichen konnte, wurden zwei Einteilungen für das maligne Melanom entwickelt. Die für die Einteilungen nötigen Ergebnisse kamen aus eingehender körperlicher Untersuchung (einschließlich Röntgendiagnostik, Sonographie, CT und Lymphographie zum Ausschluss von Metastasen in Lymphknoten, Lunge, Leber, Herz, Gehirn und Knochen) zustande und waren damit für die Prognose und die weitere Therapie entscheidend.

Die erste Einteilung ist die Tumoreindringtiefe nach Clark:

Level I	<i>Tumorzellen ausschließlich in der Epidermis (mm in situ)</i>
Level II	<i>Tumorzellen durch Basalmembran bis in das Stratum papillare</i>
Level III	<i>Tumorzellen im oberen Corium (gesamtes Stratum papillare) bis zur Grenzzone vom Stratum reticulare</i>
Level IV	<i>Tumorzellen im mittleren und unteren Corium</i>
Level V	<i>Tumorzellen im subkutanen Fettgewebe</i>

Eine weitere Einteilung misst die Tumordicke nach Breslow:

- pT	<i>Primärtumor</i>
- pTX	<i>Primärtumor unbekannt</i>
- pT0	<i>Melanoma in situ (Clark Level I)</i>
- pT1	<i>Tumordicke < 0,75mm</i>
- pT2	<i>Tumordicke 0,76 - 1,5mm</i>
- pT3a	<i>Tumordicke 1,51 - 3,0mm und/oder Clark Level IV</i>
- pT3b	<i>Tumordicke 3,01 - 4,0mm und /oder Clark Level IV</i>
- pT4a	<i>Tumordicke > 4,0mm und /oder Clark Level V</i>
- pT4b	<i>Satellitenmetastasen in einem Abstand von 2 cm vom Primärtumor</i>

Die letztendliche klinische Stadieneinteilung erfolgte nach den TNM-Regeln des UICC (Union Internationale Centre Cancer)

NX	<i>regionäre Lymphknoten nicht bekannt</i>
N0	<i>keine regionären Lymphknoten</i>
N1	<i>Metastasen \leq 3 cm in regionären Lymphknoten</i>
N2	<i>Metastasen < 3 cm in regionären Lymphknoten und /oder In-Transit-Metastasen*</i>
N2a	<i>Metastasen > 3cm in regionären Lymphknoten</i>
N2b	<i>In-Transit-Metastasen*</i>
N2c	<i>Metastasen > 3cm in regionären Lymphknoten und In-Transit-Metastasen*</i>

Fernmetastasen

- M1(a) *Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphstationen*
- M1(b) *viszerale Metastasen*

* In-Transit-Metastasen sind Metastasen der Haut, in einem Abstand von > 2 cm vom Primärtumor vor der regionären Lymphknotenstation

Mit Hilfe dieser verschiedenen Klassifizierungssysteme konnte man an die einzelnen Befunde genauere Vergleiche anlegen.

2.3.2. Auswertung der Befundkarteien der Patienten

Bei dieser Studie wurden die PET-Befunde von 96 Patienten untersucht. Wobei bei drei Patienten zwei PET-Befund über einen längeren Zeitraum erhoben wurden und in diese Arbeit mit einfließen, so dass letztendlich 99 PET-Befunde zur Verfügung standen. Bei 32 Patienten konnten die benötigten Informationen, wie Personenangaben, das Erstdiagnosedatum, die Primärlokalisierung des Tumors, die Breslow- und Clark-Einteilung und der Krankheitsverlauf aus den Patientenkarteien der Dermatologischen Klinik entnommen werden.

Bei weiteren 64 Patienten wurde telefonisch bzw. vor Ort ermittelt, ob die Patienten zum festgesetzten Stichtag noch am Leben oder bereits schon verstorben waren.

Die Daten der restlichen sechs Patienten konnten nicht vollständig zusammengestellt werden.

Letztendlich konnte bei 96 Patienten bzw. 99 Untersuchungen eine komplett zu Ende geführte Befundung erlangt werden, wobei bei drei dieser Patienten zweimal eine PET-Untersuchung für die Studie herangezogen wurde. Bei 6 Patienten war eine vollständige Datenerfassung aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Deshalb wurden sie in die Überlebenszeit-Analyse nicht mit einbezogen.

2.3.3. Tabellenerstellung

Alle Patientendaten wurden in einer Gesamttabelle zusammengestellt und ausgewertet. Zusätzlich zu den bereits vorhandenen Informationen wurden noch die relevanten Parameter „Intervall ab ED“ (Erstdiagnose) und „Intervall ab PET“ erstellt. Sie geben den Zeitabstand zwischen der Erstdiagnose bzw. der PET-Untersuchung und dem Stichtag (11.08.2003) bzw. Sterbedatum wieder.

Die Daten der Patienten, deren Gesundheitszustand zum Zeitpunkt des Stichtages ungewiss geblieben war, flossen nicht mit in die Statistik ein.

Die Zeitdifferenz von der Erstdiagnose bis zur PET-Untersuchung wurde durch den Parameter „ED-PET“ wiedergegeben. Um einordnen zu können, ob es sich dabei um eine Primär- oder Rezidivdiagnostik handelte, wurde dieser Parameter herangezogen. Wurde eine PET-Untersuchung innerhalb der ersten zwei Monate (ED-PET zwischen 0 und 2 Monaten) nach der Erstdiagnose durchgeführt, diente sie definitionsgemäß der Primärdiagnostik. Betrug der Zeitraum mehr als zwei Monate, ging man von einer Rezidivdiagnostik aus.

2.4. Statistische Auswertung

Für die statistischen Auswertung wurde die Überlebenszeit nach Kaplan-Meier, mit Hilfe des Computerprogramms STATISTICA, berechnet. Dabei wurden verschiedene Parameter in Beziehung zur Überlebenszeit der Patienten gesetzt. In Abhängigkeit von der Untersuchung wurde eine Überlebenszeit ab der Erstdiagnose, von einer Überlebensrate ab der PET-Untersuchung unterschieden und zur Auswertung herangezogen.

Ebenfalls wurde für die Signifikanzberechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Rangsummentest für Paardifferenzen nach Wilcoxon („Gehan´s Wilcoxon test“) in dieser Studie verwendet. Werte von $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Es handelte sich bei dieser Studie um einen ausgesuchten Patientenstamm (siehe 2.1.), bei dem das Datum der letzten PET-Untersuchung länger als fünf Jahre zurück lag. Bei einem Großteil der Patienten diente diese PET-Untersuchung zur Primärdiagnostik. Bei einem kleineren Teil fand eine Rezidivdiagnostik statt.

Der Stichtag der Datensammlung war der 11.08.2003. Alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren, bekamen den Status „lebend“. Die bereits zu diesem Datum verstorbenen Patienten wurde der Status „tot“ zugeordnet.

70 der 99 PET-Untersuchungen dienten der Primärdiagnostik, bei den verbleibenden 29 Untersuchungen fand eine Rezidivdiagnostik statt.

Im Rahmen dieser Studie war die Geschlechtsverteilung wie folgt: 58 männlichen Patienten \cong 57 % und 44 weibliche Patienten \cong 43 %.

Das Durchschnittsalter aller 102 untersuchten Patienten lag bei 53,8 Jahren, bei einer Spannweite von 16 bis zu 87 Jahren (Median: 56 Jahre; Standardabweichung: 16,6 Jahre), (siehe Abb. 1).

Bezüglich ihres Alters wurden die Patienten nochmals in drei Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1 befanden sich alle Patienten, die jünger waren als 40 Jahre. Gruppe 2 wurden alle diejenigen Patienten zugeordnet, die zwischen 40 und 60 Jahren waren. Patienten, die das 60. Lebensjahr überschritten hatten, bildeten Gruppe 3 (siehe Abb. 2).

Der Beobachtungszeitraum der Patienten von der Erstdiagnose bis zum Sterbetag bzw. bis zum Stichtag (August 2003) der Untersuchten betrug im Mittel 80 Monate (Median 91 Monate) mit einer Standardabweichung von 40 Monaten und einer Spannweite von 2 - 193 Monaten (siehe Abb. 3)

Der Beobachtungszeitraum von der PET-Untersuchung bis zum Stichtag bzw. Sterbetag betrug im Mittel 68 Monate (Median 88) mit einer Standardabweichung von 35 Monaten und einer Spannweite von 2 - 108 Monaten (siehe Abb. 4).

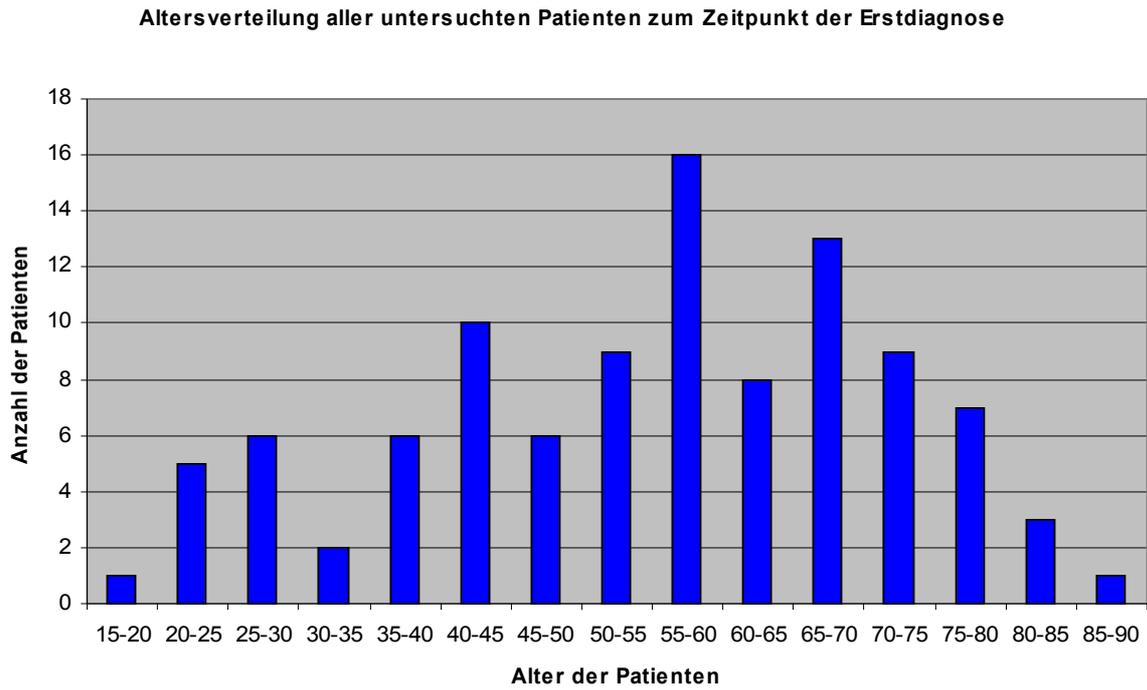


Abb.1: Altersverteilung aller untersuchten Patienten

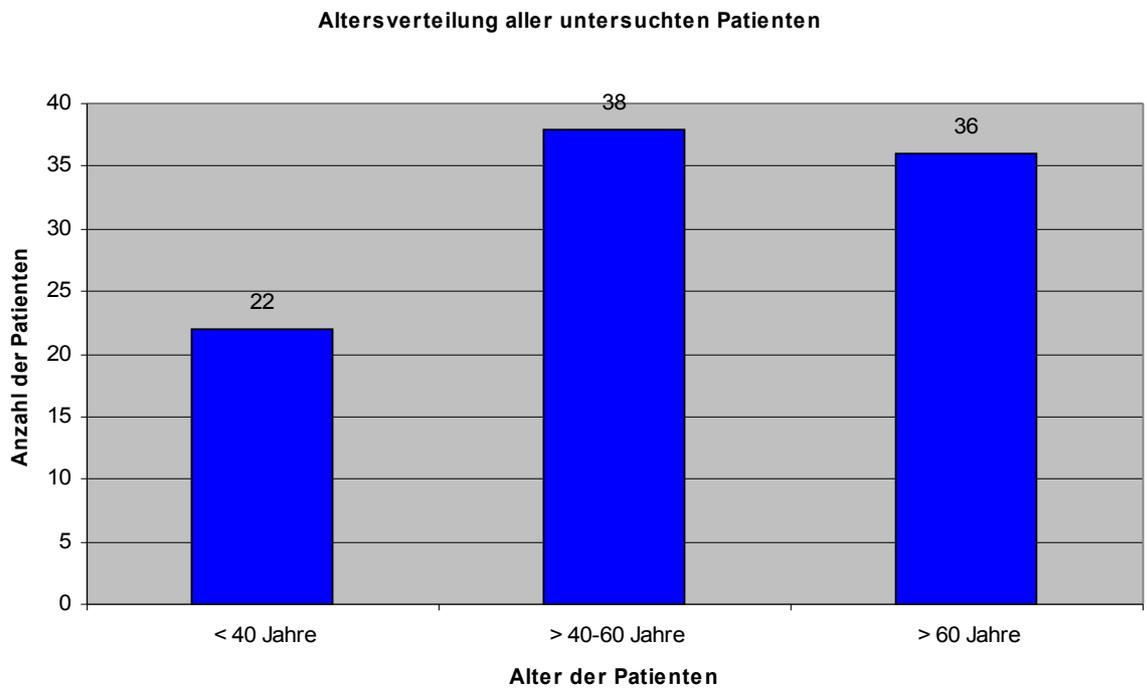


Abb.2: Verteilung der Altersgruppen

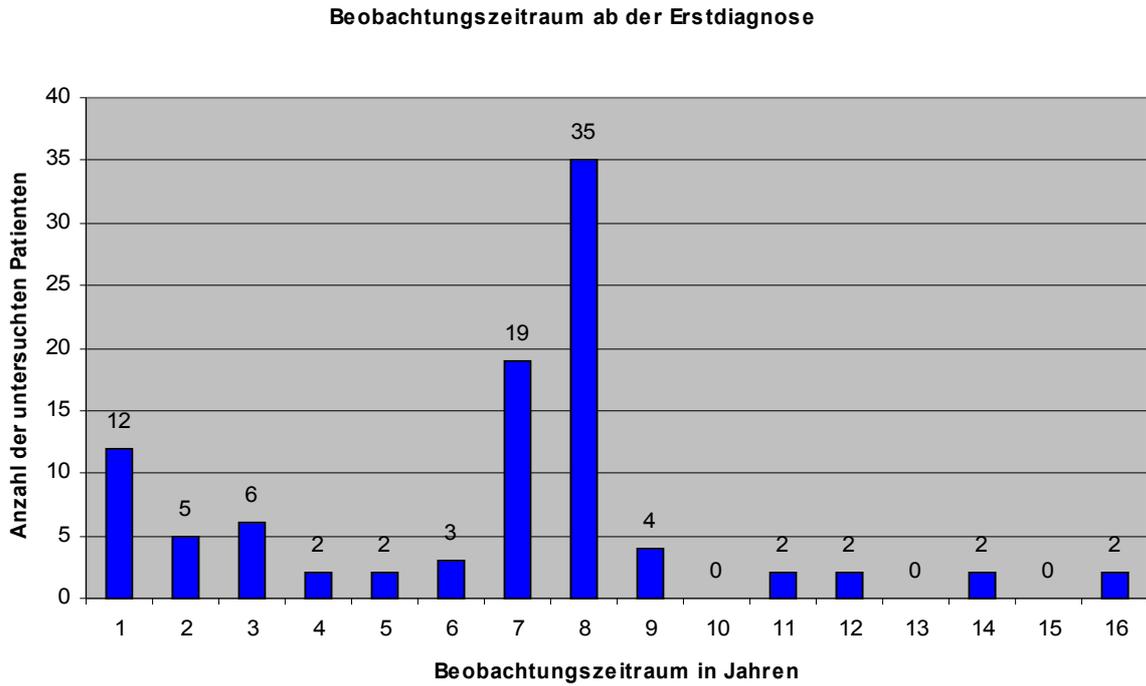


Abb.3: Beobachtungszeitraum ab Erstdiagnose in Jahren

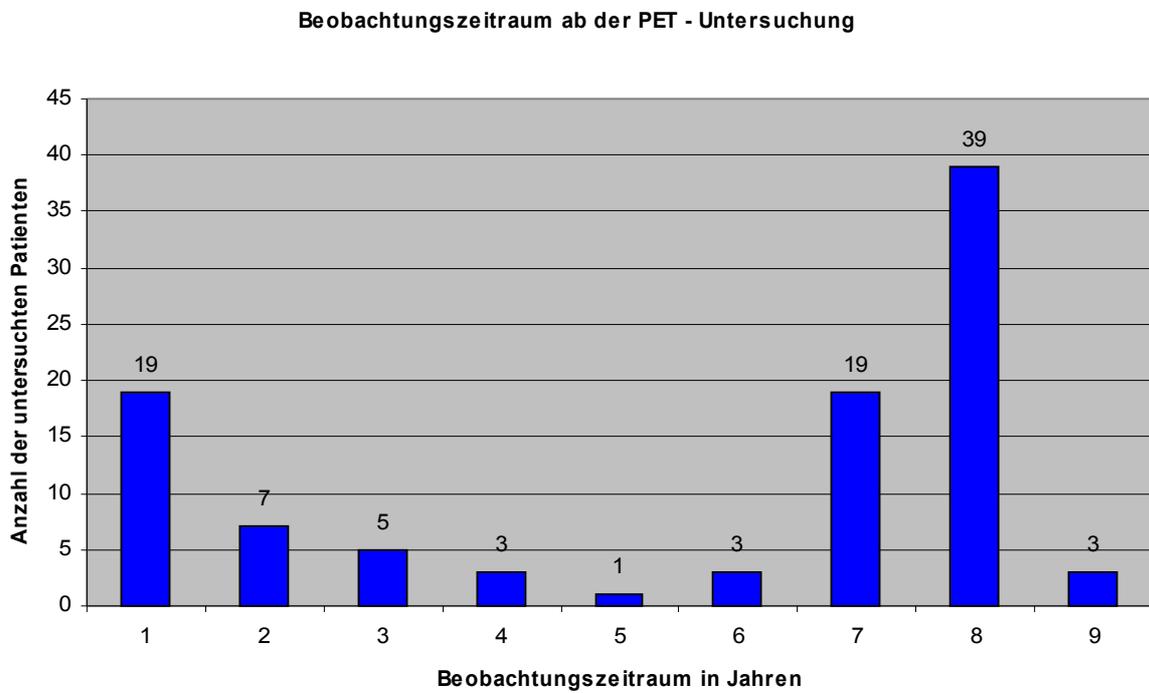


Abb.4: Beobachtungszeitraum ab PET-Untersuchung in Jahren

3.1.1. Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Melanomtypen

Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) stellt in dieser Studie mit $n = 46$ (45 %) mit Abstand die größte Gruppe der malignen Melanome dar, gefolgt von der Gruppe der Sonstigen mit $n = 32$ (31 %), in die alle Typen von malignen Melanomen eingeteilt wurden, die nicht klassifizierbar waren. Das noduläre Melanom (NM) trat $n = 18$ (18 %) mal auf. An einem akral-lentiginösen Melanom (ALM) erkrankten $n = 4$ (4 %) Patienten. Die kleinste Gruppe stellte das Lentigo maligna Melanom (LMM) mit $n = 2$ (2 %) Patienten dar (siehe Abb.6) (Melanomeinteilung siehe 4.1.2.).

Melanomtyp	Patientenzahl	proz. Aufteilung
SSM	46	45,1 %
NM	18	17,6 %
LMM	2	2,0 %
ALM	4	3,9 %
sonstige	32	31,4 %
Gesamt	102	100 %

Tab. 1: Aufteilung der Melanomtypen

Bei genauer Betrachtung der vier wichtigsten Haupttypen von Melanomen fällt auf, dass der Anteil des superfiziell spreitenden Melanoms und des nodulären Melanoms zusammen fast $\frac{2}{3}$ der gesamten Häufigkeitsverteilung darstellen. Das akral-lentiginöse maligne Melanom und das Lentigo maligna Melanom haben dagegen einen geringeren Anteil an der Häufigkeitsverteilung, da nur bei insgesamt 6 untersuchten Patienten in dieser Studie die beiden Melanomtypen aufgetreten sind.

3.2. Allgemeine Analyse der Überlebenszeit

Es wurde zu den unterschiedlichen allgemeinen Analysen der Überlebenszeiten eine Patientenzahl von $n = 96$ ausgewertet. Bei dieser Auswertung waren das Datum der Erstdiagnose, der Gesundheitszustand zum Stichtag (11.08.2003) und das evtl. Sterbedatum bekannt. Bei 6 Patienten der insgesamt 105 Patienten konnten die Daten diesbezüglich nicht ermittelt werden und somit wurden sie nicht in die Analyse mit einbezogen.

3.2.1. Gesamtüberlebenszeit aller an einem malignen Melanom erkrankten Patienten dieser Studie nach Kaplan-Meier

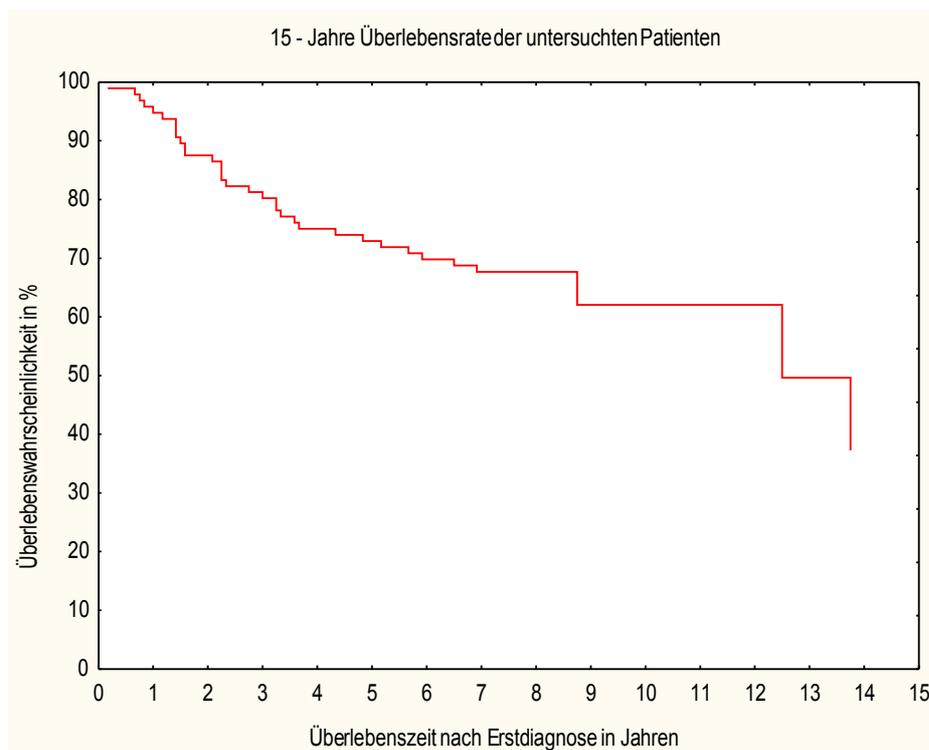


Abb.5: 15 - Jahre Überlebensrate aller untersuchten Patienten

Abbildung 5 stellt die 15-Jahre

Überlebenswahrscheinlichkeit der 96 untersuchten Patienten dar. Dabei flossen nicht die Parameter Alter, Geschlecht, Primärlokalisierung und TNM-Klassifikation in die Analyse mit ein. Die Kurve zeigt bis zum vierten Jahr einen zunächst konstanten Abfall um ca. 6 % pro Jahr, so dass vier Jahre nach Erstdiagnose noch ca. 75 % der Patienten am Leben waren. Nach 12,5 Jahren leben noch ca. 50 % der untersuchten Population. Im weiteren

Zeitverlauf fällt die Überlebenswahrscheinlichkeit um weitere 13 %, so dass man am Ende eine 15-Jahre Überlebensrate von ungefähr 37 % erhält.

3.2.2. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

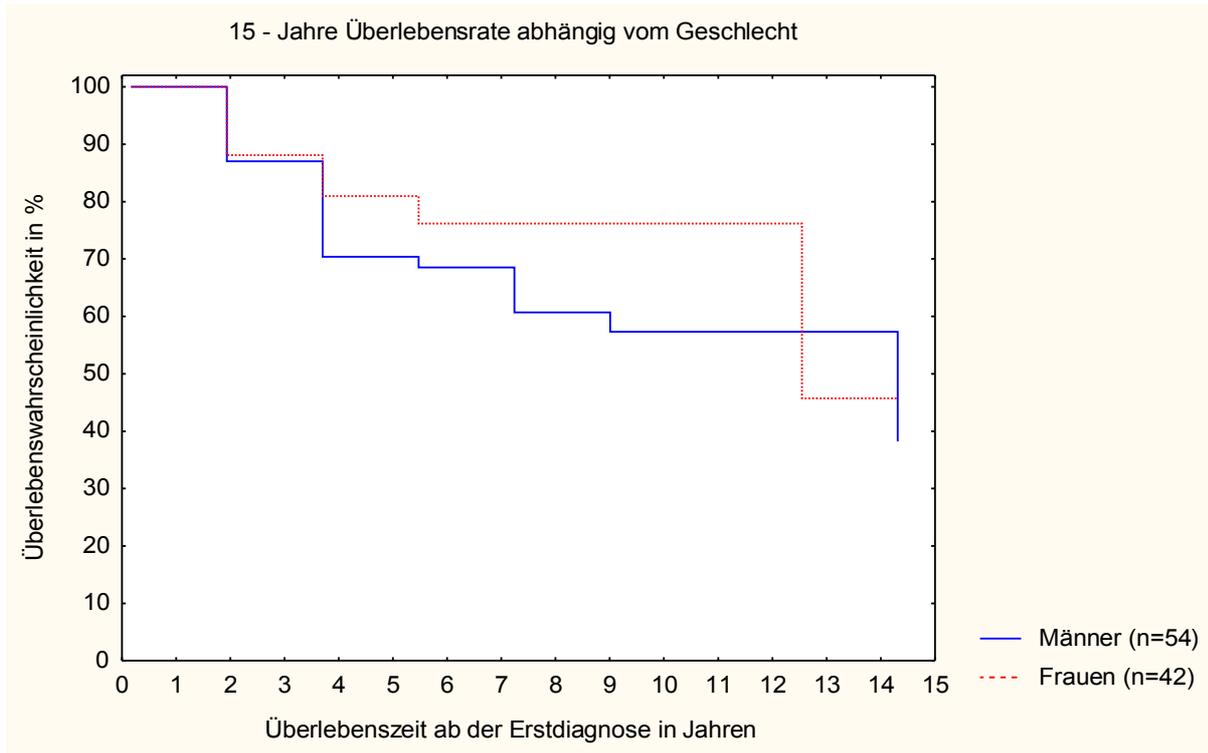


Abb.6: 15-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei Betrachtung der Überlebensrate in Abhängigkeit vom Geschlecht waren die Männer mit 56,2 % etwas öfter von dem Krankheitsbild des malignen Melanoms betroffen, als die Frauen (43,8 %) (Abb.6).Vergleicht man die beiden einzelnen Kurven miteinander, so ist zunächst ein leichter Vorteil zu Gunsten des weiblichen Geschlechts erkennbar, da deren Kurve bis zum 12. Jahr leicht oberhalb des Graphen des männlichen Geschlechts verläuft. Nach ca. 4 Jahren leben noch 75 % der Männer, wohingegen nach 5,5 Jahren 75 % der Frauen noch am Leben sind. Eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 50 % erreichen die Frauen nach ca. 12,5 Jahren und die Männer nach 14,5 Jahren. Die 15-Jahre Überlebensrate liegt bei den Männern bei 38 %, und bei den Frauen bei 46 %. Der Signifikanztest nach Wilcoxon fällt negativ aus ($p = 0,077$).

3.2.3. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter

Um den Parameter des Alters genauer zu untersuchen, wurde sowohl eine Regressionsanalyse aller untersuchten Patienten, als auch Überlebenskurven nach Kaplan-Meier erstellt (Abb.7 + 8). Wie aus der Regressionskurve ersichtlich wird, liegt das Durchschnittsalter in dieser Studie bei ungefähr 60 Jahren.

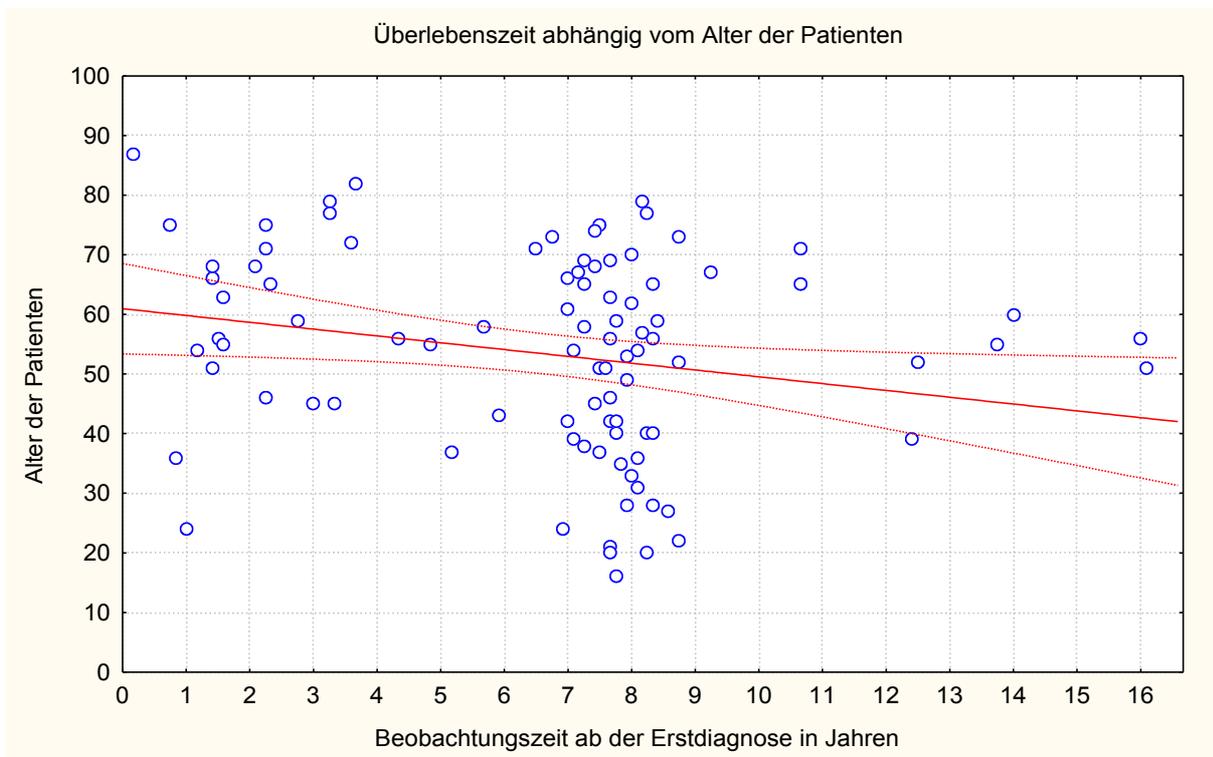


Abb. 7: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter

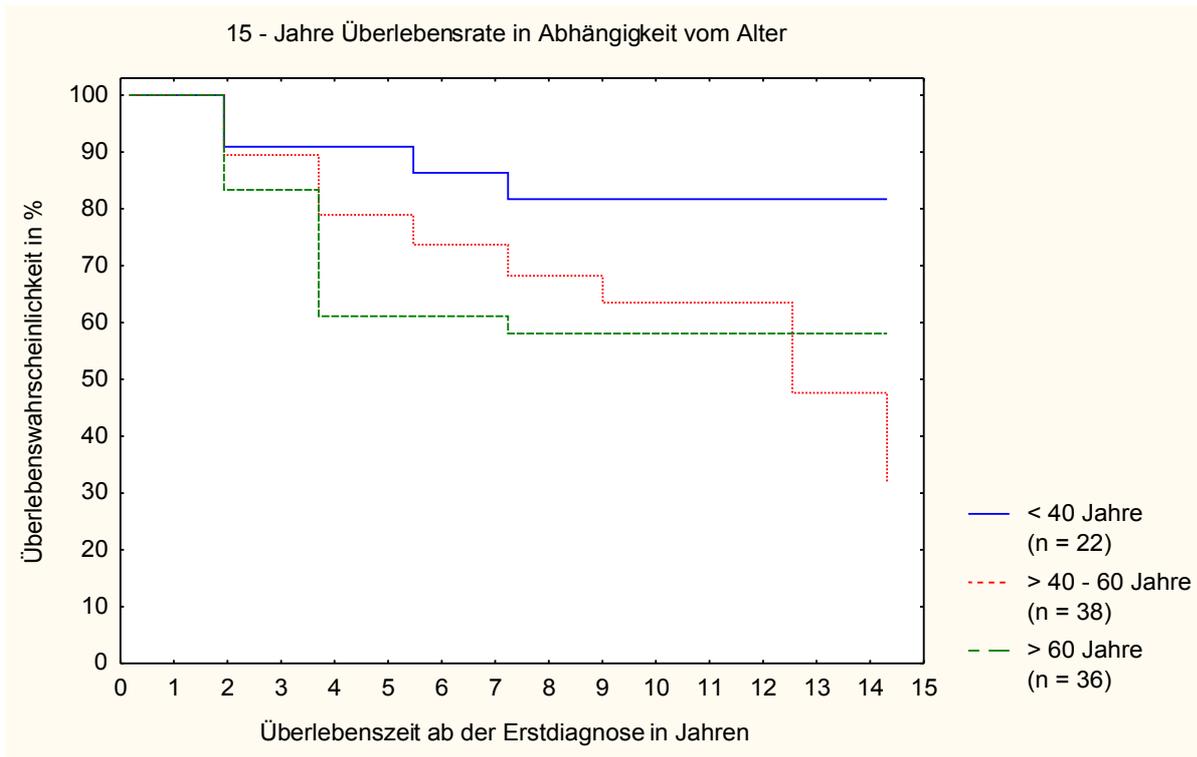


Abb.8: 15-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom Alter

Die Patienten wurden in unterschiedlichen Altersgruppen zusammengefasst. Die erste Gruppe umfasste alle Patienten, die unter 40 Jahre alt waren, Gruppe 2 bestand aus den 40 bis 60 Jährigen. Alle Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren, wurden der Gruppe 3 zugeordnet (Abb. 8). Vergleicht man die drei unterschiedlichen Altersgruppen, erkennt man einen klaren Vorteil hinsichtlich der zu erwartenden Überlebenszeit für die Gruppe der unter 40 jährigen Patienten. Nach 15 Jahren leben noch ca. 82 % aus Gruppe 1. Eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 75 % erreicht Gruppe 2 nach 5,5 Jahren, und Gruppe 3 nach ca. 3,7 Jahren. Nach 12,5 Jahren sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeitskurve von Gruppe 2 unter die von Gruppe 3, so dass in der Gruppe der 40 bis 60 jährigen eine 50 prozentige und in der Gruppe der über 60 jährigen eine ca. 59 prozentige Überlebenswahrscheinlichkeit vorliegt.

Beim Vergleich von Gruppe 1 und Gruppe 3 zeigt sich durch den Signifikanztest ein deutlicher Vorteil hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die unter 40 Jahre alt sind, mit einem Wert von $p = 0,029$.

3.2.4. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Primärdiagnose

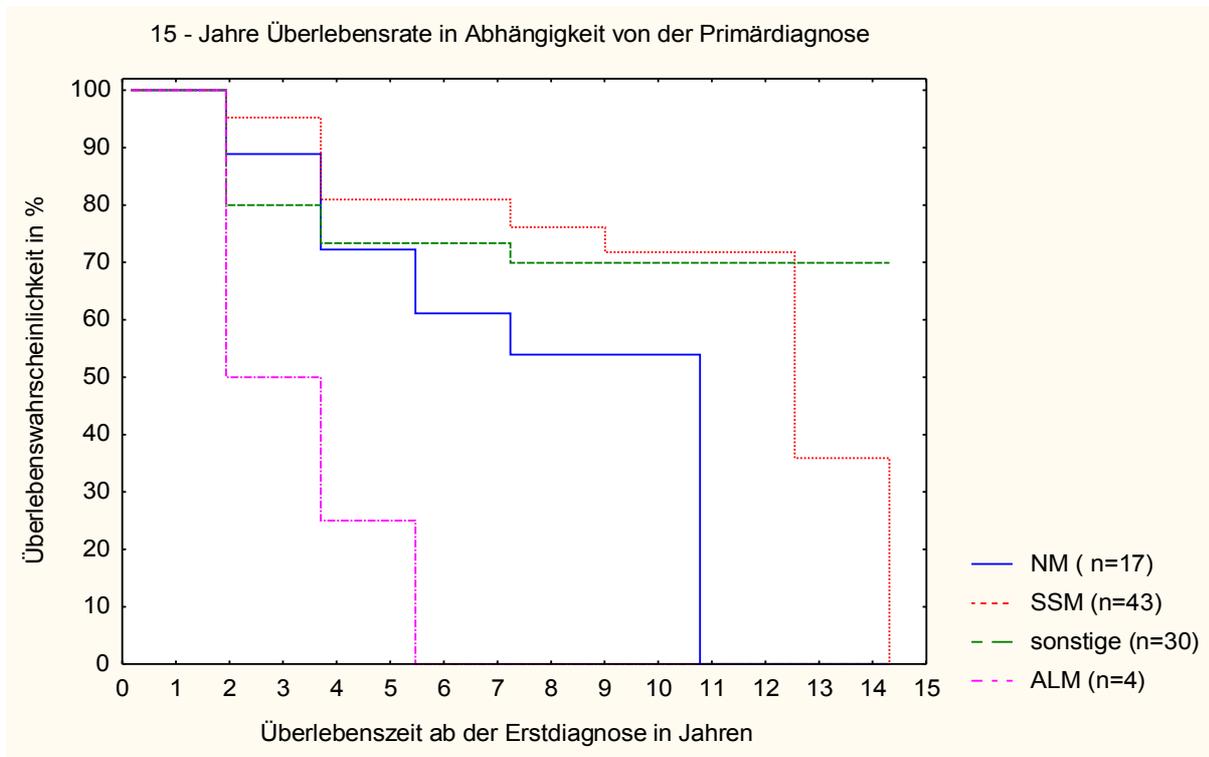


Abb.9: 15-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit von der Primärdiagnose

Die prognostische Bedeutung der Primärdiagnose wird in der Abbildung 9 verdeutlicht. Dabei wurden alle Patienten betrachtet, bei denen entweder ein superfiziell spreitendes-, ein noduläres- oder ein akral-lentiginöses Melanom diagnostiziert wurde oder die in die Gruppe der nicht klassifizierbaren Melanome fielen. Die Gruppe der Patienten mit lentigo maligna Melanomen mussten aus der Betrachtung herausgenommen werden, da zu wenige Daten über diese Gruppe vorlagen. Somit wurden $n = 94$ Patienten untersucht. Den stärksten Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten fünf Jahren weisen die Patienten mit einem akral-lentiginöses Melanom auf. Nur ca. 5,5 Jahre nach der Erstdiagnose ist keiner dieser Patienten mehr am Leben. Da das ALM oft im Bereich der Mund-, Genital-, Anal-, und Darmschleimhäute vorkommt, wird es meistens erst spät diagnostiziert und hat deshalb eine sehr schlechte Prognose.¹⁸ Die zweit geringste Überlebenswahrscheinlichkeit hat in dieser Studie die Gruppe mit einem nodulären Melanom. Nach 11 Jahren ist keiner dieser Patienten mehr am Leben. Da das

knotige (noduläre) Melanom schnelle Metastasen bildet, ist die Prognose deswegen ebenfalls sehr schlecht.¹⁹

Die Gruppe der Patienten mit superfiziell spreitendem Melanome hat in dieser Studie unter den klassifizierbaren Melanomen die beste Prognose. Erst nach 14,5 Jahren sind die letzten mit SSM verstorben. Auch laut Literatur hat das superfiziell spreitende Melanom, sofern es früh erkannt wird, eine gute Heilungschance.²⁰ Von den Patienten mit nicht klassifizierbarem Melanom (Sonstige) leben noch ca. 70 % nach 15 Jahren. Der Signifikanztest nach Wilcoxon ergibt beim Vergleich der verschiedenen Primärdiagnosegruppen ein signifikant positives Ergebnis zwischen dem nodulären Melanom und dem superfiziell spreitenden Melanom ($p = 0,05$), zwischen dem nodulären Melanom und dem akral-lentiginösen Melanom ($p = 0,015$), zwischen dem superfiziell spreitenden Melanom und dem akral-lentiginösen Melanom ($p = 0,001$) und zwischen der Gruppe der sonstigen und dem akral-lentiginösen Melanom ($p = 0,013$).

3.2.5. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Clark-Level

In Abbildung 10 ist die 15-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom Clark-Level dargestellt. In diesen Graphen flossen nur Daten von Patienten mit Clark-Level III oder IV ein, da die Patientenzahl, die in andere Clark-Levels eingeteilt wurden, zu klein waren. Es wurden also nur $n = 74$ Patienten betrachtet.

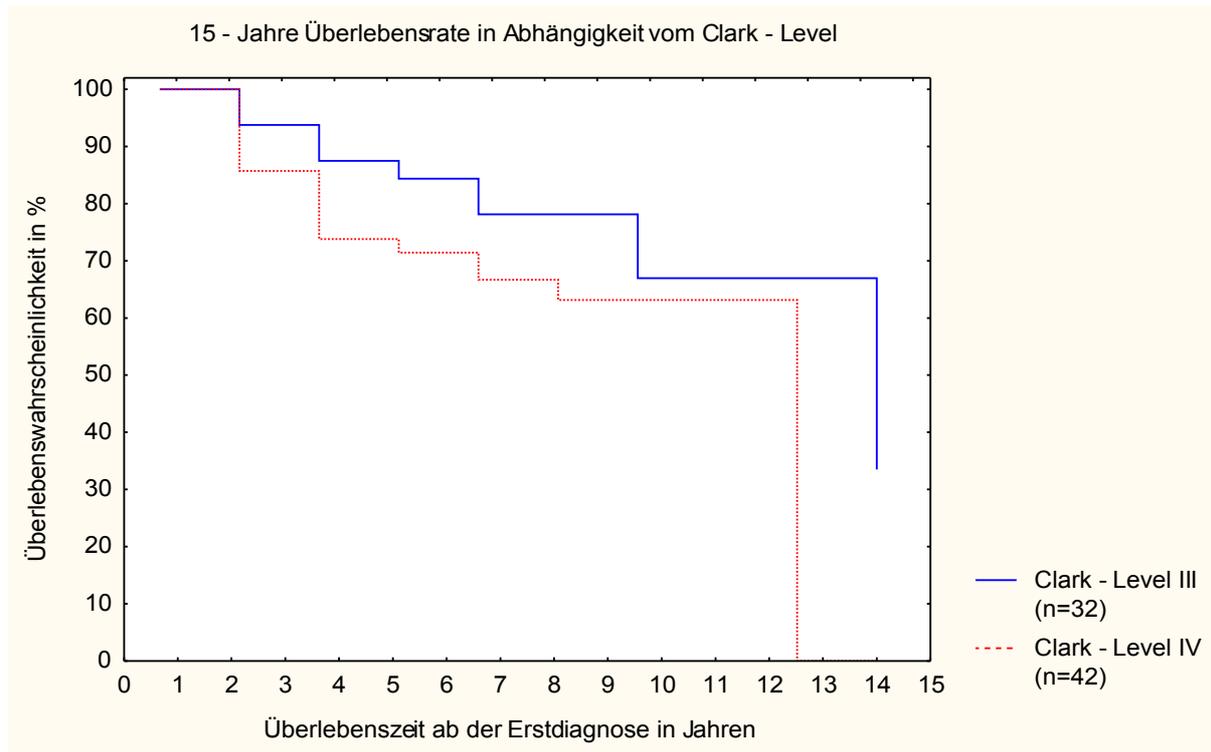


Abb. 10: 15-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom Clark-Level

In Abbildung 10 wird sichtbar, dass die Patienten mit Clark-Level III (Tumorzellen im oberen Corium bis zur Grenzzone vom Stratum reticulare) in dieser Studie eine prognostisch etwas bessere Überlebenswahrscheinlichkeit haben, als Patienten mit Clark-Level IV (Tumorzellen im mittleren und unteren Corium). Der Signifikanztest nach Wilcoxon ergibt keinen signifikanten Vorteil für eine der beiden Gruppen ($p = 0,08$).

3.3. Analysen der Überlebenszeit abhängig von der PET-Befundung

Bezüglich der PET-Befundung wurden $n = 99$ der 105 PET-Untersuchungen ausgewertet. Bei den restlichen 6 Patienten konnten keine Aussagen über den Gesundheitszustand der Patienten zum Stichtag getroffen werden.

3.3.1. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom PET-Befund

Um bei allen Ergebnissen eine vergleichbare Aussage treffen zu können, wurden zunächst alle PET-Befunde nach dem unter 4.2. beschriebenen System ausgewertet.

Bei weiteren 4 PET-Untersuchungen der 99 ausgewerteten PET - Befunde fehlten die genauen Ergebnisse, so dass in der Abbildung 13 nur $n = 95$ PET - Befunde ausgewertet wurden.

Dabei wurden alle Ergebnisse, die als malignitätstypisch diagnostiziert wurden, in die Gruppe „positiv“ eingeteilt.

Alle PET-Untersuchungen mit nur malignitätssuspekten bzw. malignitätsverdächtigen Diagnosen stellen die Gruppe „suspekt“ dar.

Wurden keine malignitätsverdächtigen Bereiche diagnostiziert, fällt dieses PET-Ergebnis in die Gruppe „negativ“.

In Abbildung 11 wurden diese drei verschiedenen Gruppen bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit ab der PET-Untersuchung miteinander verglichen und ausgewertet.

Den größten Anteil stellt die Gruppe der „Negativen“ mit ca. 57 % ($n = 54$) dar. Die Gruppe der „Positiven“ beträgt ungefähr die Hälfte dieses Anteils (28 %, $n = 27$). Mit einem nur geringen Anteil von ca. 15 % ($n = 14$) ist die Gruppe der „Suspekten“ vertreten.

Trotz dieser ungleichen Verteilung ist das Ergebnis eindeutig:

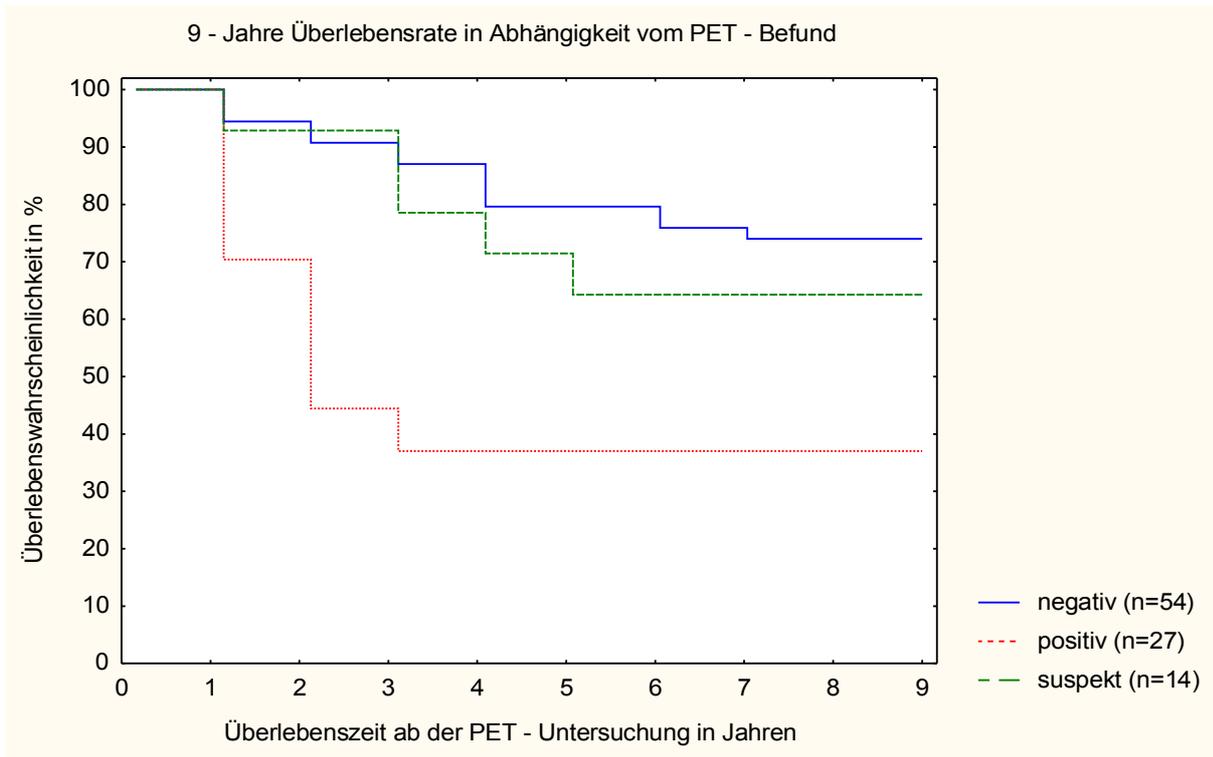


Abb. 11: 9-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit von der PET-Befundung

Die Kurve mit negativ befundenen PET-Untersuchungen verläuft oberhalb der beiden anderen Graphen. Das spricht für eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten ohne malignitätsverdächtigem PET-Ergebnis. Nach 9 Jahren liegt die Überlebensrate immer noch bei ca. 75 %.

Die Kurve der Patienten mit malignitätssuspektem Befund verläuft etwas unterhalb der Kurve mit negativen Ergebnissen. Nach ungefähr 4 Jahren waren noch ca. 75 % dieser Patienten am Leben und nach 9 Jahren ca. 65 %.

Die Kurve mit malignitätstypischen PET-Befunden (positiv) verläuft am prognostisch ungünstigsten. Sie liegt weit unterhalb der beiden anderen Kurven. Die Überlebensrate der Patienten nach ca. 1 Jahr liegt bei 75 %, nach 2 Jahren ist sie bereits auf 50 % gesunken. Nach 9 Jahren leben noch 36 % der Patienten.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem negativen PET-Befund zeigt keinen signifikanten Vorteil gegenüber den Patienten mit einem malignitätssuspektem Befund ($p = 0,21$). Beim Vergleich der „negativen“ Gruppe mit der „positiven“ ($p = 0,001$) und der

malignitätssuspekten- mit der malignitätstypischen Gruppe ($p = 0,015$) ergeben sich jedoch signifikante Vorteile.

3.3.2. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Stagingindikation: Primärstaging versus Rezidivstaging

Es wurde bei den durchgeführten PET-Untersuchungen ebenfalls eine Aufteilung in Befundung zur Primärdiagnostik, als auch zur Rezidivdiagnostik unternommen. Dabei wurde die Zeitdifferenz als relevanter Faktor zwischen Erstdiagnose und der PET-Untersuchung gewählt. Als Primärdiagnostik wurde die Positronen-Emissions-Tomographie bezeichnet, die bis spätestens zwei Monate nach der Erstdiagnose durchgeführt wurde.

Wurde die PET-Befundung nach einem Zeitraum von mehr als zwei Monaten nach der Erstdiagnose durchgeführt, wurde es als Rezidivdiagnostik bezeichnet.

In Abbildung 12 wird die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Zweck der PET-Untersuchung graphisch dargestellt.

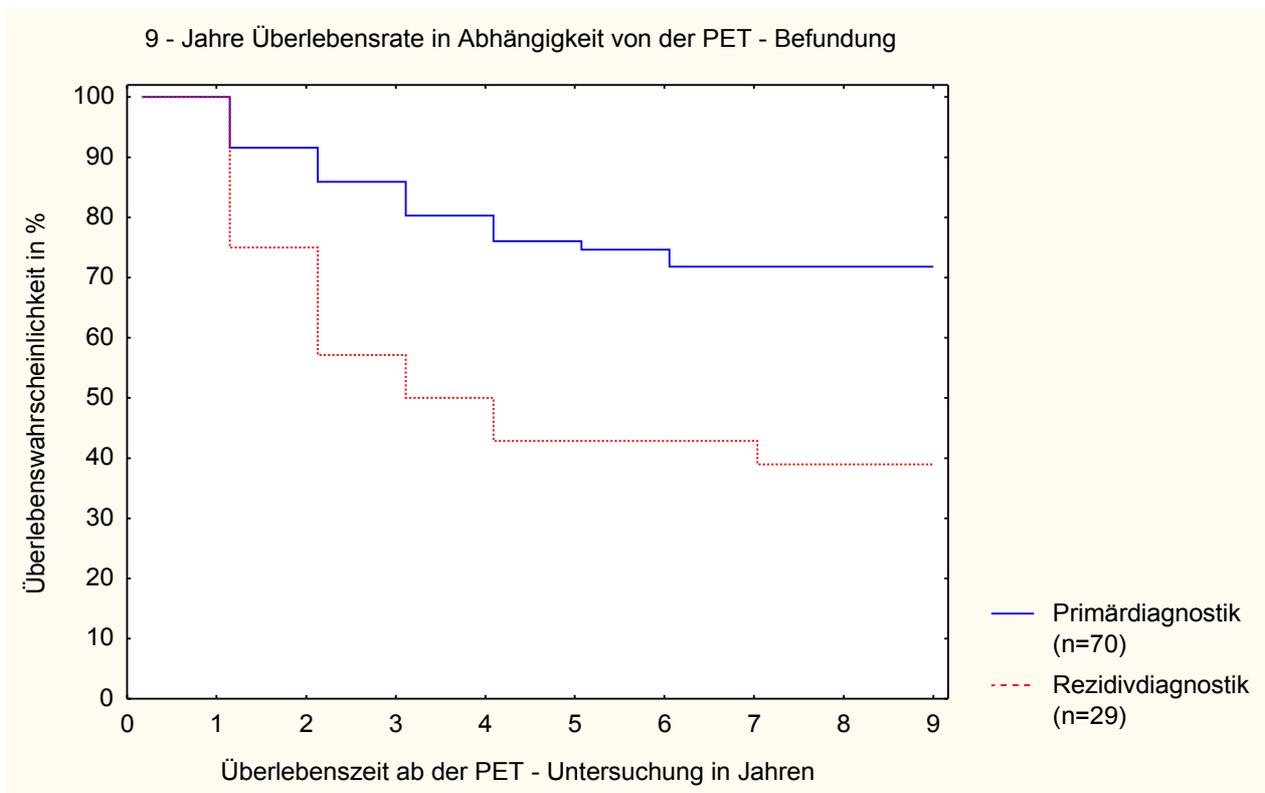


Abb. 12: 9-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom Zweck der PET-Befundung

In diesem Graphen wurden $n = 99$ PET-Untersuchungen betrachtet. Bei Betrachtung beider Kurven fallen signifikante Unterschiede auf. Der prozentuale Anteil der Rezidivdiagnostik liegt bei ca. 29 % ($n = 29$). Den wesentlich größeren Anteil stellt die Gruppe der Primärdiagnostik mit ca. 71 % ($n = 70$) dar. Die Kurve der Primärdiagnostik liegt weit oberhalb der Kurve der Rezidivdiagnostik. Somit liegt die 9-Jahre Überlebensquote bei der Primärdiagnostik wesentlich höher als bei der Rezidivdiagnostik. Nach 4,5 Jahren sind in der Gruppe der Primärdiagnostik noch ca. 75 % der Patienten am Leben und nach 9 Jahren noch 71 %. Bei den Patienten, bei denen eine Rezidivdiagnostik stattfand, lebten nach ungefähr 1 Jahr noch 75 %, nach ca. 3 Jahren nur noch 50 %. Am Ende der Beobachtungszeit (9 Jahre) liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei ca. 39 %. Die Länge des rezidivfreien Intervalls spielt bei der Prognose der Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten mit Hilfe der PET somit eine große Rolle. Dies zeigt auch der Gehan's Wilcoxon Signifikanztest mit einem Wert von $p < 0,001$.

3.4. TNM-Klassifikation des Primärtumors

Die Einteilung des Patientenguts anhand unterschiedlicher TNM-Stadien der Primärtumore ist ein wichtiger Parameter, um statistische Vergleiche zwischen den Patienten erstellen zu können. Da es bei Patienten mit malignem Melanom nicht möglich ist, das T-Stadium anhand einer PET-Untersuchung festzustellen, konnte das T-Stadium nur über den histologischen Befund ermittelt werden. Die Einteilung des N- und M-Stadium der einzelnen Patienten wurde mit Hilfe des PET-Befund erstellt. Sofern keine malignen Lymphknoten bzw. Metastasen im PET-Befund diagnostiziert wurden, wurde diesem Befund die Bezeichnung N0 bzw. M0 zugeordnet. Zeigte sich jedoch in der PET-Untersuchung eine malignitätssuspekte bzw. malignitätstypische Glucoseutilisation im Bereich der Lymphknoten bzw. der Organe (Metastase), so wurde dem Befund N1 oder M1 zugeordnet.

<i>N0</i>	<i>keine LK</i>
<i>N1</i>	<i>malignitätssuspekte bzw. malignitätstypische Glucoseutilisation im Bereich der Lymphknoten</i>
<i>M0</i>	<i>keine Organmetastase</i>
<i>M1</i>	<i>malignitätssuspekte bzw. malignitätstypische Glucoseutilisation in einem oder mehreren Organen (Organmetastase)</i>

3.4.1. Einteilung des pT-Stadiums

Zunächst eine Betrachtung des T-Stadiums: Da das T-Stadium bei Patienten mit malignem Melanom nur über den histologischen Befund ermittelt wird, kann somit also auch keine Aussage über den PET-Befund getroffen werden und muss deshalb auch getrennt von den N- und M-Stadien betrachtet werden. Die Zuordnung des T-Stadiums nach der Klassifikation von Breslow wurde aus den Krankenakten der einzelnen Patienten entnommen.

<i>pTx</i>	<i>Primärtumor unbekannt</i>
<i>pT0</i>	<i>Melanoma in situ (Clark I)</i>
<i>pT1</i>	<i>Tumordicke < 0,75 mm</i>
<i>pT2</i>	“ <i>0,76 - 1,5 mm</i>
<i>pT3a</i>	“ <i>1,51 - 3,0 mm (Clark IV)</i>
<i>pT3b</i>	“ <i>3,01 - 4,0 mm (Clark IV)</i>
<i>pT4a</i>	“ <i>> 4,0 mm</i>
<i>pT4b</i>	<i>Satelittenmetastasen</i>

3.4.1.1. Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien des Primärtumors

T-Stadium	Patientenzahl	proz. Aufteilung
pT x	1	1,1 %
pT0	0	0 %
pT1	6	6,2 %
pT2	35	36,8 %
pT3a	39	41,1 %
pT3b	5	5,3 %
pT4a	8	8,4 %
pT4b	1	1,1 %
Gesamt	95	100 %

Tab. 2: Häufigkeitsverteilung der T-Stadien des Primärtumors

Anhand der obigen Tabelle ist das häufige Auftreten von pT2- und pT3a-Tumoren im gesamten untersuchten Patientengut deutlich zu erkennen. Zusammen stellen sie mit ca. 78 % weit über 3/4 der gesamten untersuchten Patienten dar. Die restlichen Stadien kommen wesentlich seltener vor.

3.4.1.2. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom pT-Stadium

Um eine vergleichbare Aussage der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in Abhängigkeit von deren pT-Stadium zu treffen, müssen Patienten verglichen werden, deren N- und M- Stadium identisch sind.

Hierfür wurden nur die Patienten herangezogen, deren N- und M-Befund negativ war. (N0, M0) Aufgrund der geringen Patientenzahl, wurden in dieser Studie die Stadien pT1 und pT2; pT3a und pT3b und die Stadien pT4a und pT4b jeweils zu einer Gruppe zusammengefasst. Es wurden n = 57 Patienten betrachtet.

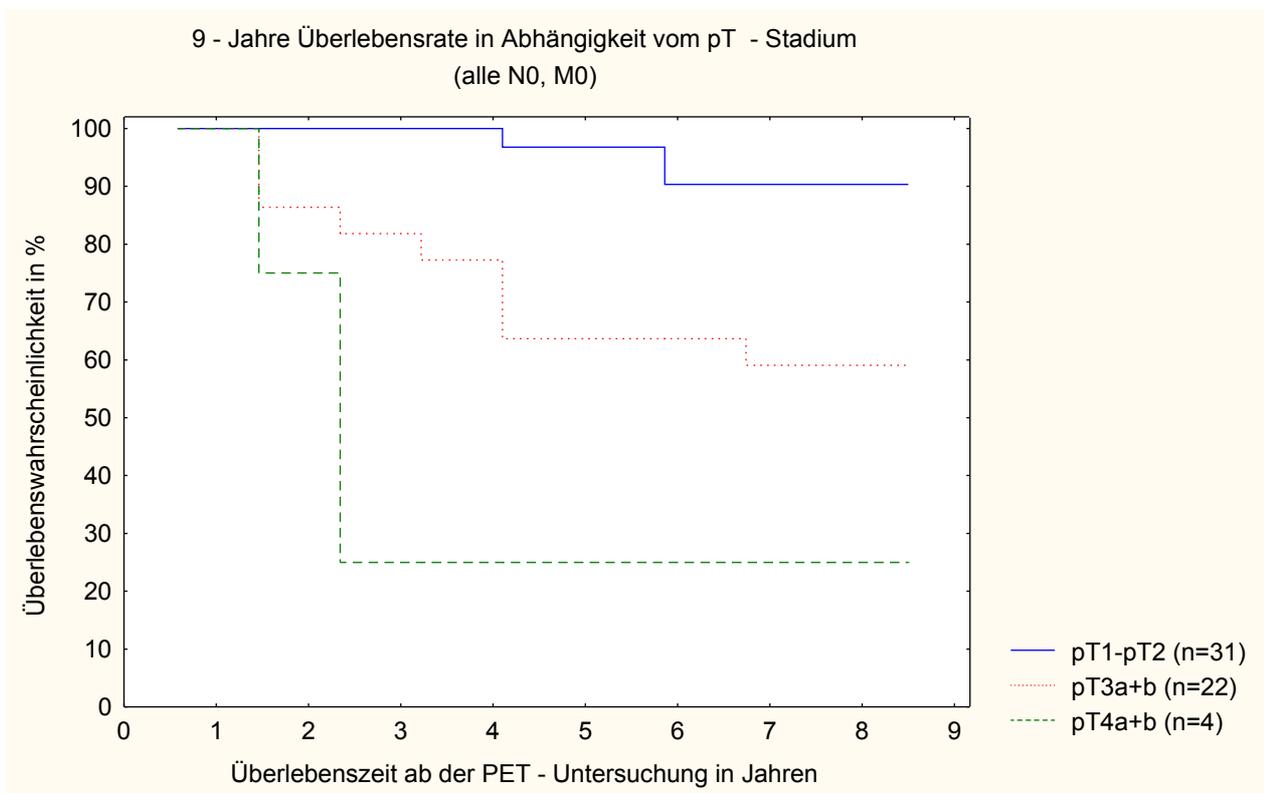


Abb. 13: 9-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom pT-Stadium

Mit einem Anteil von ca. 54 % (n = 31) stehen die Gruppen pT1 und pT2 in einem überproportionalen Verhältnis zu den beiden anderen. Diese vertreten mit 39 % (pT3a + pT3b) und 7 % (pT4a + pT4b) zusammen etwas weniger als die Hälfte des betrachteten Patientenguts.

Trotz dieser ungleichen Verteilung erhält man doch ein sehr eindeutiges Ergebnis (Abb. 13). Betrachtet man die Kurve der Patienten mit der geringsten vertikalen Tumordicke (pT1 + pT2) erkennt man eine signifikant erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den beiden anderen Kurven. Nach 9 Jahren leben noch ca. 90 % der Patienten in dieser Gruppe. Bei den Patienten mit einer Tumordicke von 1,51 - 4 mm (pT3a + pT3b) ist die Überlebenswahrscheinlichkeit geringer. Nach ca. 4 Jahren leben noch 75 % der Patienten. Betrachtet man die Gruppe mit der größten vertikalen Tumordicke (pT4a + pT4b) erkennt man eine nur sehr geringe Überlebenswahrscheinlichkeit im Gegensatz zu den beiden anderen Kurven. Nach 1,4 Jahren leben noch ca. 75 % der Patienten und schon nach 2,3 Jahren leben nur noch 25 % der Patienten.

Beim Vergleich der Gruppe 1 (pT1 + pT2) mit der Gruppe 2 (pT3a + pT3b) und Gruppe 3 (pT4a + pT4b) ergeben sich laut Signifikanztest klare Vorteile der Gruppe 1 sowohl gegenüber der Gruppe 2 ($p < 0,003$), als auch gegenüber der Gruppe 3 ($< 0,001$).

3.4.2. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der NM-Klassifikation

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Beziehung zwischen dem PET-Befund (Staging-Ergebnis) und der Prognose näher zu untersuchen. Um dies zu ermöglichen, sollten Patientengruppen gebildet werden („matched pairs“), die sich nur durch einen Parameter der Tumormanifestation unterscheiden z. B. N0/M0 und N0/M1 oder N1/M0 und N1/M1.

NM-Stadien	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil	Risikogruppen
N0/M0	55	58 %	1
N1/M0	13	14 %	2
N0/M1	19	20 %	3
N1/M1	8	8 %	4

Tab.3: Risikogruppeneinteilung der NM-Stadien

In Tabelle 3 wird die prozentuale Verteilung der Patienten in den unterschiedlichen NM-Stadien ersichtlich. In Gruppe 1 befinden sich die Patienten, bei deren Primärstaging weder maligne Lymphknoten noch Fernmetastasen diagnostiziert wurden.

Die Gruppe 2 beinhaltet alle Patienten, bei denen ein bzw. mehrere maligne Lymphknoten anhand des PET-Befundes diagnostiziert wurden.

Bei den Patienten in Gruppe 3 wurde entweder eine malignitätssuspekte oder eine malignitätstypische Glucoseutilisation in einem oder mehreren Organen ermittelt.

Alle Patienten, deren Befund sowohl maligne Lymphknoten, als auch Fernmetastasen aufwiesen, gehören der Gruppe 4 an.

Die größte Anzahl mit 55 Patienten bildet die Gruppe 1. Es sind somit überdurchschnittlich viele Personen weder mit malignen Lymphknoten noch mit Fernmetastasen diagnostiziert worden. Bei 13 Patienten war der Lymphknoten-Befund in der PET-Untersuchung als positiv ermittelt worden. 19 Patienten wiesen Fernmetastasen auf. Die kleinste Gruppe mit nur 8 Patienten stellt die Gruppe 4 dar. In unserem Patientenkollektiv waren also nicht viele Patienten, bei denen sowohl maligne Lymphknoten als auch Fernmetastasen diagnostiziert wurden.

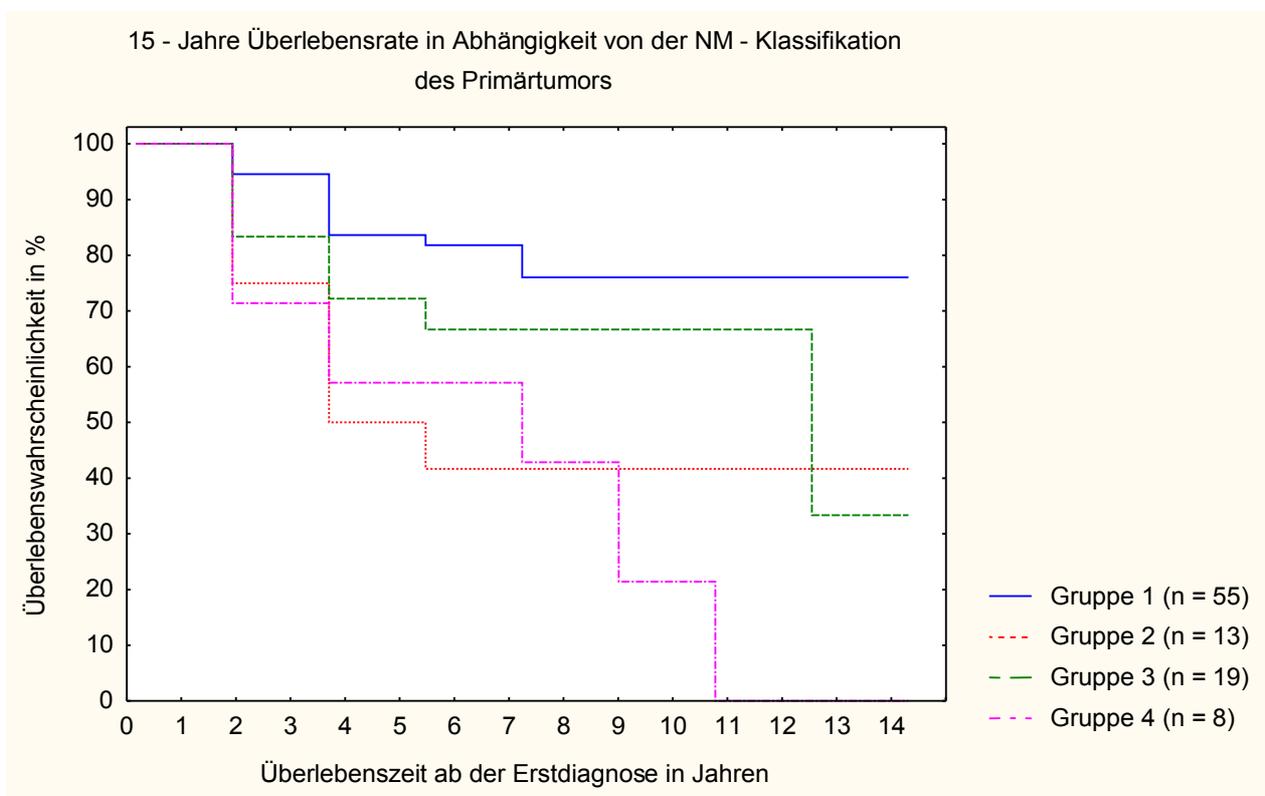


Abb.14: 15-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation

Im Graphen Abb. 14 zeigt sich, dass die Patienten der Gruppe 1 die größte Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Nach 15 Jahren leben noch ca. 75 % der Patienten. In der Gruppe 2, der alle Patienten mit diagnostiziertem malignem Lymphknoten beinhaltet, leben nach 2 Jahren noch 75 % der Patienten, nach ca. 4 Jahren besteht noch eine 75 prozentige Überlebenswahrscheinlichkeit. Ungefähr 43 % der Patienten sind nach 15 Jahren noch am Leben. Bei Gruppe 3 zeigt sich nach ungefähr 4 Jahren noch eine 75 prozentige Überlebenswahrscheinlichkeit, die nach 12,5 Jahren auf 50 % absinkt. Nach 15 Jahren sinkt diese Überlebenswahrscheinlichkeit auf ca. 34 % ab. In der Gruppe der Patienten, bei denen sowohl ein maligner Lymphknoten als auch eine Metastase in der PET-Untersuchung diagnostiziert wurde, zeigt sich nach 2 Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 75 %, die nach 4 Jahren auf 50 % abgesunken ist. Nach 9 Jahren ist die Überlebenswahrscheinlichkeit 25 %, und nach knapp 11 Jahren sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit gegen 0.

Mit Hilfe des Gehan's Wilcoxon Signifikanztests hebt sich nur die Risikogruppe 1 gegenüber den Gruppen 2 und 4 ab. Diese Gruppe hat einen signifikanten Vorteil in der Überlebensrate gegenüber allen anderen Gruppen (1 zu 2 $p = 0,0038$; 1 zu 4 $p = 0,0174$).

3.4.3. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom N-Stadium

Um eine Aussage über die Überlebensrate in Abhängigkeit vom N-Stadium treffen zu können, wurden alle Patienten, die keine befallenen Lymphknoten aufwiesen, zu der Gruppe der „Negativen“ zusammengefasst. Die Patienten, bei denen die PET-Untersuchung positiv war, kamen in die „suspekt/positive Gruppe. Bei dieser Gruppe lag mindestens ein Verdacht oder gar eine Bestätigung eines Lymphknotenbefalls vor. Es wurden insgesamt $n = 68$ Patienten betrachtet. Die Graphen wurden folgendermaßen gruppiert:

$$\begin{array}{ccc} \text{N0} & & \text{N0} \\ > \text{M0} & \text{und} & > \text{M1} \\ \text{N1} & & \text{N1} \end{array}$$

3.4.3.1. Häufigkeitsverteilung der N-Stadien des Primärtumors

N-Stadium	Patientenzahl	proz. Aufteilung
N0 (PET-Befund negativ)	74	78 %
N1 (PET-Befund positiv)	21	22 %
Gesamt	95	100 %

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung der N-Stadien des Primärtumors

Betrachtet man den tumorösen Befall der Lymphknoten (Tab. 4), so fällt auf, dass ein sehr großer Anteil von ca. 78 % des Patientengutes keine tumorösen Lymphknoten zeigt. Bei 22 % der Patienten trat mindestens ein malignitätssuspekte bzw. malignitätstypische Lymphknoten auf. Das Ergebnis des Lymphknotenbefalls lässt darauf schließen, dass die Patienten in einem noch sehr frühen Stadium zur Diagnostik gekommen sind, wo noch keine Metastasierung stattgefunden hatte.

3.4.3.2. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom N-Stadium, wenn $M = 0$

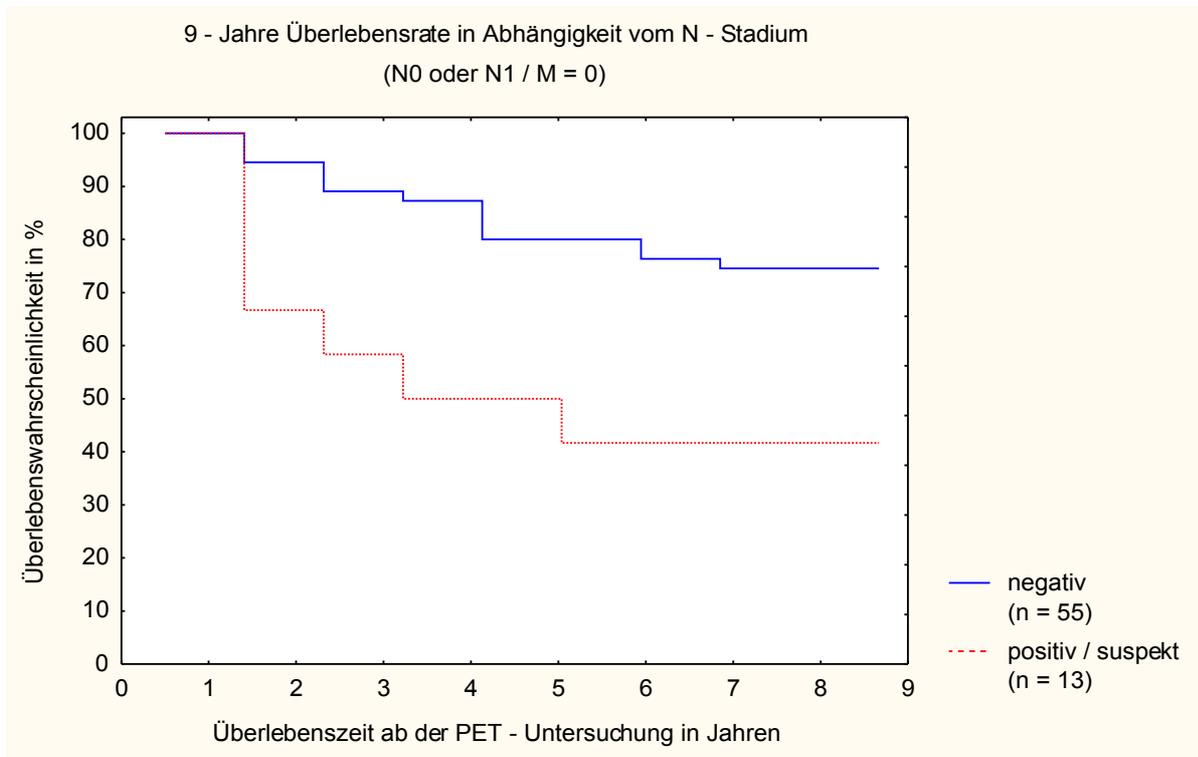


Abb. 15: 9-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom N-Stadium ($M = 0$)

In dieser Graphik wurden die Patienten, bei denen kein befallener Lymphknoten während der PET-Untersuchung diagnostiziert wurde, mit der Patientengruppe mit suspektem bzw. positivem Lymphknotenbefall verglichen. Es flossen alle diejenigen Patienten in die Betrachtung ein, bei denen keine Metastase diagnostiziert wurde, also $M = 0$ war. Den größeren Anteil des betrachteten Patientenstammes stellen die Patienten dar, bei denen kein befallener Lymphknoten bei der PET-Untersuchung diagnostiziert wurde (ca. 81 %). Die Gruppe der Patienten mit suspektem bzw. positivem PET-Befund waren mit 19 % vertreten.

Beim Vergleich der beiden Kurven (Abb. 15) fallen große Unterschiede auf. Bei der Gruppe der Patienten, bei denen der PET-Befund negativ ausfiel, zeigte sich noch nach 9 Jahren eine ca. 75 % Überlebenswahrscheinlichkeit. Dagegen wies die Gruppe mit suspektem bzw. positivem PET-Befund nach 1,5 Jahren eine 75 prozentige Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Nach ca. 3,3 Jahren waren 50 % der Patienten noch am Leben.

Dies wird auch durch den Wilcoxon-Test sichtbar. Es liegt ein eindeutig signifikanter Vorteil der Gruppe mit negativem Befund gegenüber der Gruppe mit suspektem bzw. positivem Ergebnis vor ($p=0,0045$).

3.4.3.3. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom N-Stadium, wenn $M = 1$

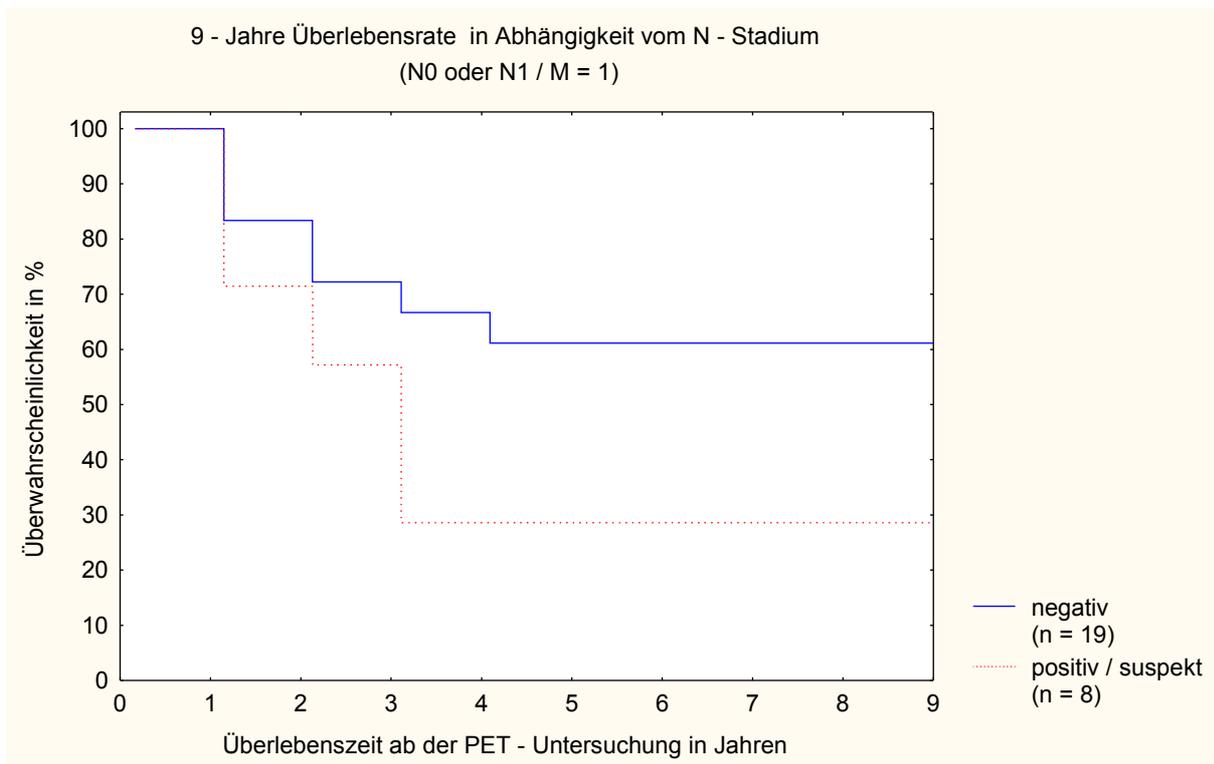


Abb.16: 9-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom N-Stadium ($M = 1$)

In Abbildung 16 sieht man alle Patienten, deren M-Stadium 1 war, d.h. eine Metastase mit Hilfe von PET diagnostiziert wurde, und deren Lymphknoten Befund gleichzeitig entweder negativ oder suspekt/positiv war. 70 % ($n = 19$) der Patienten hatten einen negativen Lymphknotenbefund. Bei 8 der insgesamt 27 Patienten war der Befund suspekt/positiv. Wie aus der Graphik ersichtlich wird, leben nach ca. 1 Jahr noch 75 % der Patienten mit suspekt/positivem Befund. Die Gruppe mit negativem Befund erreicht eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 75 % nach ca. 2 Jahren. Nach ungefähr 3 Jahren leben noch

50 % der Patienten mit suspekt/positivem Lymphknoten Befund. Die Gruppe mit negativem Befund hat nach 9 Jahren noch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 61 %.

Nach dem Signifikanztest ergeben sich keine signifikanten Vorteile für eine der beiden Gruppen ($p = 0,071$).

3.4.4. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom M-Stadium

Um die Bedeutung von diagnostizierten Fernmetastasen für die Überlebenswahrscheinlichkeit darzustellen, wurden alle diejenigen Patienten herangezogen, bei denen keine Fernmetastase diagnostiziert wurde. Eine weitere Gruppe stellte die Patienten mit suspektem bzw. positivem PET-Befund dar. Die Graphen wurden folgendermaßen angelegt:

M0
 $>$ N0 und M0
 $>$ N1
 M1 M1

3.4.4.1. Häufigkeitsverteilung der M-Stadien des Primärtumors

M-Stadium	Patientenanzahl	proz. Aufteilung
M0 (PET-Befund negativ)	68	72 %
M1 (PET-Befund positiv)	27	28 %
Gesamt	95	100 %

Tab.5: Häufigkeitsverteilung der M-Stadien des Primärtumors

In dieser Tabelle zeigt sich ein relativ hoher Patientenstamm von ca. 72 %, bei dem keine Organmetastasen diagnostiziert wurden. Bei 28 % der Patienten stellte man einen malignitätssuspekten bzw. positiven PET-Befund fest.

3.4.4.2. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom M-Stadium, wenn N = 0

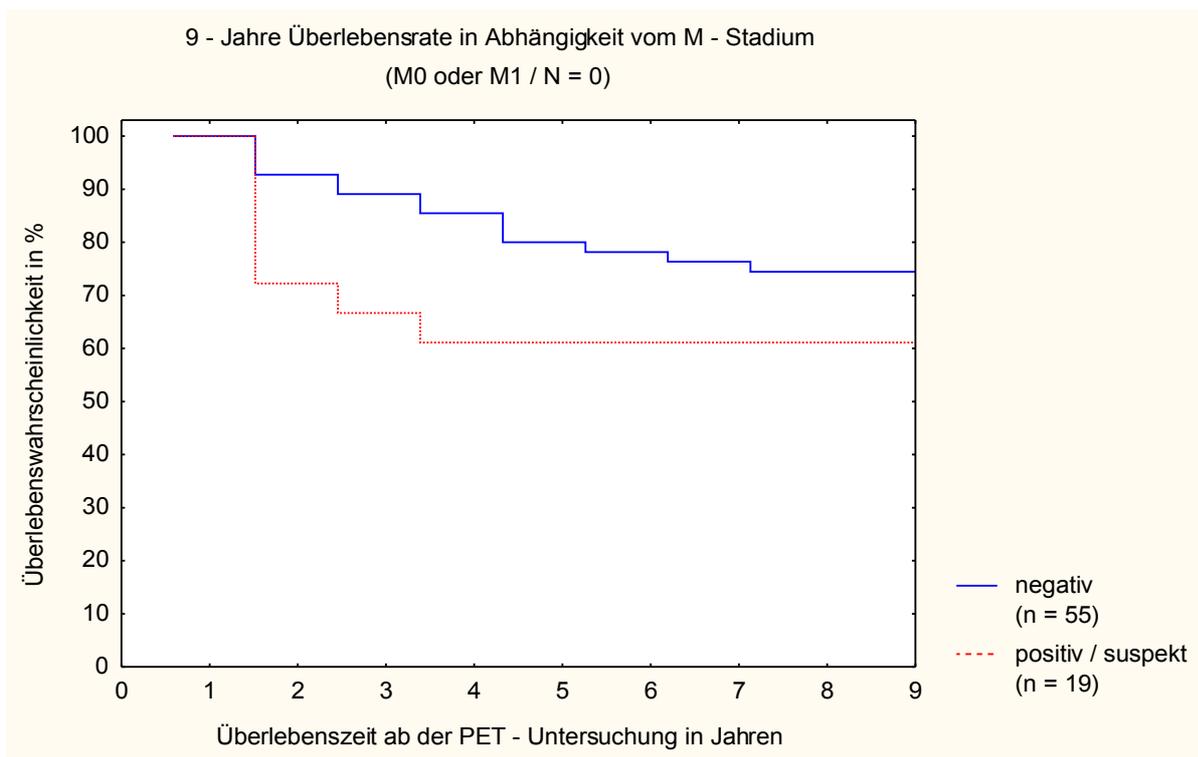


Abb. 17: 9-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom M-Stadium (N = 0)

Es wurden n = 74 Patienten betrachtet. Auch in dieser Graphik wird sichtbar, dass die Patienten mit negativem Befund eine etwas höhere Überlebensrate haben, als Patienten mit positivem PET-Befund. Nach 9 Jahren leben noch ca. 75 % der Patienten mit negativem Befund. Die Kurve der Patienten mit suspektem bzw. positivem Befund zeigt nach ca. 1,6 Jahren eine 75 prozentige Überlebenswahrscheinlichkeit. Nach 9 Jahren leben in dieser Gruppe noch 61 % der Patienten. Der Signifikanztest ergibt keinen Vorteil hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit negativem Befund gegenüber den Patienten mit suspekter bzw. positiver Diagnose (p = 0,065).

3.4.4.3. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom M-Stadium, wenn N = 1

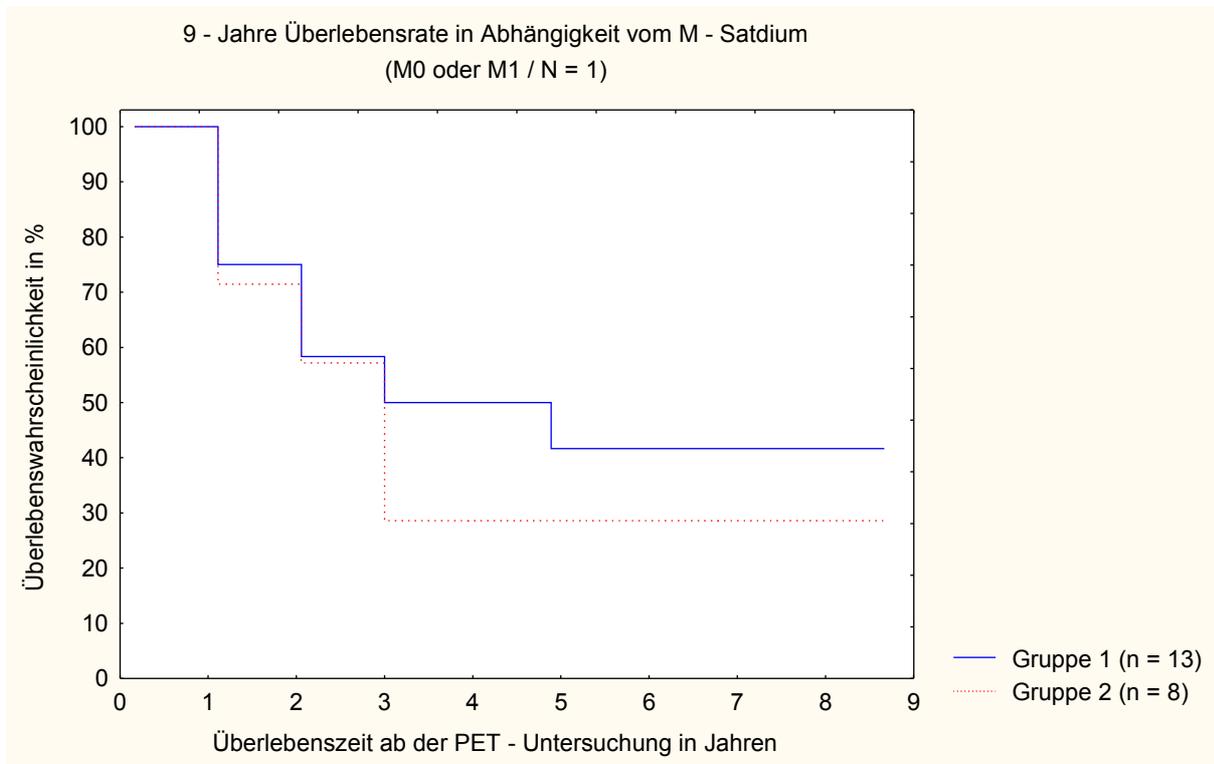


Abb. 18: 9 -Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom M-Stadium (N = 1)

In Abbildung 18 zeigt sich, dass nach ca. 1 Jahr bei beiden Gruppen eine ungefähr 75 %ige Überlebenswahrscheinlichkeit vorhanden ist. Nach 3 Jahren liegt bei beiden Gruppen eine Überlebensrate von 50 % vor. Nach 9 Jahren leben aus der Gruppe mit negativem PET-Befund (Gruppe 1) noch ca. 42 % der Patienten. Die Gruppe mit suspektem/positivem Befund (Gruppe 2) hat nach 9 Jahren eine Überlebensrate von ca. 30 %.

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen ($p = 0,23$).

3.5 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom PET- bzw. CT-Befund

Um eine Abgrenzung zwischen den PET- bzw. CT-Befunden treffen zu können, wurden alle Befunde tabellarisch erfasst, miteinander verglichen und ausgewertet. Bei 75 Patienten war sowohl der PET als auch der CT-Befund vorhanden. Es wurden drei Gruppen gebildet: eine Gruppe, die Patienten sowohl mit positivem PET- als auch CT-Befund enthielt ($n=24$). Die

zweite Gruppe, bestehend aus 42 Patienten, wies einen negativen PET- bzw. CT-Befund auf. Gruppe 3 beinhaltete die Patienten, bei denen sich ein positiver PET-Befund zeigte, jedoch der CT-Befund keine Hinweise auf Metastasen gab (n=9). Die Möglichkeit, dass der CT-Befund positiv war und der PET-Befund negativ, trat in dieser Studie nicht auf. In der Gruppe der Patienten mit positivem PET- und CT-Befund zeigte sich eine 75 prozentige Überlebenswahrscheinlichkeit nach ca. 2,5 Jahren und eine 50 prozentige Wahrscheinlichkeit nach 12,5 Jahren. In der Gruppe der Patienten mit negativem PET bzw. CT-Befund war die Überlebensrate noch über 75 % nach 13 Jahren. Die Gruppe mit positivem PET-Befund und negativem CT-Befund hatte eine 75 prozentige Überlebenswahrscheinlichkeit nach ca. 6 Jahren erreicht, nach 12,5 Jahren lebten noch 50 % der Patienten. Ein deutlich signifikanter Unterschied war zwischen der Gruppe mit positivem PET- bzw. CT-Befund und der Gruppe mit negativem PET- bzw. CT-Befund zu verzeichnen ($p=0,017$). Die Gruppe mit positivem PET- und negativem CT-Befund wies jedoch keine signifikanten Unterschiede zu den Gruppen mit negativem PET/CT-Befund ($p=0,052$) bzw. mit positivem PET/CT-Befund ($p=0,362$) auf.

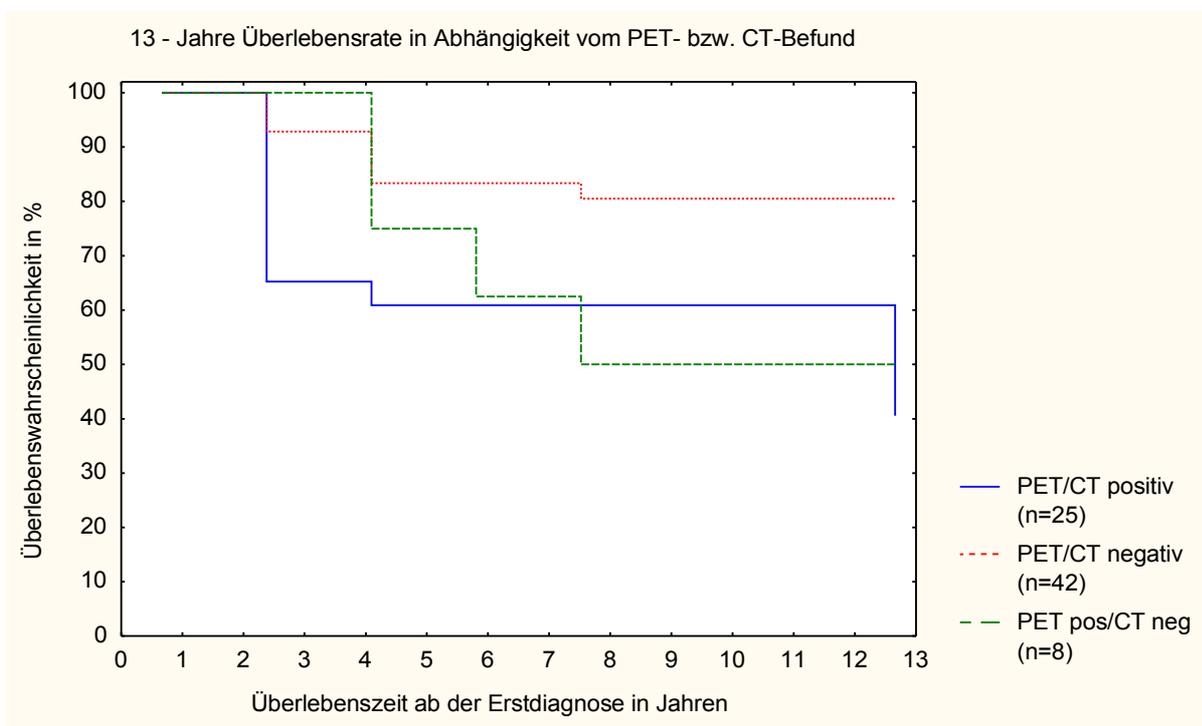


Abb. 19: 13 – Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom PET- bzw. CT-Befund

Es wurden 75 PET- bzw. CT-Befunde betrachtet, wie in Abbildung 20 ersichtlich wird, waren 25 CT-Befunde positiv und 50 negativ. Von den PET-Befunden waren 33 positiv und 42 negativ. Bei 10,7 % der Patienten war der PET-Befund positiv, wohingegen man bei dem CT-Befund keine pathologischen (malignitäts-typische oder –suspekte) Strukturen erkennen konnte.

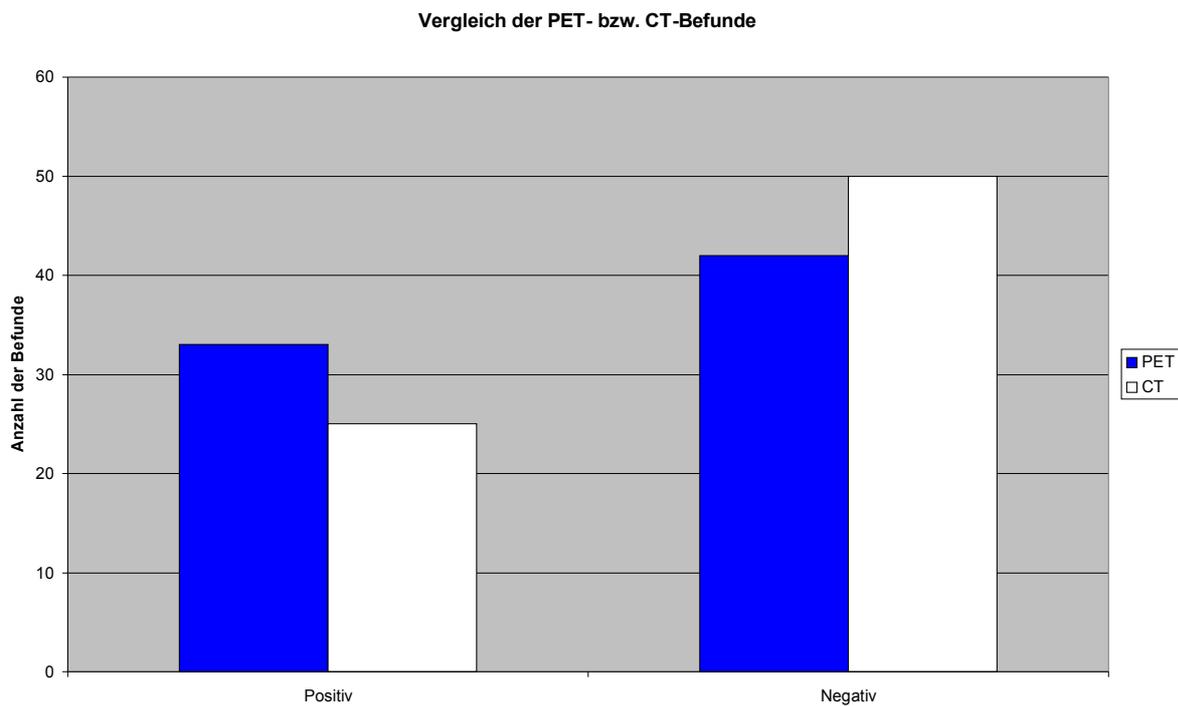


Abb. 20: Vergleich der PET- bzw. CT-Befunde

4. Allgemeine Diskussion

4.1. Malignes Melanom

4.1.1. Inzidenz, Ätiologie und Epidemiologie

Beim malignen Melanom handelt es sich um einen von den Melanozyten, den pigmentbildenden Zellen der Haut, ausgehenden neuroektodermalen Tumor.¹⁹

Die Melanominzidenz nimmt weltweit zu. Davon betroffen sind insbesondere stark sonnenexponierte hellhäutige Bevölkerungsgruppen. Bei einigen ethnischen Gruppen, wie Asiaten, Afrikaner sind die Zahlen derer, die an einem malignen Melanom erkranken sehr gering, oder aber die Tumoren sind nahezu ausschließlich im Schleimhautbereich oder palmoplantar lokalisiert. Unter den Risikofaktoren für das maligne Melanom werden Dispositions- (Gene) und Expositions-faktoren (z.B. Sonneneinstrahlung) unterschieden. Bei der Vielzahl von Einflüssen, die mit der Entstehung von malignen Melanomen assoziiert sind, treten nach dem heutigen Stand der epidemiologischen Untersuchungen konstitutionelle Merkmale am deutlichsten hervor. Wichtige konstitutionelle Risikofaktoren sind Hauttyp, Haarfarbe und Sommersprossen. Dazu wird zwischen vier verschiedenen Hauttypen unterschieden.²⁰

- Hauttyp I:* immer Sonnenbrand, kaum Bräunung auch nach wiederholter Bestrahlung
- Hauttyp II:* fast immer Sonnenbrand, mäßige Bräunung nach wiederholter Bestrahlung
- Hauttyp III:* mäßig oft Sonnenbrand, fortschreitende Bräunung nach wiederholten Bestrahlungen
- Hauttyp IV:* selten Sonnenbrand, schnell einsetzende Bräune

Polygene Erbfaktoren können zur familiären Häufung führen. Individuen mit hoher Nävus-Zahl und Träger von Melanomvorläufern (sog. dysplastische Nävi, kongenitale Nävi) sind besonders gefährdet. Die Bedeutung toxischer, medikamentöser oder endokriner Einflüsse (z.B. Gravidität, Kontrazeptiva) wird kontrovers diskutiert.³

4.1.2. Klinik und Histologie

Klinisch und histologisch lassen sich verschiedene Melanomtypen voneinander unterscheiden (Tab. 6):

Typ	Abkürzung	Proz. Anteil	Histologie
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	60 %	Fleck, entwickelt sich flach invasiv erhaben, häufig mit farblicher Vielfalt; pagetoides Muster der intraepidermalen Tumorkomponenten im Rand
Noduläres Melanom	NM	20 %	Primär knotiger, exophytischer, überwiegend schwarzbrauner, häufig erosiv-blutiger Tumor, dem eine initiale horizontale Wachstumsphase und damit die Möglichkeit zur Frühdiagnose fehlt
Lentigo- maligna- Melanom	LMM	10 %	Entstehung erst nach vielen Jahren aus einer Lentigo maligna, nahezu ausschließlich im Gesichtsbereich älterer Patienten
Akral-lentiginöses Melanom	ALM	5 %	Vorwiegend palmoplantar, aber auch sub- oder peringuinal ; in intraepidermaler Frühphase meist unscharf begrenzt und inkohärent pigmentiert
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	2,5 %	
Sonstige		2,5 %	

Tab. 6: Melanomeinteilung und Histologie

Einige Typen sind jedoch nicht klassifizierbar oder repräsentieren Mischformen. Zu den klinische Sonderformen zählen z.B. amelanotische Melanome, Schleimhaut- oder andere extrakutane Melanome. Sie machen einen Anteil von ca. 5% aller Melanome aus.

4.1.3. Stadieneinteilung

Bei ca. 90 % aller Patienten, die derzeit mit einem malignen Melanom zur Erstdiagnose kommen, wird zunächst ein Primärtumor ohne erkennbare Metastasierung diagnostiziert. Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim primären malignen Melanom ohne Metastasen sind folgende:

- *vertikale Tumordicke* nach Breslow am histologischen Präparat
- *der Invasionslevel nach Clark* (insb. die Unterscheidung zwischen Level II und III)
- *der klinisch-histologische Typ* (ungünstig: primär noduläre Melanome und akral-lentiginöse Melanome)
- *das Vorhandensein einer Ulzeration*
- *die Tumorlokalisation* (ungünstige Prognose für oberen Stamm, Oberarme, Hals und behaarten Kopf)
- *das Geschlecht* (signifikant schlechtere Prognose für Männer)

Die Metastasierungsform des malignen Melanoms kann sowohl primär lymphogen als auch primär hämatogen sein. Bei etwa 2/3 aller Erstmetastasierungen beschränkt sich zunächst die Ausbreitung auf das regionäre Lymphabflussgebiet. Eine regionäre Metastasierung kann manifest werden durch

- *Satelliten-Metastasen* (bis 2 cm um den Primärtumor), sowie mit lokalen Rezidiven nach Entfernung des Primärtumors mit ungenügendem Sicherheitsabstand
- *In-transit-Metastasen* (in der Haut bis zur ersten LK-Station)
- *regionären Lymphknotenmetastasen*

4.1.4. Diagnose

Bei einem neu Auftreten, Wachsen oder einer farblichen Veränderung eines Pigmentunors, liegt der Verdacht auf ein malignes Melanom vor. Ebenfalls auffällig ist ein Pigmentumor, wenn er dermatoskopisch nach der *ABCD-Regel* einzuordnen ist:

- A* *Asymmetrie des Aufbaus*
- B* *Begrenzung unregelmäßig*
- C* *Colorit sehr dunkel oder unregelmäßig innerhalb des Herdes*
- D* *Durchmesser größer als 5 mm*

Für die differentialdiagnostische Abklärung soll heute in jedem Fall die Auflichtmikroskopie herangezogen werden. Die Sensitivität der Diagnose kann durch einen geschulten Untersucher damit auf ca. 90 % erhöht werden. Eine Exzisionsbiopsie bei fraglicher Melanomdiagnose soll dreidimensional im Gesunden erfolgen. Sollte sich die Diagnose bestätigen, muss möglichst innerhalb eines Monats mit dem adäquaten Sicherheitsabstand nachexzidiert werden. Die klinische Verdachtsdiagnose eines Melanoms muss stets histologisch bestätigt werden.

Wichtig ist ebenfalls der Ausschluss unabhängiger Zweitmelanome oder weiterer Melanomvorläuferläsionen sowie ihrer Beurteilung. Für alle invasiven Melanome sollen zusätzliche Ausgangsuntersuchungen durchgeführt werden: Die Laboruntersuchungen bestehen aus der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Blutbild, LDH, Alkalische Phosphatase und Leberenzyme. Die Ausbreitungsdiagnostik umfasst eine Lymphknotenultraschalluntersuchung des regionären Abflussgebietes, Röntgen und Sonographie. Bei „high risk“ Melanomen (Tumordicke > 1,5 mm) kann fakultativ zum Metastasenausschluss oder als initiale Vergleichskontrolle CT, Skelettszintigraphie oder PET von Nutzen sein.³

4.1.5. Therapie

Die Therapiemöglichkeiten des malignen Melanoms kann man in fünf Gruppen einteilen:

1. *die operative Therapie:* was operativ entfernt wird und in welchem Sicherheitsabstand, ist stark von der Stadieneinteilung abhängig.
2. *die adjuvante Therapie:* umfasst die elektive Lymphadenektomie, die lymphoszintigraphisch kontrollierte Kontinuitäts-Dissektion, die hypertherme Extremitätenperfusion mit Zytostatika und die Chemoimmunotherapie.
3. *die Strahlentherapie:* sie wird palliativ als Therapie der Wahl bei cerebralen Filiae und Skelettbefall empfohlen.²¹ Bei inoperablen Lymphknotenmetastasen bzw. makroskopischen Tumorresten nach Operation erreicht die lokale Strahlenbehandlung eine langfristige lokale Tumorkontrolle in über 70 % der Fälle.²²
4. *die Chemotherapie:* generell sprechen Metastasen der Haut, der Weichteile, Lymphknoten und Lunge besser auf eine Chemotherapie an als viszerale, Skelett- oder Hirnmetastasen.²³
5. *die Immuntherapie und Immunochemotherapie:*
das Spektrum reicht von gut verträglichen Zweier-Kombinationen bis zu toxischen Vielfachkombinationen

Für weitere Therapiemaßnahmen eines malignen Melanoms ist die klinische Stadieneinteilung von entscheidender Bedeutung. Dabei werden die vertikale Tumordicke nach Breslow, eine bzw. keine Lymphknotenbeteiligung (N) und das Vorliegen einer bzw. keiner Metastase (M) als wichtige Parameter für die Stadieneinteilung herangezogen:

Klinische Stadieneinteilung:

<i>Stadium Ia</i>	<i>pT1 ($\leq 0,75$ mm)</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium Ib</i>	<i>pT2 (0,76 - 1,5 mm)</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium IIa</i>	<i>pT3 (1,51 - 4,0 mm)</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium IIb</i>	<i>pT4a (>4 mm)</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium IIIa</i>	<i>pT4a, pT4b</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium IIIb</i>	<i>jedes pT</i>	<i>N1, N2</i>	<i>M0</i>
<i>Stadium IV</i>	<i>jedes pT</i>	<i>N1, N2</i>	<i>M1</i>

Behandlung nach Tumorstadien:

Stadien Ia - Ib: Patienten, deren Primärtumor mit ausreichend Sicherheitsabstand entfernt wurde (Tab. 7) und bei denen keine Metastasen nachgewiesen wurden, werden über 10 Jahre in einem Abstand von 3- bis 6- Monaten klinisch kontrolliert. Bei diesen Patienten, aber auch bei Patienten anderer Stadien werden jährlich eine Lymphknoten-sonographie, Abdomensonographie und Röntgendiagnostik durchgeführt bis sie die 10-Jahre Rezidivfreiheit erreicht haben.

Tumordicke	Sicherheitsabstand (in situ gemessen)
MM in situ	0,5 cm
Breslow ≤ 1 mm	1 cm
Breslow $> 1 - \leq 4$ mm	2 cm
Breslow > 4 mm	3 cm

Tab. 7: Beim Primärtumor notwendig eingehaltener Sicherheitsabstand

Stadien IIa - IIIa: In Abhängigkeit von der prognostischen Aussage des sogenannten Sentinel-Lymphknotens (erste Lymphknotenstation im Umfeld des Tumors), wird entschieden, ob neben der Tumorexzision eine *elektive Lymphadenektomie* (= radikale Exzision regionärer

Lymphknoten ohne den klinischen Nachweis der Metastasierung) durchgeführt werden sollte. Dafür wird um den Primärtumor bzw. um die Exzisionsregion - nach radioaktiver Markierung - das drainierte Abflussgebiet festgelegt und der, bzw. bei mehreren Abflüssen, die nächstliegenden Lymphknoten exstirpiert. Bei Befall des Lymphknotens mit Melanomzellen sollte eine elektive Lymphadenektomie durchgeführt werden.

Die *adjuvante Chemotherapie* sollte nur bei Patienten mit dicken malignen Melanomen (pT4) durchgeführt. Bei Patienten mit mittlerer Melanomdicke (pT3), bei denen zusätzliche Risikofaktoren vorliegen, wird ebenfalls die adjuvante Therapie angewandt.

Stadien IIIa - IIIb: (Stadien der regionären Metastasierung) Bei Befall der regionären Lymphknoten ist die radikale *Lymphadenektomie* der drainierenden Lymphknotenstationen indiziert. Weiterhin sollte eine *adjuvante Chemo- bzw. Immuntherapie* durchgeführt werden.

Bei Lokalrezidiven im Narbenbereich (IIIa) wird eine Nachexzision durchgeführt. Bei Satelliten und In-Transit-Metastasen an den Extremitäten ist zusätzlich zur chirurgischen Entfernung der Metastasen die *hypertherme Perfusionstherapie* zu erwägen. Bei Lokalrezidiven im Narbenbereich (IIIa) wird eine Nachexzision durchgeführt.

Stadium IV: (Stadium der Fernmetastasierung) In diesem Stadium ist es wichtig alle Mittel zu nutzen, um die Tumormassen zu reduzieren. Die *chirurgischen, chemo- und strahlentherapeutischen Maßnahmen* haben ausschließlich palliativen Charakter. Bei der Entscheidung über die passende Therapie muss zwischen der Belastung für den Patienten und dem zu erwartenden Ergebnis abgewogen werden.

Möglichst *operativ* entfernt werden, sollten solitäre Metastasen in ZNS, Leber und Lunge. Durch eine *Chemotherapie* kann bei disseminierter Metastasierung in die Weichteile, Lunge und Leber eine teilweise oder mitunter vollständige Tumorremission bewirkt werden, was lebensverlängernd wirken kann.

Bei Knochen- und disseminierten Hirnmetastasen ist besonders die *Strahlenbehandlung* indiziert.²⁴

4.1.6. Nachsorge

Da in den ersten 5 postoperativen Jahren 90 % der Metastasen auftreten, ist deshalb die Nachsorge intensiv zu gestalten. Der Umfang und die Frequenz der Nachsorgeuntersuchungen orientieren sich an den initialen Tumorparametern bzw. dem Tumorstadium. Spätmetastasen sind jedoch nicht selten, deshalb wird generell eine Nachsorge über 10 Jahre empfohlen. Gleichzeitig kann dadurch auch das vermehrte Auftreten von Zweitmelanomen in den ersten 10 Jahren kontrolliert werden.³

4.1.7. Prognose

Statistisch gesehen, liegt die 10-Jahre Überlebensrate in den verschiedenen Stadien zwischen 3 % und 97 %. In den Stadien Ia - IIb (ohne nachweisbare Metastasierung) ist die Prognose von Tumordicke und Eindringtiefe des Primärtumors abhängig.

Prognostisch günstiger sind die Melanome im Bereich der Extremitäten als im Bereich des Rumpfes oder des Kopfes, da hier die Metastasierung nach vielen Richtungen stattfinden kann.

Ein weiteres prognostisches Kriterium ist die Tumordicke nach Breslow. Die Tumordicke setzt die Prognose und das individuelle Risiko in Beziehung zur absoluten vertikalen Tumorausdehnung. Die Korrelation zwischen Tumordicke und Tumoreindringtiefe verändert sich in den einzelnen Körperregionen, da sich die Dicke der Hautschichten unterscheidet.

Eine besondere prognostische Bedeutung kommt dem Sentinel-Lymphknoten zu. Bei positivem Sentinel-Lymphknoten ist die 5-Jahre-Überlebensrate schlechter als bei negativem Lymphknoten unabhängig von der Tumordicke.

4.2. Positronenemissionstomographie (PET)

4.2.1. Allgemeines zur PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit ^{18}F -markierter Desoxyglukose (FDG) stellt mittlerweile in der Onkologie ein international anerkanntes Verfahren dar.²⁵ Die PET bezeichnet ein nuklearmedizinisches, nicht invasives Schnittbildverfahren mit dem Stoffwechselprozesse des Körpers auf molekularer Ebene in einer Untersuchung erforscht, und in räumlicher Verteilung sichtbar gemacht werden können.

Der Wissenschaftsrat hat am 13.07.2001 zur Anwendung von PET festgestellt, dass sich das Verfahren insbesondere in der Onkologie, zu einer wichtigen diagnostischen Routinemethode entwickelt hat. Er geht davon aus, dass „der klinische Einsatz der PET in Krankenhäusern der Maximalversorgung künftig zum Standard in der Patientenversorgung gehören wird“.²⁶

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des eingesetzten Radionuklids, kann die Methode kurzfristig wiederholt werden und wird somit besonders zur Kontrolle des Verlaufs bei Patienten mit malignen Tumoren angewandt.²⁷

Dadurch, dass maligne Veränderungen einen erhöhten Stoffwechsel in Abhängigkeit von der Proliferationsrate aufweisen, ist somit eine Beurteilung der Dignität im Vergleich zu den gesunden Geweben möglich.²⁸ Dies lässt einen klaren Vorteil bei der PET-Untersuchung im Gegensatz zu den anderen morphologischen Diagnoseverfahren wie CT, MRT und Ultraschall erkennen. Dagegen ermöglicht PET nur eine relative Aussage über Größe und Ausdehnung eines Tumors.^{15, 29, 30}

Es wurde festgestellt, dass die Aussagefähigkeit (Sensitivität und Spezifität) höher und die Strahlenexposition des Patienten (effektive Dosis) geringer ist im Vergleich zu anderen Tumorszintigraphien, wie z.B. das Diagnoseverfahren mit ^{67}Ga .³¹

In einer Studie von Holder et al. (1998), der die Effektivität der PET beim Aufspüren von Melanom-Metastasen untersuchte, wurde gezeigt, dass die PET-Untersuchung eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 83 % aufwies.⁷

Auch Eigved A. et al. (2000) bestätigte in ihrer Studie, dass PET eine wesentlich höhere Sensitivität (97%) bzw. Spezifität (56 %) gegenüber den konventionellen Methoden (Sensitivität 62 %, Spezifität 22%) aufwies.⁵

Acland et al. (2000) führte eine retrospektive Analyse am „St Thomas Hospital“ in London durch, in der er alle PET-Untersuchungen hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität untersuchte, die seit 1974 an Patienten mit malignem Melanom durchgeführt wurden. Auch hier wurde eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 87 % bestätigt.³²

Aber auch in den Studien von Steinert et al. (1995), Crippa et al. (2000), und Tyler et al. (1999), die an Patienten mit malignem Melanom durchgeführt wurden, wurde eine hohe Sensitivität bzw. Spezifität von PET bewiesen.^{33, 34, 8}

Bei der Untersuchung des eigentlichen Primärtumors, die durch einen erfahrenen Kliniker durchgeführt wird, kommt PET zunächst noch nicht zum Einsatz.¹⁶ Erst beim Aufspüren von Organ- oder Lymphknotenmetastasen findet die PET Anwendung.

Große Bedeutung hat PET sowohl bei der Verlaufskontrolle vom pT3- und pT4-Stadium als auch von Fernmetastasen. Ebenfalls sinnvoll ist eine PET-Untersuchung beim N- und M-Staging ab einer Breslow'schen Tumordicke von 1,5 mm, da in der Regel erst hier ein erhöhtes Risiko vorliegt und systemische Manifestationen (Lymphknotenbefall, Organmetastasen) beobachtet werden.³⁵

Aber auch in der Rezidivdiagnostik ist die PET ein empfindliches und äußerst hilfreiches diagnostisches Verfahren Tumorrezidive durch FDG-Anreicherungen von narbig und fibrotisch verändertem Geweben unterscheiden zu können.¹⁶

4.2.2. Physikalische und biochemische Grundlagen der PET

4.2.2.1. Physikalische Grundlagen

Die Besonderheit der PET besteht in der Tatsache, dass bestimmte Stoffe mit sogenannten Positronenstrahlern markiert werden, welche bei ihrem Zerfall Positronen (negativ geladene Elektronen = Antielektronen) emittieren, die in einer Materie-Antimaterie-Reaktion (Annihilation) mit ubiquitär vorhandenen Elektronen reagieren. Aus dieser Reaktion resultieren zwei Gammaquanten (Photonen), die in einem Winkel von 180° zueinander ausgesendet werden (sogenannte „Vernichtungsstrahlung“). Beide Photonen haben eine Energie von jeweils 511 KeV. Die Registrierung dieser zeitgleich entstehenden Photonen wird von einem Detektorring registriert. Der Detektorring besteht aus paarweise geschalteten Einzeldetektoren (Szintillationskristalle), die als Koinzidenzschaltung miteinander verbunden sind. Nur wenn in

beiden gegenüberliegenden Detektoren nahezu zeitgleich (Zeitverzögerung maximal 12 ns) jeweils ein Photon ankommt, wird dieses Ereignis als Zerfall eines Fluor-18 Atoms gewertet. Die Photonen verursachen im Szintillatorkristall Lichtblitze, welche wiederum über spezielle Schaltungen in elektrische Impulse zur digitalen Weiterverarbeitung umgewandelt werden. Mit dieser Messanordnung lässt sich der Zerfallsort auf der Verbindungslinie dieses Detektorpaars (Rekonstruktion über Rückprojektion) bestimmen und durch entsprechende Computerprogramme qualitative und quantitative Schnittbilder produzieren.

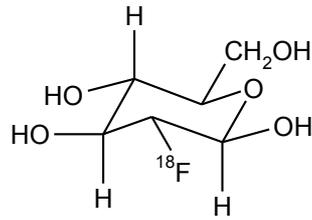
4.2.2.2. Biochemische Grundlagen

Für PET-Untersuchungen werden Biomoleküle, sogenannte Tracer bzw. Radiopharmaka verwendet, die einerseits am Stoffwechselgeschehen im Körper teilnehmen, andererseits mit radioaktiven Isotopen markiert sind (biologisch-*ähnliche* Substanzen) oder radioaktive Isotope enthalten (C,N,O) (biologisch-*identische* Substanzen) und damit durch ihre radioaktive Strahlung im Körper verfolgt werden können. PET-Tracer unterscheiden sich biologisch und chemisch, zumindest beim Einsatz von C, O und N, nicht von den gleichwertigen, nicht-markierten Substanzen und werden deshalb in gleicher Weise metabolisiert und letztendlich wieder ausgeschieden.

Als radioaktive Isotope werden für PET kurzlebige Positronenstrahler wie ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , und ^{18}F mit Halbwertszeiten (HWZ) von 2 - 110 Minuten verwendet. Die Herstellung dieser Isotope erfolgt in einem Zyklotron.³⁶ Der Einbau in die Tracermoleküle erfolgt durch speziell ausgearbeitete chemische Synthesen.⁴

In der PET-Tumordiagnostik wird bisher am häufigsten [^{18}F]Fluordesoxyglucose (FDG) eingesetzt. Mit diesem Radiopharmakon lässt sich die Glucoseutilisation von Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen untersuchen (siehe 4.2.). Von Vorteil ist die relativ hohe Halbwertszeit von Fluor-18 (HWZ = 110 Minuten), die unter anderem auch eine Ganzkörperuntersuchung des Patienten erlaubt.

Strukturformel von FDG:



4.2.2.3. Dosimetrie

In der Regel wird eine Dosis 185 - 740 MBq (5-20 mCi) an FDG intravenös appliziert. In den vorliegenden Untersuchungen wurden ca. 185-296 MBq (5-8 mCi) dosiert, was einer Menge von 0,2-2µg (1-10pMol) Desoxyglukose entspricht.

Die dabei auftretenden Strahlenbelastungen variieren zwischen den einzelnen Organen:

- Blasenwand: 120µSv / MBq
- Herz: 45µSv / MBq
- Hirn: 29µSv / MBq
- Ovarien + Testes: 20µSv / MBq

Die Ganzkörper-Äquivalenzdosis liegt zwischen 21 und 27 µSv / MBq.^{37, 38}

Bei einer injizierten FDG-Dosis von ca. 370 MBq (10mCi) beträgt die Ganzkörper-Äquivalenzdosis demnach zwischen 7,8 mSv und 10 mSv. Im Vergleich mit einer CT Bauchraum-Untersuchung (20 mSv) beträgt die Äquivalenzdosis der PET-Untersuchung nur die Hälfte. Die natürliche Strahlenbelastung mit ca. 2 - 6 mSv / Jahr für die Bevölkerung liegt PET nur um etwa den Faktor von ca. 2 darüber.⁶⁵

4.3. FDG-Metabolismus und Tumorstoffwechsel

FDG verhält sich nach intravenöser Gabe analog zu Glucose im Körper. In die Zellen der einzelnen Organe, wie Gehirn, Herz, Niere, Lunge und Leber wird es durch transmembranöse Proteine aufgenommen. Durch glomeruläre Filtration und unvollständige Reabsorption wird es

renal wieder eliminiert.^{39, 40} Ungefähr 4% der injizierten Dosis sind nach etwa 30 Minuten über den Urin schon wieder ausgeschieden und nach zwei Stunden mehr als 20% .

Eine signifikante Glucoseutilisation bzw. FDG-Anreicherung beobachtet man im nüchternen Ruhezustand nur in den Basalganglien und im Cerebellum.⁴ Malignes Gewebe lässt sich durch den Vergleich der unterschiedlichen Anreicherungen von FDG im gesunden Gewebe gut bestimmen.

Tumorzellen haben einen höheren Glukosestoffwechsel und damit eine höhere Glucoseutilisation im Vergleich zu gesundem Gewebe.^{41, 42} Die Ursache liegt darin begründet, dass eine höhere Glucosemenge benötigt wird für die in Malignomen stattfindende anaerobe Glycolyse. Aufgrund der geringen ATP-Gewinnung wird mehr Glucose gebraucht, um den Energiebedarf der Tumorzellen zu decken.⁴

Erste Anzeichen auf einen malignen Tumor sind somit in einem gesteigerten Glukosestoffwechsel zu sehen.⁴³ Die erhöhte Glucosekonzentration in Tumorzellen resultiert einmal in der Überexpression von spezifischen Glucosetransportern, zum anderen im Mangel an Glukose-6-phosphatase (Gegenspieler zu Hexokinase), die essentiell für den Glukose-Metabolismus ist, und zusätzlich an einer erhöhten Hexokinaseaktivität.⁴

In einem ersten metabolischen Schritt wird FDG in der Tumorzelle durch Hexokinase zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert, bleibt jedoch auf dieser Stufe stehen, wohingegen Glukose-6-Phosphat weiter metabolisiert werden kann. Der Mangel an Glukose-6-Phosphatase (Gegenspieler zu Hexokinase) verlangsamt die Rückumwandlung von FDG-6-Phosphat, so dass es zu einer intrazellulären Akkumulation des Radiopharmakons FDG kommt.⁴⁴ Für die Aufnahme von FDG in die Tumorzelle ist seine Konzentration im Blut entscheidend.

Bei radioaktiv markierter Glukose findet dieses Trapping nicht statt, da es aufgrund der raschen Umwandlung zu H₂O und CO₂ auch zu einer raschen Abnahme in den Tumorzellen kommt. Glukose ist somit als Radiotracer nicht geeignet.

Erfahrungen aus der Literatur zeigen deutlich, dass eine Reihe von malignen Tumoren eine kontinuierliche FDG-Anreicherung bzw. ein Plateau zeigen, während in normalen Geweben (Ausnahme Hirn und Myokard) nach einer initialen Anreicherung FDG wieder „ausgeschwemmt“ wird.⁴ Aus dieser Tatsache lassen sich deutliche Schlüsse ziehen in der Bewertung von gesundem und malignem Gewebe.

4.4. Anwendung der PET in der Onkologie

Die Positronen-Emissions-Tomographie wird in vielen verschiedenen Bereichen der Onkologie angewandt. Es ist jedoch von großer Wichtigkeit, eine genaue Abwägung der Indikation in den verschiedenen Gebieten vorzunehmen, um dem Kosten-Nutzen-Faktor gerecht zu werden.

Beim *Staging von Tumoren* ist vor allem eine korrekte Ausbreitungsdiagnostik von großer Bedeutung. Im Gegensatz zu den anderen morphologischen, bildgebenden Verfahren wie CT und MRT hat die PET-Untersuchung den Vorteil, dass sich Ganzkörperuntersuchungen routinemäßig durchführen lassen. Außerdem hat der Einsatz von FDG-PET gezeigt, dass durch die Anreicherung von FDG in einer Reihe von Tumoren, im Vergleich zu normalen Geweben, sowie die hohe Auflösung moderner Scanner, auch die Darstellung von kleinen malignen Prozessen (z.B. Lymphknotenmetastasen) und von Organmetastasen (Lunge, Leber) mit hoher Sensitivität möglich ist.⁴

Bei der Diagnosestellung eines *Primärtumors* findet die PET-Untersuchung keine häufige Anwendung, da sie in der Beurteilung von Tumorausdehnung und Infiltrationsverhalten den morphologischen Verfahren (CT und MRT) unterlegen ist.

Bei der *Beurteilung von vergrößerten Lymphknoten* hinsichtlich deren Malignität wird die PET-Untersuchung aufgrund ihrer funktionellen Darstellungsweise von Weichteilgeweben sehr häufig eingesetzt. Gerade bei Patienten mit Tumoren, die ein hohes Risiko an Lymphknotenmetastasen aufweisen, wie z. B. die malignen Melanome, Kopf-Hals-Tumoren oder Mammakarzinome, ist die FDG-PET zur Verbesserung des Lymphknotenstagings indiziert. Es können somit suspekte Aussagen der morphologischen Diagnosemethoden (CT, MRT, Ultraschall) genauer belegt werden.

Ebenfalls eignet sich die FDG-PET zum Auffinden von *Fernmetastasen* in den typischen Organen wie Lunge, Leber, Mediastinum oder Knochenmark, da die hohe Stoffwechselaktivität der Metastasen im CT bzw. MRT (aufgrund der morphologischen Darstellungsweise) nicht wiedergegeben wird und somit eine verminderte Diagnosefähigkeit gegenüber PET vorliegt.⁴ Die Metastasen im Gehirn stellen da jedoch eine Ausnahme dar. Das Gehirn zeigt selbst eine intensive FDG-Aufnahme, die der Glucoseutilisation der meisten Tumoren entspricht und somit keine eindeutige Differenzierung vorgenommen werden kann. Eine Ausnahme stellen hier die Filiae im Marklager (z.B. Lymphome) dar.

Für die *Rezidivdiagnostik* von Tumoren ist vor allem die Differenzierung von Narben- bzw. neu auftretendem malignen Gewebe von großer Bedeutung. Durch die funktionelle Darstellungsweise

kann die FDG-PET mit einer sehr hohen Spezifität zwischen malignem (Rezidiv) und benignem (Narbe) Gewebe unterscheiden.^{45, 46} In Verbindung mit den morphologisch bildgebenden Verfahren (CT, MRT, Ultraschall) kann ein deutlicher Zugewinn der diagnostischen Genauigkeit beobachtet werden und vor allem die Beurteilungssicherheit „maligner versus benigner Prozess“ deutlich verbessert werden.⁴ Für das *Therapiemonitoring* eines Tumorpatienten kann die Positronen-Emissions-Tomographie ebenfalls herangezogen werden, vor allem um die Dignität morphologischer Veränderungen (Narbe, Restvitalität/Tumorrezidiv) abzuklären. Um eine Aussage über das Ansprechen eines Chemotherapeutikums bei einem Patienten zu treffen, eignet sich die PET im Gegensatz zu den morphologischen Diagnosemethoden ebenfalls sehr gut, da die morphologischen Verfahren (CT, MRT) den Nachweis über Volumenänderungen erst nach relativ langen Zeitintervallen darstellen können.

Es gibt aber auch eine Reihe von limitierenden Faktoren beim Einsatz von PET in der Onkologie. Bestrahlung oder Chemotherapie die nur einige Tage zurückliegen, können in der reaktiven Phase zu einer vermehrten FDG-Anreicherung und somit zu einer Fehlinterpretation führen. Des weiteren können akut-entzündliche Prozesse einen malignen Prozess maskieren oder vortäuschen, da sie einen erhöhten Glucosebedarf aufweisen.⁴ Ebenfalls zeigen hoch differenzierte Tumore (z.B. differenziertes Schilddrüsenkarzinom) oder langsam wachsende Tumore (z.B. Prostatakarzinom) einen nicht signifikant erhöhten Glukosestoffwechsel im Vergleich zum umgebenden Gewebe auf.

Es ist also von größter Wichtigkeit eine adäquate Patientenselektion im Vorfeld der PET-Untersuchung zu treffen und die Korrelation mit aktuellen Befunden zu sichern, um eine hohe Sensitivität und Spezifität mit einer PET-Untersuchung zu erreichen. Eine sogenannte Konsensuskonferenz legte fünf unterschiedliche Bewertungskriterien fest für die Indikationsstellungen von PET in den verschiedenen Bereichen der Onkologie:⁴⁷

- 1a Klinischer Nutzen ist ohne Einschränkung erwiesen
- 1b Klinischer Nutzen ist wahrscheinlich
- 2 In Einzelfällen hilfreich
- 3 Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
- 4 Meistens ohne klinischen Wert (aus grundsätzlichen Überlegungen oder bei gesicherter Datenlage).

4.5. Klinische Erfahrung der PET an ausgewählten Tumoren

Die FDG-Positronenemissionstomographie findet bei vielen Tumoren Anwendung, wobei sich jedoch die Indikationsstellungen in den einzelnen Fällen unterscheiden. In diesem Kapitel wird der Einsatz von PET bei ausgewählten Tumoren genau beschrieben. Ganz ausführlich werden die malignen Melanome in Kapitel 4.1. abgehandelt.

Bei der Erstdiagnose eines *malignen Melanoms* spielt PET zunächst keine Rolle. Erst bei der Verlaufskontrolle und beim initialen Staging eines Melanoms mit hoher Metastasierungswahrscheinlichkeit (Breslow >1,5 mm, klinisches Stadium II und III) kommt die PET-Untersuchung zum Einsatz.⁴

Die PET wird zur Diagnostik der Wertigkeit von unklaren pulmonalen Rundherden - insbesondere bei Risikopatienten - angewendet, zum Nachweis eines Rezidivs und präoperativem Staging eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).²⁷

Ebenfalls zum Einsatz kommt die PET-Untersuchung bei *Hirntumoren*, um deren Malignität von Gliomrezidiven zu unterscheiden, den geeigneten Biopsiort bei Gliomen festzustellen und deren biologische Aggressivität zu beurteilen. Große Bedeutung kommt der PET-Untersuchung auch zur Unterscheidung eines Gliomrezidivs von einer Radionekrose zu.²⁷

Bei den an einem sogenannten *CUP-Syndrom (Cancer of unknown primary)* erkrankten Patienten, wird die FDG-PET in Form von Ganzkörperuntersuchungen eingesetzt und zeigt gegenüber den morphologischen Untersuchungen einen klaren Vorteil.⁴⁸

Bei *kolorektalen Karzinomen* wird eine PET-Untersuchung sowohl zur Therapiekontrolle nach einer Chemotherapie eingesetzt, als auch um das Restaging bei begründetem Verdacht auf ein Rezidiv bzw. Metastasierung zu bewerten.²⁷

Um die Dignität von *Pankreastumoren* und deren Lokalrezidive nachzuweisen, wird ebenfalls PET durchgeführt. Da *maligne Lymphome* wie *Hodgkin* und *Non-Hodgkin* eine sehr hohe Aufnahme von FDG proportional zum Malignitätsgrad aufweisen, ist die PET hier sowohl zum Primärstaging als auch zur Verlaufskontrolle geeignet.²⁷

4.6. Weitere konventionelle Diagnoseverfahren

4.6.1. Sonographie (Ultraschall)

Die in der medizinischen Diagnostik eingesetzte Ultraschallmeßmethode wird auch bei malignen Melanomen angewandt. Die strahlenbelastungslose Untersuchung beruht auf einer Aussendung von Schallwellen (3,5-7,5 MHz) im Ultraschallbereich.⁴⁹

Diese Methode arbeitet mit einem sogenannten Echoimpulsverfahren. Das Prinzip beruht darauf, dass ein Teil der ausgesandten Energie an den Grenzflächen zwischen Medien unterschiedlichen Wellenwiderstandes, wie z.B. Organoberfläche, Blutgefäße, Weichteilschichten reflektiert wird. Durch einen piezoelektronischen Kristall (Schwingungsfrequenz von ca. 1-30 MHz), auch Transducer genannt, werden kurze Ultraschallimpuls in das Gewebe ausgesendet, wodurch gleichzeitig eine Zeitmessung gestartet wird. Direkt nachdem der Transducer den Impuls ausstrahlt, ist er bereit, ein von den Grenzflächen reflektiertes Signal zu empfangen. Er dient also als Schallwellensender und -Empfänger in einem. Durch die Zeitspanne zwischen Impulsabstrahlung und Empfang des reflektierten Signals ergibt sich über die Schallgeschwindigkeit die genaue Tiefe der reflektierenden Grenzschichten im Gewebe. Durch die Echosignale wird ein maßstabsgetreues Abbild der verschiedenen Medien auf einem Bildschirm reproduziert.⁵⁰

Eingesetzt wird die Sonographie bei der Differenzierung von gesundem Gewebe gegenüber kleinen pathologischen Prozessen. So ist es durch die Ultraschalldiagnostik möglich, zystische Gewebe von soliden Tumoren zu differenzieren. Deutliche Nachteile gegenüber der Positronen-Emissions-Tomographie sind jedoch in der mangelnden Verdrängung umgebender Gewebsstrukturen und die erschwerte Differenzierung zwischen Narben und Rezidiven zu sehen. Routinemäßig kommt die Sonographie zur Erkennung pathologischer Lymphknoten zum Einsatz. Da dieses Verfahren strahlenbelastungslos ist, kann es beliebig oft wiederholt werden.

Die Sensitivität ist in der Ultraschalldiagnostik relativ hoch (84 %), wobei die Spezifität dagegen geringer ist (68 %).⁵²

4.6.2. Computertomographie (CT)

Bei der Computertomographie handelt es sich um ein spezielles, röntgenologisches Untersuchungsverfahren bei der Querschnittsbilder (Schichtaufnahmen) des Körpers erstellt werden.⁵³

Dabei kreist eine Röntgenröhre senkrecht zur Körperachse des Patienten. Diese Röhre erzeugt mit einer Hochspannung von 120 bis 150 kV einen z. B. fächerförmigen Röntgenstrahl, der den Körper in gewünschter Ebene durchstrahlt. Die von dieser Röhre ausgesandten Röntgenstrahlen werden von Detektoren registriert. Diese rotieren in fester mechanischer Kopplung mit der Röntgenröhre um den Patienten oder sie sind als Detektorkranz um den Patienten angeordnet. Je nach Gewebedichte wird der einstrahlende Röntgenstrahl unterschiedlich stark geschwächt. Die gewebsspezifisch geschwächten Röntgenstrahlen treffen auf die Detektoren und erzeugen elektrische Impulse, die an einen Computer weitergegeben werden. Dieser wertet nun aus allen, ihm für eine Schicht zukommenden Werten aus, in welchem Bereich der Schicht es zu starken oder geringeren Schwächungen kommt und ordnet so jedem Volumenelement der Schicht einen Dichtewert zu. Diese Werte werden auch als Hounsfield-Einheiten (HE) bezeichnet. Jedem Dichtewert wird eine Graustufe zugeordnet: weiß bei starker Absorption und hohem HE-Wert (Knochen $\cong +1000$), schwarz bei fehlender Absorption und weit negativem HE-Wert (Luft $\cong -1000$). Als Nullpunkt wird die Dichte von Wasser festgelegt. Schließlich werden so alle Daten zu einer Bildinformation transformiert.^{50, 54}

Die Computertomographie kommt hauptsächlich in der Tumordiagnostik zum Einsatz. Besonders die Lokalisation und Größe von malignen Tumoren kann gut beurteilt werden und es kann eine Aussage über die Beziehung zu den Nachbargeweben getroffen werden. Ebenfalls wird es beim Aufspüren von Fernmetastasen genutzt.⁵⁵ Da die CT anatomische Strukturen sehr präzise darstellt und man einen sehr guten Überblick über den zu operierenden Bereich bekommt, sollte sie vor größeren chirurgischen Eingriffen durchgeführt werden.⁵⁶

Die CT hat einen unbedeutenden Stellenwert in der Rezidivdiagnostik von bereits operierten Tumorpatienten. Durch ihre morphologische Darstellungsweise gelingt nur in seltenen Fällen eine frühzeitige Differenzierung zwischen rezidivierenden, tumorösen Strukturen und bereits vorhandenem Narbengewebe. Somit hat die Positronen-Emissions-Tomographie einen entscheidenden Vorteil in diesem Bereich, da sie die Unterschiede im Glucosestoffwechsel in den verschiedenen Geweben registriert.⁵⁶ Die Glucoseutilisation ist in tumorösem Gewebe hoch und in narbigem Gewebe niedrig.

Die Sensitivität bzw. Spezifität der CT liegt bei Primärtumoren bei 68 % bzw. 69 % und bei der Diagnose von Rezidiven bei 63 % bzw. 80 %, wobei beim letztgenannten Wiederholungsuntersuchungen notwendig sind, um so Größenveränderungen sicher zu erfassen⁵⁶

4.6.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie basiert auf einem computergestützten bildgebenden Verfahren, das zur Darstellung von besonders nicht knöchernen Strukturen genutzt wird. Zur Bildherstellung werden keine Röntgenstrahlen, sondern Magnetfelder verwendet. Es zeichnet sich durch eine hohe und kontrastreiche räumliche Auflösung aus.⁵⁷

Die MRT beruht auf dem Grundprinzip, dass alle Atome (z. B. Wasserstoffkerne) mit einer gebrochenen Kernspinquanzenzahl eine Kernresonanz aufweisen. Diese Atomkerne besitzen aufgrund ihrer Rotation um die eigene Achse (Kernspin) und ihrer Ladung ein magnetisches Moment, das mit einem Dipol verglichen wird. Werden nun diese Dipolmagneten in ein Magnetfeld gebracht, richten sie sich entsprechend dem äußeren Magnetfeld aus und weisen eine ungeordnete Kreiselbewegung um die Feldachse des äußeren Magnetfeldes auf. Wird nun eine Hochfrequenz-Energie eingestrahlt, werden die über eine Eigenrotation verfügenden Atomkerne in einer bestimmten Weise ausgerichtet und nehmen eine höher energetische Stellung ein. Nach Abschluss der Hochfrequenz-Einstrahlung kehren die Atomkerne aus ihrem angeregten Zustand unter Abgabe von Hochfrequenz-Energie wieder in ihren Ruhezustand zurück. Diese von den Atomkernen ausgestrahlte Energie wird durch geeignete Antennen registriert, um dann zwecks Bildberechnung verarbeitet zu werden.

Durch unterschiedliche Aufnahmepositionen werden so einzelne Körperschichten abgetastet und erfasst. Anschließend wird das Ergebnis zu einem zwei- oder dreidimensionalen Bild zusammengesetzt. Ein großes Potential der MRT liegt in der hohen Auflösung und Darstellung kleiner anatomischer Strukturen. Dadurch zeigt sich auch ein guter Kontrast zwischen verschiedenen Weichteilgeweben und Flüssigkeit.⁵⁷

In der Studie von Stuckensen et al. (2000) wurden Patienten mit Mundhöhlenkarzinom untersucht. Dabei wurden eine Sensitivität der MRT von 64 % und eine Spezifität von 69 % festgestellt.⁵²

Das Prinzip der MRT beruht darauf, dass sich bestimmte Gewebe in ihrer Protonendichte und ihren chemischen Eigenschaften unterscheiden (v.a. Weichteilgewebe) und dadurch die einzelnen Strukturen diagnostiziert werden können.

Somit können Strukturen differenziert werden, die gleiche Absorptionseigenschaften gegenüber ionisierenden Strahlen besitzen und somit im CT oder einer Röntgenaufnahme nicht bzw. nur bedingt unterschieden werden können. Durch die genaue Abzeichnung anatomischer Strukturen können somit Veränderungen sichtbar dargestellt werden.⁵⁸

Bei pathologisch veränderten Lymphknoten wird die Größe und Größenveränderung als Hauptkriterium herangezogen, um Aussagen über die Malignität treffen zu können.⁵⁹ Es ist mit Hilfe der MRT nur bedingt möglich, die Wertigkeit einer morphologischen Veränderung bzw. die Unterscheidung zwischen Narben- und Rezidivgewebe beurteilen zu können.⁵⁹ Ebenfalls nachteilig ist hierbei, wie auch bei der Computertomographie, die rein morphologische Darstellungsweise bzw. das Anreicherungsverhalten des Kontrastmittels.

5. Spezielle Diskussion

5.1. Allgemeine Untersuchungsergebnisse

Es wurden in dieser retrospektiven Studie 96 Patienten mit insgesamt 99 PET-Untersuchungen, die im Zeitraum von 1994 bis 1997 durchgeführt wurden, erfasst. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Melanoms der einzelnen Patienten erstreckte sich dabei von 1982 bis 1996. Das Durchschnittsalter aller untersuchten Patienten lag bei 53,8 Jahren und einer Spannweite von 16 bis 87 Jahren. Das Ergebnis dieser Doktorarbeit lag im Bereich der Studie von Sahin S. et al. (1997), in der 780 Patienten mit malignen Melanom untersucht wurden mit einem Durchschnittsalter von 49,4 Jahre.⁶⁰ Der Beobachtungszeitraum der Patienten von der Erstdiagnose bis zum Stichtag bzw. bis zum Sterbedatum lag im Mittel bei 80 Monaten (Median 91 Monate), der Zeitabstand ab der PET-Untersuchung bis zum Stichtag betrug 68 Monate (Median 88 Monate).

Durch die Auswertung der einzelnen Patientendaten kamen wir zu folgendem Resultat:

Die 10-Jahre Überlebensrate unseres gesamten Patientenkollektivs liegt bei ca. 63 %. In der Studie von Sahin et al. (1997) wurde anhand der 780 untersuchten Patienten eine 10-Jahre Überlebensrate von 78 % eruiert.⁶⁰ Die beiden Ergebnisse divergieren zwar um 15 %, allerdings war auch unser Patientenkollektiv erheblich kleiner und umfasste Patienten mit einem erhöhten Metastasenrisiko und somit auch einer schlechteren Prognose. Nach 15 Jahren beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit unseres Patientenkollektivs ca. 38 %.

Die 15-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigt bis auf eine Abweichung zwischen dem 12. und 14. Jahr eine günstigere Überlebensrate für das weibliche Geschlecht. Auch Kölmel et al. (2002)⁶¹ errechnete ähnliche Ergebnisse in seiner Studie. In dieser Studie wurden 10433 Melanom-Patienten während drei verschiedenen zeitlichen Beobachtungsphasen (1972-1980, 1981-1988, 1989-1996) untersucht. In allen Beobachtungsperioden, war die Überlebensrate der Männer geringer als die der Frauen. Diese Ergebnis wird ebenfalls durch die Studie von Kazuyuki et al. (2001) und Balzi et al. (1998) bestätigt.⁶² Weiterhin fällt auf, dass jüngere Patienten unter 40 Jahren eine deutlich bessere und auch signifikant günstigere 15-Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit besitzen (82 %), als die Patienten, die älter als 60 Jahre sind (59 %), ($p = 0,029$). Dieses Ergebnis wird ebenfalls durch die Studie von Balzi et al. (1998) belegt.⁶³

Die Tendenz, dass ältere Menschen eine verlangsamte und nicht so aggressive Teilungstendenz maligner Zellen aufweisen und somit eine geringere Ausbreitungs- und Metastasierungsgeschwindigkeit des Primärtumors aufweisen, konnte mit diesem Ergebnis nicht belegt werden. Eine mögliche Erklärung dafür könnte jedoch zum einen eine verbesserte Melanomprophylaxe bzw. Frühdiagnostik sein, die besonders von jungen Leuten umgesetzt wird. Denn die chirurgische Exzision des Melanoms im Initialstadium führt zur Heilung. Zum anderen könnte man auf ein besseres Immunsystem der jungen Patienten schließen oder aber schlicht auf die generelle Lebenserwartung.

Betrachtet man die 15-Jahre Überlebensrate in Abhängigkeit von der Primärdiagnose, ausgenommen der Patienten, die in die Gruppe der „Sonstigen“ fallen, so zeigt sich, dass die Patienten mit superfiziell spreitendem Melanom sowohl am häufigsten vertreten sind, als auch die höchste Überlebensrate aufweisen. Dies bestätigt auch die Studie von Kazuyuki et al. (2001)⁶², die in ihrer Studie eine Gruppe von 535 japanischen Patienten untersuchten, die im Zeitraum von 1987 bis 1991 erfasst wurden und eine Gruppe von weiteren 639 Patienten, die von 1992 bis 1996 registriert wurden. Die statistische Auswertung wurde ebenfalls nach der Kaplan-Meier-Methode bewertet. Es zeigt sich in dieser Studie, dass die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit für das superfiziell spreitende Melanom besteht. Durch die Studie von Balzi D et al. (1998)⁶³ wurde bestätigt, dass das noduläre Melanom, ähnlich wie auch das akral-lentiginöse Melanom eine sehr schlechte Prognose hat.⁶⁴ Dieses Ergebnis konnte mit unserer Studie leider nicht bestätigt werden. Es ergaben sich signifikante Vorteile zugunsten des nodulären Melanoms im Vergleich zum akral-lentiginösen Melanom. Der Grund dafür, ist wahrscheinlich die unterschiedliche Größe der untersuchten Patientenpopulation (NM = 17; ALM = 4).

Des Weiteren wurde die Überlebensrate der Patienten dieser Studie in Abhängigkeit vom Clark-Level bestimmt. Dazu wurden aber nur Patienten mit Clark-Level III oder IV herangezogen, da die Populationen anderer Clark-Level zu klein waren. Es zeigte sich eine bessere, aber nicht signifikant unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeit zugunsten der Patienten mit Clark-Level III. Auch in der Studie von Kazuyuki et al. (2001) zeigt sich eine signifikant höhere Überlebensrate der Clark-Level-III-Patienten im Gegensatz zu Clark-Level-IV-Patienten.⁶² Durch die Untersuchung von Balzi et al. (1998) an 428 Patienten wurde bestätigt, je geringer das Clark-Level ist, desto höher ist die Überlebensrate.⁶³

5.2. Prognosebewertung: Rolle des PET-Befundes

Zunächst wurden die einzelnen PET-Befunde in drei Gruppen „negativ“, „suspekt“ und „positiv“ eingeteilt, um eine prognostisch verwertbare Aussage treffen zu können.

Ein negatives Ergebnis wiesen $n = 54$ Untersuchungen auf, malignitätssuspekte Bereiche wurden in $n = 14$ Befunden diagnostiziert und malignitätstypische Strukturen lieferten $n = 27$ PET-Untersuchungen. Eine mögliche Annahme könnte sein, dass sehr viele Patienten unseres Patientenkollektivs bereits in einem Initialstadium des Melanoms zur PET-Untersuchung gekommen sind oder aber, dass es sich bei einigen Untersuchungen auch um eine Rezidivdiagnostik handelte.

Beim Vergleich dieser drei Gruppen hinsichtlich ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit, zeigt sich eine sehr hohe Überlebensrate mit 80 % der tumorfreien Patienten nach 4,5 Jahren und eine 75 prozentige 9-Jahre Überlebensprognose. Dagegen lag die 9-Jahre Überlebensrate der Patienten mit positivem Ergebnis bei 36 %. Daraus ergibt sich ein sehr hoher signifikanter Vorteil zugunsten der negativ diagnostizierten Patienten ($p = 0,00003$), da das Ergebnis des Signifikanztests weit unter $p = 0,05$ liegt und somit auch ein hoher signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lebenserwartung besteht. Anhand dieser Ergebnisse zeigt sich die hohe Sensitivität und Spezifität der PET, wie sie auch schon in vielen anderen Studien dargestellt wurde (Rinne D et al., 1997; Holder W D et al., 1998; Tyler D S et al., 1999).^{6,7,8}

Auch die Überlebensprognose der Gruppe mit suspektem Ergebnis zeigte laut des Gehan's Wilcoxon Signifikanztests einen Vorteil gegenüber der Gruppe mit positivem Befund ($p = 0,01434$). Die 9-Jahre Überlebensrate der Patienten mit suspekten Läsionen lag bei 65 %.

Da die PET-Untersuchung nicht nur zur Primärdiagnostik bei Patienten mit malignem Melanom eingesetzt wird, sondern auch in der Rezidivdiagnostik eine hohe Sensitivität aufweist⁸⁷, sollte ihre prognostische Wertigkeit auch hinsichtlich dieser Aspekte untersucht werden. Es traten dabei signifikante Unterschiede ($p = 0,00073$) zwischen den beiden Anwendungsmöglichkeiten auf. Die Kurve der Patienten, bei denen die PET-Untersuchung zur Primärdiagnostik gemacht wurde, hatten eine wesentlich höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, als die Patienten der Rezidivdiagnostik.

Es ist also wichtig, dass eine genaue Rezidivdiagnostik stattfindet, und der zeitliche Abstand der Kontrolle genau, abhängig von der Stadieneinteilung eines jeden Patienten, bestimmt wird (Poo-Hwu et al. 1999).⁶⁵

5.3. Prognostische Bedeutung der TNM-Klassifikation hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit

Die Auswertung der Überlebensrate in Abhängigkeit vom pT-Stadium (Abb. 13) zeigt ein eindeutiges Ergebnis. Die einzelnen Gruppen sind signifikant unterschiedlich, wie auch in der Studie von Kazuyuki et al. (2001) ⁶².

Um einen Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen Patienten in Abhängigkeit von der Malignität einer primären Geschwulst zu ermöglichen, wurden 2 unterschiedliche Risikogruppen bezüglich der NM-Klassifikation des Primärtumors gebildet, anhand derer die Bedeutung der PET-Untersuchung diskutiert wurde.

Die Gruppe 0 enthielt Patienten, bei denen weder ein auffälliger Lymphknoten, noch eine Fernmetastase diagnostiziert wurde. In Gruppe 1 befanden sich die Patienten mit auffällig diagnostiziertem Lymphknoten bzw. Fernmetastasen. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich wird, bildeten die Patienten, die weder einen malignen Lymphknoten noch eine Fernmetastase aufwiesen, die größte Gruppe (n=55). Die Patienten bei denen sowohl ein befallener Lymphknoten als auch eine Fernmetastase diagnostiziert wurde, stellte die kleinste Gruppe dar (n=7). Die Auswertung zeigt im Signifikanztest einen eindeutigen Vorteil in der Überlebensrate der Gruppe 1 gegenüber den beiden Gruppen 2 und 4. Eine vergleichbare Studie konnte in der Literatur leider nicht gefunden werden. Es konnte anhand der vorhandenen Patientenpopulation nicht eindeutig festgestellt werden, ob ein N0/M1- oder ein N1/M0-Stadium sich als Vorteil für die Überlebensrate ergibt. Möglicherweise würde hier eine größere Patientenpopulation ein eindeutigeres Ergebnis liefern.

Weiterhin wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom N- bzw. M-Stadium ab dem PET Befund betrachtet, da gerade die Einteilung in die N- und M-Klassifikation in dieser Arbeit durch die PET-Diagnose vorgenommen wurde. Der Vergleich der Gruppen N0/M0 und N1/M0 (Abb. 15) zeigt einen signifikanten Vorteil der Gruppe 1 ($p > 0,05$), während die Gruppen N0/M0 und N0/M1 Abb. 17 kein signifikantes Ergebnis liefert ($p = 0,065$). Auch hier ist wahrscheinlich das Patientenkollektiv zu klein, da nicht vorstellbar ist, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen N0/M0 und N0/M1 in Abb. 17 gibt. Ein Vergleich der Gruppen N1/M0 bzw. N0/M1 mit der Gruppe N1/M1 (Abb. 18 und 16) ergibt keinen signifikanten Vorteil in der Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,23$ bzw. $0,071$). Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass bei allen Patienten dieser drei betrachteten Gruppen ein einfacher suspekter/positiver (N1/M0; N0/M1) bzw. doppelt suspekt/positiver Befund (N1/M1)

diagnostiziert wurde und damit die Unterschiede offenbar nicht zu groß sind. Eine ähnlich geartete Studie mit einer derartigen Auswertung konnte in der Literatur nicht gefunden werden.

5.4. Prognostische Wertigkeit von PET versus CT

Die hier vorgelegten Daten zeigen, dass Patienten mit einem negativen Befund in PET und CT einen signifikanten Überlebensvorteil haben im Vergleich mit Patienten, bei denen im PET und CT eine Tumormanifestation nachgewiesen wurde ($p=0,017$). Es zeigte sich, dass mittels PET in etwa 10% der Fälle malignitätstypische Anreicherung nachgewiesen werden konnten, die im CT (noch) nicht zu diagnostizieren waren. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Holder et al.⁶⁸ und Stas et al.⁶⁹ beschrieben, die in ihren Untersuchungen ebenfalls eine wesentlich höhere Sensitivität und Spezifität für PET im Vergleich zu CT aufzeigen konnten. Unsere Daten zeigen aber auch, dass ein positiver PET-Befund bei negativem CT-Befund mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht, wenngleich dies – wohl aufgrund der kleinen Patientenzahl – statistisch noch nicht signifikant ist ($p=0,053$). Der Kurvenverlauf in Abb. 19 (PET-[+]/CT-[-]) versus (PET-[-]/CT-[-]) und (PET-[+]/CT-[+]) spricht ebenfalls für eine Tumorprogression mit einer früheren Krankheitserfassung mittels FDG-PET verglichen mit CT.

6. Zusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist, neben den konventionellen Diagnoseverfahren wie CT, MRT und Sonographie ein nuklearmedizinisches topofunktionelles Schnittbildverfahren, das in der onkologischen Diagnostik zunehmend an Bedeutung gewinnt. Die große Vielfalt an malignen Melanomen erfordert ein besonders präzises und ausführlich darstellendes Diagnosesystem, bei dem die PET einen hohen Stellenwert einnimmt. Dies wurde schon durch mehrere Studien hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität dieses nicht-invasiven Diagnoseverfahrens bewiesen.

Anhand dieser retrospektiven Studie sollte die prognostische Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten bestätigt werden. Um eine vergleichbare Aussage aller Patienten über den weiteren Verlauf treffen zu können, wurde mit dem 11. 08. 2003 ein Stichtag in der Datenanalyse eingeführt. Dieser beschrieb den gesundheitlichen Zustand eines jeden Patienten zu diesem Zeitpunkt.

Um eine Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zu treffen und miteinander vergleichen zu können, wurden die Patientendaten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse und anhand von den untersuchten Zeitintervallen zwischen Erstdiagnose bzw. der durchgeführten PET-Untersuchung und dem Stichtag bzw. dem Sterbedatum ausgewertet. Des Weiteren wurde der Gehan's Wilcoxon Test zur Signifikanzanalyse verwendet.

Es wurden insgesamt 102 Patienten untersucht, von denen 58 männlich (57 %) und 44 weiblich (43 %) waren. Bei allen 102 Patienten wurde im Vorfeld ein malignes Melanom unterschiedlichen Typs und unterschiedlichen Ausmaßes diagnostiziert.

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aller untersuchten Patienten unabhängig des Alters, des Geschlechts, der Lokalisation und der TNM-Klassifikation betrug in der 15-Jahre Überlebensrate 37 %. Dabei hatten die Frauen einen leichten, aber nicht signifikanten prognostischen Vorteil gegenüber den Männern (46 % gegen 38 %). Die Patienten unter 40 Jahren zeigten dagegen einen signifikanten prognostischen Vorteil ($p = 0,029$) gegenüber den Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren (82 % zu 59 %).

Die Prognose von Patienten mit negativem PET-Befund bzw. suspektem Ergebnis wies einen deutlichen signifikanten Vorteil gegenüber den malignitätstypisch befundeten Patienten auf.

Weiterhin ist aus dieser Arbeit ersichtlich, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit mit höherer Breslow'scher Eindringtiefe abnimmt.

Ebenfalls wiesen Patienten, bei denen weder ein befallener Lymphknoten noch eine Fernmetastase in der PET-Untersuchung diagnostiziert wurde, eine höhere Überlebensrate gegenüber den Patienten mit diagnostiziertem Lymphknoten (N1/M0) oder diagnostiziertem Lymphknoten und Fernmetastase (N1/M1) auf. Die Patientengruppe, bei der nur Fernmetastasen (N0/M1) diagnostiziert wurden, wies jedoch keinen signifikanten Unterschied gegenüber der Gruppe ohne jegliche Fernmetastasen bzw. Lymphknoten auf.

Ferner zeigen die Daten, dass PET – im direkten Vergleich zu CT – in ca. 10% der Fälle schon eine Tumormanifestation nachweisen kann, was auch mit einer deutlichen (statistisch grenzwertig nicht-signifikanten) Verschlechterung der Prognose einhergeht.

Die hier vorgelegte Untersuchung belegt, dass die Positronen-Emissions-Tomographie bei Patienten mit malignem Melanom eine sensitive und genaue Untersuchungsmethode darstellt, eine höhere Trefferrate als die bisher eingesetzten konventionellen Stagingmethoden (z.B. CT) aufweist und, dass das so erhaltene Stagingergebnis auch für die Bewertung der Prognose herangezogen werden kann.

7. Ausblick

In den vergangenen Jahren wurden im Bereich der bildgebenden Diagnostik große Fortschritte gemacht. Eine Neuerung ist der PET / CT-Scanner. Der PET / CT-Scanner ist eine Kombination aus PET- und CT-Scanner in einem und hat sich bereits in der Forschung bzw. im klinischen Alltag als hochinteressante, technologische Neuerung erwiesen. Durch die Überlagerung des PET-Datensatzes mit einer im gleichen Untersuchungsgang durchgeführten Computertomographie ist eine noch deutlichere Zunahme der Sensitivität in der Tumordiagnostik verbunden. So ist es möglich, Mikrometastasen in Lymphknoten sichtbar zu machen, die unter Umständen in der alleinigen CT-Diagnostik dem Nachweis aufgrund der geringen Größe, entgangen wären. Durch die hohe Ortsauflösung der CT auf der einen Seite und die hohe Sensitivität des Tumornachweises der PET auf der anderen Seite, ist die Voraussetzung für eine noch gezieltere Diagnostik und Therapie gewährleistet.⁶⁶

8. Anhang

PET-Befund	Geschl.	Alter	Alters-Gruppe	Diagn.	Status	Zeit ab ED in Monaten	Zeit ab PET in Monaten	Zeitdiff. ED zu PET	PET-Einteilung	T	N (PET)	M (PET)	Befund
1	w	66	3	NM	lebt	84	84	0	1	pT2	N0	M0	n
2	m	82	3	SSM	tot	44	44	0	1	pT3a	N0	M0	n
3	w	35	1	SSM	lebt	94	94	0	1	pT2	N0	M0	n
4	m	21	1	sonstige	lebt	92	92	0	1	pT3a	N0	M0	n
5	m	24	1	NM	tot	12	12	0	1	pT2	N0	M1	p
6	m	45	2	SSM	tot	40	39	1	1	pT3a	N0	M0	n
7	m	53	2	sonstige	lebt	95	95	0	1	pT3a	N0	M0	n
8	m	51	2	SSM	lebt	90	89	1	1	pT2	N0	M0	n
9	m	52	2	SSM	tot	105	14	91	2	pT3a	N1	M1	p
10	m	55	2	SSM	tot	165	13	152	2	pT3a	N0	M0	n
11	m	68	3	NM	tot	25	25	0	1	pT4a	N0	M0	n
12	m	65	3	sonstige	lebt	100	96	4	2	pT2	N0	M0	n
13	m	65	2	NM	tot	28	27	1	1	pT4a	N0	M0	n
14	m	59	2	SSM	lebt	93	92	1	1	pT1	N0	M0	n
15	w	66	3	NM	tot	17	11	6	2	pT3a	N1	M0	p
16	w	22	1	NM	lebt	105	104	1	1	pT2	N1	M0	s
17	w	28	1	sonstige	lebt	95	94	1	1	pT2	N0	M0	n
18	m	31	2	SSM	lebt	97	96	1	1	pT2	N0	M0	n
19	w	69	3	LMM	lebt	87	87	0	1	pT2	N0	M0	n
20	w	16	1	sonstige	lebt	93	92	1	1	pT1	N0	M0	n
21	m	27	2	SSM	lebt	103	102	1	1	pT2	N0	M1	p
22	m	49	2	SSM	lebt	95	94	1	1	pT3a	N0	M0	n
23	m	20	1	SSM	lebt	92	92	0	1	pT2	N0	M0	n
24	m	40	2	SSM	lebt	99	98	1	1	pT3a	N0	M1	s
25	m	73	3	sonstige	lebt	105	102	3	2	pT3a	N0	M0	n
26	w	59	2	SSM	lebt	92	92	0	1	pT2	N0	M0	p
27	w	38	1	SSM	lebt	87	86	1	1	pT2	N0	M0	n
28	m	61	3	sonstige	lebt	84	77	7	2	pTx	N1	M0	s
29	w	75	3	ALM	tot	9	8	1	1	pT3a	N0	M0	n
30	w	51	2	sonstige	lebt	91	91	0	1	pT3a	N0	M0	n

31	m	37	1	sonstige	lebt	90	89	1	1	pT2	N0	M0	n
32	w	77	3	SSM	lebt	99	98	1	1	pT2	N0	M0	n
33	w	70	3	NM	lebt	96	94	2	1	pT3a	N0	M0	n
34	m	87	3	sonstige	tot	2	2	0	1	pT3a	N1	M1	p
35	m	28	1	SSM	lebt	100	100	0	1	pT2	N0	M0	n
36	m	39	1	SSM	lebt	85	84	1	1	pT2	N0	M0	n
37	w	68	3	SSM	lebt	89	88	1	1	pT3a	N0	M0	n
38	w	75	3	SSM	lebt	90	89	1	1	pT2	N0	M0	n
39	m	46	2	sonstige	tot	27	14	13	2	pT1	N0	M1	p
40	w	28	1	sonstige	lebt	96	96	0	1	pT1	N0	M0	n
41	m	40	2	SSM	lebt	93	92	1	1	pT2	N0	M0	n
42	m	73	3	NM	lebt	81	81	0	1	pT3a	N0	M0	n
43	w	79	3	ALM	tot	39	14	25	2	pT3b	N1	M0	p
44	m	33	1	SSM	lebt	96	95	1	1	pT4a	N0	M0	n
45	w	45	2	SSM	tot	36	35	1	1	pT3b	N0	M0	n
46	m	51	2	sonstige	lebt	193	100	93	2	pT3a	N1	M0	p
47	m	77	3	SSM	tot	39	7	32	2	pT4a	N0	M1	p
48	w	79	3	SSM	lebt	98	97	1	1	pT2	N0	M1	p
49	w	42	2	NM	lebt	84	83	1	1	pT2	N0	M0	n
50	w	42	2	sonstige	lebt	92	92	0	1	pT1	N0	M0	n
51	m	58	2	SSM	lebt	87	86	1	1	pT2	N0	M0	n
52	w	69	3	sonstige	lebt	92	90	2	1	pT2	N0	M0	n
53	m	56	2	sonstige	tot	18	8	10	2	pT4a	N1	M1	p
54	m	65	3	SSM	lebt	128	107	21	2	pT2	N0	M1	p
55	w	63	3	ALM	tot	19	18	1	1	pT3a	N0	M0	n
56	w	68	3	SSM	tot	17	16	1	1	pT3a	N0	M1	p
57	m	45	2	sonstige	lebt	89	89	0	1	pT3a	N0	M0	n
58	m	62	3	NM	lebt	96	96	0	1	pT3a	N0	M0	n
59	w	56	2	SSM	lebt	100	99	1	1	pT3a	N0	M1	s
60	m	37	1	NM	tot	62	61	1	1	pT2	N0	M0	n
61	w	40	2	SSM	lebt	100	99	1	1	pT2	N0	M0	n
62	w	72	3	SSM	tot	43	41	2	1	pT2	N0	M0	n
63	w	36	1	sonstige	tot	10	8	2	1				
64	m	71	3	sonstige	lebt	128	96	32	2				
65	m	76	3	sonstige	tot	8	7	1	1	pT3a	N0	M1	s
66	m	59	2	NM	tot	33	32	1	1	pT4a	N1	M0	p
67	m	67	3	NM	lebt	86	86	0	1	pT3a	N0	M0	n
68	w	52	2	SSM	tot	150	28	122	2	pT3a	N0	M1	p

SSM	für	<i>Superfiziell spreitendes Melanom</i>
NM	für	<i>Noduläres Melanom</i>
ALM	für	<i>Akral-lentiginöses Melanom</i>
LMM	für	<i>Lentigo-Maligna Melanom</i>
pT	für	<i>Tumor (pathohistologisch)</i>
N	für	<i>Lymphknoten</i>
M	für	<i>Fernmetastasen</i>
0	für	<i>malignitätsunspezifisch</i>
1	für	<i>malignitätssuspekt bzw. malignitätstypisch</i>

Bei PET-Einteilung:

1	für	<i>Primärdiagnostik</i>
2	für	<i>Rezidivdiagnostik</i>

9. Literaturverzeichnis

1. Kennedy C, Bajdik C D, Willemze R, de Gruijl F R, Bouwes Bavinick J N, The Influence of Painful Sunburns and Lifetime Sun Exposure on the Risk of Actinic Keratoses, Seborrhic Warts, Melanocytic Nevi, Atypical Nevi, and Skin Cancer-Journal of Investigative Dermatology, Vol 120, No 6 June 2003
2. Report Deutsches Krebsregister - Malignes Melanom der Haut - ICD-10 C 43
3. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C, Malignes Melanom.- Der Hautarzt [Leitlinien] 10- 98
4. Bender H, Straehler- Pohl H-J, Bangard M, Grünwald F, Biersack H-J, - Positronen-Emission-Tomographie mit [¹⁸ F]- Fluorodesoxyglucose in der Onkologie - Med Welt 1999; 50: 188-197
5. Eigtved A, Andersson A P, Dahlström K, Raböl A, Jensen M, Holm S, Sölvsten Sörensen S, Drzewiecki K T, Højgaard L, Friberg L, - Use of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma - European Journal of Nuclear Medicine; Vol. 27, No. 1, January 2000: 70-75
6. Rinne D, Baum R P, Hör G, Kaufmann R, - Primary Staging and Follow- Up of High Risk Melanoma Patients with Whole- Body ¹⁸F- Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography- Cancer May 1, 1998/ Vol. 82/ No. 9
7. Holder W D, White R L, Zuger J H, Easton E J, Greene F L, - Effectiveness of Positron Emission Tomography for the Detection of Melanoma Metastases – Annals of Surgery;1998; Vol. 227, No. 5, 764- 771
8. Tyler D S, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M, Fisher S, Coleman E, Seigler H F, - Positron Emission Tomography Scanning in Malignant Melanoma - Cancer September 1, 2000 / Vol. 89/ No. 5
9. Zimny M, Fas J, Bares R, Cremerius U, Sabri O, Buechin P, Schumpelick V, Buell U, Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of pancreatic Carcinoma - Scand J Gastroenterol 2000; 35 (8): 883-888

10. Benard F, Sterman D, Smith R J, Kaiser L R, Albelda S M, Alavi A, - Prognostic Value of FDG PET Imaging in Malignant Pleural Mesothelioma - Journal of Nuclear Medicine; Vol. 40 / No. 8/ August 1999
11. Ahuja V, Coleman R E, Herndon J, Patz E F, - The Prognostic Significance of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging for Patients with Nonsmall Cell Lung Carcinoma - Cancer September 1, 1998, Vol. 83, No. 5
12. Biersack HJ, Bender H, Ruhlmann J, Schomburg A, Grünwald F, - PET in Clinical Onkology: review and Evaluation of Results of a Private Clinical PET Center - Freeman LM, ed. Nucl Med Annual 1997. Philadelphia, 1997: Lippincott- RavenPubl.: 1-29
13. Yasuda S, Ide M, Takagi S, Shohtsu A, Mitomi T, Kobayashi S, et al., - Cancer detection with whole-body FDG PET images without attenuation correction - Jpn J Nucl Med 1996;33:367-73
14. Lindholm P, Minn H, Leskinen - Kallio S, Bergmann J, Ruotsalainen U, Joensuu H, - Influence of the Blood Glucose Concentration on FDG Uptake in Cancer - A PET Study. - J Nucl Med 1993; 34: 1- 6
15. Minn H, Leskinen- Kallio S, Lindholm P, Bergmann J, Ruotsalainen U, Teräs M, Haaparanta M, - (¹⁸F) Fluorodeoxyglucose Uptake im Tumors: Kinetic vs. Steady - State Methods with Reference to Plasma Insulin - J Comput Assist Tomogr, 1993; 17 (1): 115-123
16. Bender H, Straehler-Pohl H J - PET in head and neck tumors - In: Wieler H J, Coleman R E, Hrsg.: PET in Clinical Oncology, Darmstadt: Steinkopff - Verlag, 2000: 155-167
17. Strauss L G, Conti P S - The Applications of PET in Clinical Oncology - J Nucl Med 1991; 32:623-648
18. <http://www.medizinfo.de/hautundhaar/t2/melanom.htm>
19. Erbar Paul - Onkologie; Compact Lehrbuch; Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumoren - Schattauer Verlag 2002
20. Schutz des Menschen vor den Gefahren der UV - Strahlung in Solarien - Stellungnahme der Strahlenschutzkommission am 8. Juni 2001

21. Sack H, - Strahlentherapie des malignen Melanoms - Onkologe 1996; 2: 473-475
22. Burmeister BH, Smithers BM, Poulsen M, et al. - Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma - World J Surg 1995, 19: 369-371
23. Kaufmann R, Proebstle T, Sterry W, - Malignes Melanom. In: Zeller WJ, zur Hausen H (Hrsg) - Onkologie, economed Erlangen 1995
24. Jung E G, Moll I, - Dermatologie - Thieme Verlag 2003, 236-237
25. Bamberg M, - Neue Perspektiven in der Onkologie dank PET-CT - Zeitschrift: Managemant und Krankenhaus 02/2004: 1 u. 7
26. Wissenschaftsrat: Stellungnahme zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. Drs.4932/01 vom 13.Juli 2001
27. Kletter K, Becherer A, - FDG-PET in Oncology. Methodological principles and clinical applications - Radiologe 1999; 39(7): 600-609
28. Biersack HJ, Bender H, Ruhlmann J, Oehr P, Guhlke S, Grünwald F, - Clinical PET in Oncology - Rev Esp Med Nuclear 2000, 19(3): 219-224
29. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J, Biersack H J, - Value of ¹⁸Fluoro - Deoxyglucose Positron Emission Tomography in the Staging of Recurrent Breast Carcinoma - Anticancer Research 1997; 17:1687-1692
30. Braams J W, Pruim J, Freling N J M, et al., - Detection of lymphnode metastases of squamous-cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI - J Nucl Med 1995; 36:211-216
31. Strahlenschutzkommission - Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als effizientes, dosissparendes Diagnoseverfahren - verabschiedet am 31.März/01. April 2003
32. Acland K M, O'Doherty M J, Russell-Jones R, - The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma - J Am Acad Dermatol 2000, Vol. 42, No. 4

33. Steinert H, Böni R A H, Buck A, Böni R, Berthol T, Marincek B, Burg G, von Schulthess G, - Malignant Melanoma: Staging with Whole-Body Positron Emission Tomography and 2-[F-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose - Radiology 1995 Vol .195, No. 3, 705-709
34. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S, Cascinelli N, Bombardieri E, - Which Kinds of Lymph Node Metastases Can FDG PET detect? A Clinical Study in Melanoma - J Nucl Med 2000 Vol.41, No. 9
35. http://www.nuklearmedizin.de/publikationen/k_papiere_onko.php
36. Hundeshagen H, Biersack HJ, Bull U, Felix R, Gunnewig BJ, Heiss WD, Hor G, Jordan K, Knapp WH, Muller-Gartner HW, - Positron emission tomography. Clinical research, diagnostic value, future developments - Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. ,Study Group PET, Nuklearmedizin 1994; 33(2): 145-153
37. Meija AA, Nakamura T, Masatoshi I, Hatazawa J, Masaki M, Watanuki S, - Estimation of Absorbed Doses in Humans Due to Intravenous administration of Flourine -18-Fluorodesoxyglucose in PET Studies - J Nucl Med 1991; 32: 699-706
38. Meyer JG, Waters SL, Coenen HH; Luxen A, Maziere B, Langström B, - PET radiopharmaceuticals in Europe: current use and data relevant for the formulation of summeries of product characteristics (SPCs) - Eur J Nucl Med 1995; 22: 1420-1432
39. Woosley RL, Kim YS, Huang KC, - Renal Tubular Transport of 2-Deoxy-D-Glucose in Dogs and Rats - J Pharnal Experim Therap 1970; 173(1):13-20
40. Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, Casella V, Christman DR, Fowler JS, Ido T, MacGregor RR, Som P, Wan CN, Wolf AP, Kuhl DE, Reivich M, - Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue Distribution and imaging studies in animals. J Nucl Med 1977; 18(10): 990-996
41. Warburg O. - On the Origin of Cancer Cells - Science 1956; 123: 309-314
42. Warburg O. - The Metabolism of Tumors - London, England, Constabel, 1930
43. Hiraki Y, Rosen OM, Birnbaum MJ, - Growth Factors Rapidly Induce Expression of Glucose Transporter Gene - J Biological Cemestry 1988; 263(27): 13655-13662

44. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP, - Metabolic Trapping as a Principle of Radiopharmaceutical Design: Some Factors Responsible for the Biodistribution of (18F) 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose - J Nucl Med 1978; 19:1154-1161
45. Zeitouni AG, Yamamoto YL, Black M, Gjedde A, - Functional imaging of head and neck tumors using positron emission tomography - J Otolaryngol 1994; 23(2):77-80
46. Teerhard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ, - F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer - Head neck 2001; 23(11):933-41
47. Reske SN, Kotzerke J, - FDG - PET for clinical use. Results of the 3rd German interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III" - 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28(11):1707-1723
48. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, Stennert E, - 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation - Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 123(3): 294-301
49. Dietz A, Delorme S, Rudat V, Zuna I, Conradt C, Vanselow B, Weidauer H, - Prognostic assessment of sonography and tumor volumetry in advanced cancer of the head and neck by use of doppler ultrasonography - Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122(4):596-601
50. Winkel z. K, Georgi P, Knapp WH, - Nuklearmedizin - Springer Verlag 1990; 120-121
51. Schwenzer N, Ehrenfeld M, - Allgemeine Chirurgie - Thieme Verlag 2000; 287-291
52. Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP, - Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI - J Craniomaxillofac Surg 2000; 28(6):319-324
53. Rockstroh G, - Physikalisch - technische Grundlagen der Computertomographie. In: Rotte KH hrsg. Computertomographie in der onkologischen Diagnostik (ohne Hirntumoren) - Berlin: 1. Aufl. Akademie;1990: 15-38

54. Schwenzer N, Ehrenfeld M, - Allgemeine Chirurgie - Thieme Verlag 2000; 266-268
55. Schulze K, Hübener KH, - Extrakranielle Metastasendiagnostik mit der Ganzkörpercomputertomographie. In: Heimpel H, Herfarth C, Schreml W, Hrsg. Metastasen - Pathobiologie - Diagnostik - Therapiemöglichkeiten - Bern, Stuttgart, Wien: Huber, 1980: 32-42
56. Di Martino E, Nowak B, Hassan H, Hausmann R, Adam G, Buell U, Westhofen M, - Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings - Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126(12): 1457-1461
57. Miller FR, Wanamaker JR, Lavertu P, Wood BG, - Magnetic resonance imaging and the management of parapharyngeal space tumors - Head Neck 1996; 18(1):67-77
58. Tien RD, Robbins KT, - Correlation of clinical, surgical, pathological, and MR fat suppression results for head and neck cancer - Head Neck 1992; 14(4): 278-284
59. Hodler J, Yu JS, Steinert HC, Resnick D, - MR imaging versus alternative imaging techniques - Magn Reson Imaging Clin N Am 1995; 3(4):591-608
60. Sahin S, Rao B, Kopf A W, Lee E, Rigel D S, Nossa R, Rahman I J, Wortzel H, Marghoob A A, Bart R S, - Predicting Ten - Year Survival of Patients with Primary Cutaneous Melanoma - American Cancer Society, March 7, 1997
61. Kölmel K F, Kulle B, Lippold A, Seebacher C, - Survival probabilities and hazard functions of malignant melanoma in Germany 1972-1996, an analysis of 10433 patients. Evolution of gender differences and malignancy - European Journal of Cancer, Vol. 38, Issue 10, July 2002: 1388-1394
62. Kazuyuki I, Toshiaki S, Akifumi Y, - Updated statistical data for malignant melanoma in Japan - International Journal of Clinical Oncology (2001) 6: 109-116
63. Balzi D, Carli P, Giannotti B, Buratti E - Skin Melanoma in Italy: a Population-based Study on Survival and Prognostic Factors - European Journal of Cancer 1998, Vol. 34, No. 5, 699-704

64. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C, - Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 Patients - British Journal of Dermatology 2000; 143:275-280
65. Poo-Hwu W-J, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zeltermann D, Grace L, Brown J, Fischer D, Bologna J, Buzaid A, - Follow - up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I - III malignant Melanoma - Cancer 1999, Vol. 86, Issue 11;2252-2258
66. Bamberg M, - Neue Perspektiven in der Onkologie Dank PET - CT - Zeitschrift: Management und Krankenhaus 02/2004:1 u. 7
67. Bundesamt für Strahlenschutz - Röntgendiagnostik-schädlich oder nützlich? - Januar 2003
68. Holder W D, White R L, Zuger J H, Easton E J, Greene F L, - Effectiveness of Positron Emission Tomography for the Detection of Melanoma Metastases – Annals of Surgery;1998; Vol. 227, No. 5, 764- 771
69. Stas M, Stroobants S, Dupont P, Gysen M, Van Hoe L, Garmyn M, Mortelmans L, De Wever I, - 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and Therapeutic impact – Melanoma Research 2002, No.12, 479-490

9. Danksagung

xxx

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christiane Pleiß

xxx

Schulbildung

xxx

Berufsausbildung:

xxx