

**Abteilung Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof.Dr.med.Sven Norbert Reske**

PET/CT zum Staging und Restaging bei Patienten mit malignem Melanom

**Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm**

**Petra Helga Wohlfart
Göppingen
2006**

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Med. Klaus- Michael Debatin

1.Berichterstatter: PD Dr. Mottaghy

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Karges

Tag der Promotion: 21.06.07

Widmung

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG	7
1.1 Malignes Melanom	7
1.2 Pathogenese / Ätiologie des malignen Melanoms.....	9
1.3 Epidemiologie.....	11
1.4 Prognose.....	12
1.5 Stadieneinteilung des malignen Melanoms	13
1.6 Diagnostik und Primärstaging.....	16
1.7 Therapie	20
1.8 Nachsorge	24
1.9 Fragestellung.....	25
2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	26
2.1 Patienten	26
2.2 Herstellung von FDG.....	27
2.3 PET/CT.....	27
3. ERGEBNISSE	33
3.1 Patienten	33
3.2 Die Bedeutung der PET/CT für das klinische Management	37
3.3 Korrelation der PET/CT- Befunde, des klinischen Verlaufes und des Serum- markers S100B.....	38
3.4 Sicherheit von Lokalisation und Charakteristik der Läsionen	40
3.5 Treffsicherheitsanalyse.....	42
3.6 Fallauswertung	42
3.7 Fallbeispiele	43
4. DISKUSSION	47
4.1 Patientenkollektiv	47
4.2 Zur Fragestellung	48
4.3 Diskussion der Methoden.....	49
4.4 Diskussion der Ergebnisse	51
5. ZUSAMMENFASSUNG	57
6. LITERATURVERZEICHNIS	58
7. DANKSAGUNG	81
8. LEBENS LAUF	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ABCD-Regel	A- Asymmetrie, B- Begrenzung, C-Farbe, D- Durchmesser
ALM	Akro- lentiginöses Melanom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ca	circa
CA	Karzinom
cm	Centimeter
CO ₂	Kohlendioxid
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
Def	Definition
DTIC	Dimethyltriazenimidazolkarboxamid (= Dacarbazin)
fn	falsch negativ
fp	falsch positiv
FDG	Fluor- Desoxyglucose
GLUT	Glucose- Transporter
IFN	Interferon
IL	Interleukin
JÜR	5- Jahresüberlebensrate
keV	Kiloelektronenvolt [= 10 ³ Elektronenvolt]
kV	Kilovolt
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo- maligna- Melanom
mA	Milliampere [= 10 ⁻³ Ampere]
MBq	Megabecquerel
mg	Milligramm
MHz	Mega- Herz
MIA	Melanoma inhibitory activity
min	Minute

ml	Milliliter
mm	Millimeter
MM	Malignes Melanom
MRT	Magnetresonanztomographie
NMM	Nodulär malignes Melanom
NPV	negativer prädiktiver Wert (= negative predictive value)
PET	Positronen- Emissionstomographie
PPV	positiver prädiktiver Wert (= positive predictive value)
rn	richtig negativ
ROC- Analyse	= receiver- operating- characteristics analysis
RöTh	Röntgen- Thorax
rp	richtig positiv
s	Sekunde
SLKE	Sentinel- Lymphknotenexzision
SLN	Sentinel- Lymphknoten
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Sv	Sievert
TNM	Tumor / Nod[ul]us / Metastase [-Klassifikation]
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	Ultraschall
UV	ultraviolett
vs	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
¹⁸ F	¹⁸ Fluor
^{99m} Tc	^{99m} Technetium
µg	Mikrogramm [= 10 ⁻⁶ Gramm]

1. EINLEITUNG

Das Maligne Melanom ist der häufigste maligne Hauttumor und beträgt mit seinen ca. 1,5 - 2% einen wichtigen Anteil an allen Karzinomen in Deutschland. Deswegen war und ist die Diagnostik mit PET bzw. PET/CT Gegenstand vieler Studien.

Bei Gulec et al. zeigte die PET- Untersuchung im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren wie CT- Thorax, CT- Abdomen und CT- Becken bei 55% der Patienten neue Erkenntnisse über bis dahin unbekannte Metastasen. Bei 6 von 27 (22%) Fällen lagen die Läsionen allerdings außerhalb des Untersuchungsfeldes von CT und MRT. Bei 49% der Patienten wurde eine Therapieänderung vorgenommen [68]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine weitere Studie [166].

Im Vergleich zu CT- bzw. MRT- Untersuchungen zeigten PET- Untersuchungen eine höhere Sensitivität (74 - 100%) und Spezifität (67 - 100%) für alle Körperregionen [120]. Auch bei Tyler et al. 2000 betrug die Sensitivität für PET ca. 87% und der positive Vorhersagewert fast 90% [151].

Diese Zahlen zu bestätigen, gegebenenfalls zu korrigieren, sowie Vorteile der Fusion zweier Untersuchungsmethoden herauszuarbeiten, ist Ziel gegenwärtiger Studien.

Die PET/CT besitzt den Vorteil, morphologische und funktionelle Darstellung der Befunde zu kombinieren. Die präzise Lokalisation der CT verbunden mit einer abnormalen Speicherung in der PET ermöglicht eine bessere Frühdiagnostik und Therapieplanung [134]. Da die operative Intervention der einzige, kurative Ansatz in der Behandlung des malignen Melanoms (= MM) ist, kommt der frühzeitigen Erkennung lokoregionärer Metastasen sowie Fernmetastasen eine große Bedeutung zu [167, 113].

Durch frühzeitige Entdeckung, radikale Entfernung (Tumorextirpation) und weitere Methoden wie Chemotherapie, strahlentherapeutische Maßnahmen, Hormontherapie oder eine Kombination aus verschiedenen Therapieansätzen kann das maligne Melanom in seinem Wachstum gehemmt oder eventuell sogar beseitigt werden.

1.1 Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist eine Neoplasie, die vom melanozytären Zellsystem (= neuroektodermales Gewebe) ausgeht und sich überwiegend an der Haut manifestiert. Selten kommt das maligne Melanom auch am Auge (Uvea und Retina), an den Meningen oder an Schleimhäuten verschiedener Lokalisation vor (z.B.

Vagina, Darmmukosa, Präputium). Das Melanom ist meist stark pigmentiert. Seine Pigmentierung kann von schwarz über blau, braun, pink und weiß variieren. Wenige Melanome produzieren keine oder nur wenig pigmentierte Stellen, wie das AMM (= akrolentiginöses Melanom) [91].

Im Verhältnis zur Tumormasse besteht eine frühe Tendenz zur lymphogenen und hämatogenen Metastasierung und somit eine deutlich ungünstigere Prognose. Bei einem dickeren Tumor steigt die Inzidenz eines Rezidivs von 6 - 27% bei einem Breslow- Index von 0,76 mm - 1,49 mm auf 23 - 43% bei einem Index von 2,5 - 3,99 mm in den ersten zwei Jahren nach der Diagnose [138]. Das maligne Melanom ist für etwa 90% der Mortalität an Hautkrebs verantwortlich.

Die klinische Einteilung von Melanom- Subtypen beinhaltet das Aussehen, die Oberflächenbeschaffenheit, Farbe, Form und Größe. Mehr als 95% der MM gehören zu den 4 häufigsten, klinisch- pathologischen Subtypen:

das superfiziell- spreitende (SSM), das noduläre (NMM), das Lentigo- maligna (LMM) und das akrolentiginöse Melanom (ALM). Einen kleinen, aber wichtigen Teil der MM bilden die atypischen Varianten, wie z.B. die nicht pigmentierten, amelanotischen malignen Melanome (AMM) [117]. Jeder Subtyp hat ein für sich charakteristisches Wachstumsmuster und bevorzugt unterschiedliche Lokalisationen am menschlichen Körper [3]. Die AMM gehören wie zum Beispiel Schleimhaut- oder andere extrakutane Melanome, Aderhautmelanome oder Melanome auf großen kongenitalen Nävi zu den klinischen Sonderformen, die etwa 5% aller Melanome ausmachen [14].

Die folgende Tabelle 1 zeigt die Verteilung der klinisch- histologischen Subtypen im deutschsprachigen Raum:

Tabelle 1: Klinisch- histologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983 - 1995 (n = 30.015) [59]

Typ	Abkürzung	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfiziell spreitendes Melanom	SSM	57,4%	51 Jahre
Noduläres Melanom	NM	21,4%	56 Jahre
Lentigo- maligna- Melanom	LMM	8,8%	68 Jahre
Akrolentiginöses Melanom	ALM	4,0%	63 Jahre
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3,5%	54 Jahre
Sonstige		4,9%	54 Jahre

UCM = unclassifiable melanoma

1.2 Pathogenese / Ätiologie des malignen Melanoms

Zum Verständnis der Pathogenese wird im Folgenden ein kurzer Blick auf die molekulare Ebene von Melanozyten geworfen. Melanozyten wachsen in keinem Zellverband und bilden auch keine Interzellularbrücken, sogenannte Desmosomen. Sie segregieren nach einer Zellteilung, das heißt die homologen Chromosomen trennen sich in der Meiose und verteilen sich auf die Gameten.

Somit haben die Melanomzellen, durch Transformation aus Melanozyten entstanden, die Möglichkeit, sehr schnell in die Lymphgefäße des oberen Koriums einzubrechen. Dieser Pathomechanismus erklärt die rasche Frühmetastasierung beim MM.

Die Entstehung eines malignen Melanoms kann sich ganz spontan auf völlig normaler Haut oder auf dem Boden eines Nävuszellnävus (nävogenes MM) abspielen. Als Hauptrisikofaktoren gelten das Vorhandensein von > 50 der gewöhnlichen melanozytären Nävi oder > 5 der atypische Nävis, sowie das Vorkommen aktinischer Lentiginen und ein lichtsensitiver Hauttyp (Typ I+II) [52].

Melanozytäre Nävi sind in der Kindheit und im Adoleszenzalter mit häufiger und intensiver intermittierender Sonnenstrahlung (Sonnenbrände dienen als Indikator) assoziiert [53].

Ebenso haben die unterschiedlichen genetisch bedingten Hauttypen in der Ätiologie des MM einen wichtigen Einfluss. Die lichtempfindlichere Haut (Hauttyp I und II) reagiert schneller und vor allem intensiver auf Sonnenstrahlung als die Haut von Individuen mit dunklem Hauttyp [52, 79, 104].

Darüber hinaus gibt es ein familiär gehäuftes Auftreten von MM. Ein besonderes Krankheitsbild, das FAMMM- Syndrom (= familial atypical multiple mole melanoma syndrome), das in seiner klinischen Penetranz sehr variabel sein kann, ist mit einem stark erhöhten Risiko, an einem Melanom zu erkranken, verbunden [34]. Dieses Syndrom geht auch vermehrt mit anderen systemischen Karzinomen wie Pankreas-CA, Lungen- CA oder Larynx- CA einher [102].

Die Haarfarbe eines Individuum als Risikofaktor wird kontrovers diskutiert. Eine wichtige Rolle spielt der Melanocortin1- Rezeptor. Er ist mit roten bzw. blonden Haaren und heller Haut assoziiert. Diese Personen besitzen eine erhöhte Sensitivität gegenüber Sonnenlicht und entwickeln häufiger MM [123, 20].

Personen mit hellbraunen, blonden oder roten Haaren hatten ein 1.49-, 1.84- und 2.38- faches Risiko im Vergleich zu Personen mit dunkler Haarfarbe, ein MM zu entwickeln. Individuen mit blauen Augen hatten ein 1.55- fach erhöhtes Risiko als

Individuen mit brauner Augenfarbe [18]. Andere Studien beschrieben die Haarfarbe als keinen oder nur sehr geringen Risikofaktor für das Entstehen eines Melanoms [86, 98].

Neben den polygenen Erbfaktoren spielen auch exogene Einflüsse eine zentrale Rolle.

Wichtigster Risikofaktor ist die UV- Lichtexposition, besonders im Kindesalter. Eine Studie zeigte, dass eine Vermeidung der Sonne in frühen Jahren zu einem erheblich geringeren Melanom- Risiko führt [7]. Dazu kommt, dass die ultraviolette Strahlung (UV) als akut- intermittierende Exposition einen bedeutenderen Einfluss als die chronisch- kumulative Exposition bei der Melanomentstehung hat [16]. So haben Aktivitäten im Freien während des Kindesalters, wie zum Beispiel Fussball spielen, einen protektiven Einfluss auf die Melanomentstehung [86].

In der folgenden Tabelle 2 sind die Risikofaktoren (= RF) zusammengestellt.

Tabelle 2: Risikofaktoren der Melanomentstehung

Genetisch bedingte RF		↑	↓
Hauttyp I und II		+	
Hauttyp III und IV			+
Augenfarbe	blau	+	
	braun		+
Haarfarbe	rot	+++	
	blond	++	
	hellbraun	+	
> 5 melanozytäre Nävi		+	
> 5 atypische Nävi		+	
Aktinische Lentigines		+	
FAMMM- Syndrom		+++	
Exogene RF			
UV- Strahlung	akut- intermittierend Vermeidung im Kindesalter	++	
			+
Kontinuierliche Aktivitäten im Freien			+

RF = Risikofaktoren, ↓ = sinkendes Risiko, ↑ = hohes Risiko der Melanomentstehung, + = leichtes Risiko, ++ = mittleres Risiko, +++ = starkes Risiko, uv = ultraviolett, FAMMM = familial atypical multiple mole melanoma

1.3 Epidemiologie

Etwa 1,5 - 2% aller malignen Tumore in Deutschland sind maligne Melanome. In sonnenreichen Regionen mit weißer Bevölkerung liegt die Häufigkeit sogar bei 6 - 10% (Australien, Südstaaten der USA) [59].

Weltweit sind die Neuerkrankungen an MM deutlich steigend. So beträgt die Inzidenzrate in den Vereinigten Staaten 10 - 20 Fälle auf 100.000 Einwohner/Jahr und in Australien sogar 40 - 60 Fälle auf 100.000 Einwohner/Jahr. In Europa hat Skandinavien die höchste Neuerkrankungsrate (über 15 Fälle auf 100.000 Einwohner/Jahr) [58]. Dieser deutliche Anstieg der Inzidenz ist größer als für alle anderen Neoplasien [67, 36]. In den USA steigt die Inzidenz um ca. 4,1%/Jahr, schneller als bei jeder anderen malignen Erkrankung [121].

Bei Asiaten oder Afrikanern findet man das maligne Melanom selten. Das primäre maligne Melanom wird in Singapur als seltener Tumor im Gegensatz zu den westlichen Ländern angesehen [146]. Die bevorzugte Lokalisation, sowie der histologische Subtyp des MM ist in den verschiedenen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich [101, 141].

Garbe beschreibt zwei Verteilungstypen. Im mittleren Lebensalter treten das SSM und das NMM am häufigsten auf. Bei ca. 55% der Männer entsteht das MM am Stamm und bei ca. 45% der Frauen an der unteren Extremität [59]. Ähnliche Verteilungen zwischen den verschiedenen Geschlechtern wurden von anderen Studien bestätigt [95, 87].

Die Inzidenz des LMM steigt insbesondere im höheren Alter, jenseits des 60. Lebensjahres, deutlich an. Es befällt meistens die Kopf- Hals- Region [43].

Das durchschnittliche Erkrankungsalter an Hautkrebs liegt bei der männlichen Bevölkerung (56.6 Jahre) etwas über der weiblichen (54.9 Jahre) [87]. Die Altersverteilung hat sich in den letzten 3 Jahrzehnten nicht signifikant verändert. Die meisten Melanome werden zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr diagnostiziert. Nur 22% aller Melanome werden vor dem 40. Lebensjahr entdeckt [58].

Bei Kindern tritt das MM sehr selten auf. Seine Inzidenz steigt während der Pubertät schnell an. Das MM vertritt 1 - 3% aller bösartigen Erkrankungen während des Jugendalters, weniger als 1% der Melanome finden sich bei Kindern [153].

Dieser Tumor stellt demnach eine Erkrankung des älteren Menschen dar.

1.4 Prognose

Derzeit kommen ca. 90% aller malignen Melanome als Primärtumor ohne erkennbare Metastasierung zur Erstdiagnose [57]. Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim primären malignen Melanom ohne Metastasen sind nach neueren, multizentrischen Studien folgende [55, 90]:

-*die vertikale Tumordicke nach Breslow* am histologischen Präparat, wie in Tabelle 3 dargestellt. Sie ist der wichtigste Prognosefaktor, gemessen von der Oberfläche der Körnerschicht zum tiefsten Punkt der Tumorinvasion [3].

Tabelle 3: vertikale Tumordicke nach Breslow [59]

pT1	CIS, < 0,76mm	97% 10- JÜR
pT2	0,76 - 1,5	90% 10- JÜR
pT3	1,5 - 4mm	65% 10- JÜR
pT4	> 4mm	50% 10- JÜR

pT = Primärtumor, CIS = carcinoma in situ, 10- JÜR = 10-Jahresüberlebensrate

Da sich in den letzten Jahren die Frühdiagnose des MM deutlich verbessert hat, sank die mediane, vertikale Eindringtiefe. Die durchschnittliche Tumordicke nahm in den neuen Bundesländern von 1,8 mm auf 1,33 mm und in den alten Bundesländern von 2,5 mm auf 1,7 mm ab [56]. Eine weitere Studie kommt zu ähnlichen Ergebnissen [23].

-*der Invasionslevel nach Clark* (insb. die Unterscheidung zwischen Level II und III) [105], wie folgende Tabelle 4 zeigt.

Tabelle 4: Invasionslevel nach Clark [28]

Clark-Level I	Epidermis infiltriert, Basalmembran intakt
Clark-Level II	Tumor bis ins Stratum papillare
Clark-Level III	Tumor bis zur Grenze Str.papillare/reticulare
Clark-Level IV	Tumor bis ins Str. reticulare

-*der klinisch-histologische Typ*. Ungünstig sind primär noduläre und akrolentiginöse Melanome.

-*das Geschlecht*. Eine große Studie beschrieb, dass Männer eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Frauen [121].

-*die Tumorlokalisation*. Tumore, die am Kopf, Nacken oder am oberen Stamm lokalisiert sind, haben eine schlechtere Prognose [121, 55, 149].

-*das Vorhandensein einer Ulzeration* [25]. Bei Patienten im Stadium I sinkt die 5-Jahresüberlebensrate (= JÜR) von 80% bei nicht ulzerierten auf 55% bei ulzerierten Melanomen, bei Patienten im Stadium II von 53% auf 12% [9].

-*frühzeitige Erkennung und Behandlung von Rezidiven* [62]. Bis zu 10% der Melanompatienten entwickeln Zweitmelanome. Ca. 85% der Rezidive ereignen sich in den ersten 5 Jahren nach Primärtumorexzision. Eine Metastasierung manifestiert sich in ca. 70% der Fälle zunächst lokoregionär als Satelliten-, In-transit- oder in Form regionärer Lymphknotenmetastasen, in ca. 30% primär als Fernmetastasierung [61].

Wichtigstes Ziel der Nachsorge ist demnach die Früherkennung von Zweittumoren und Rezidiven, um die Prognose deutlich zu verbessern.

Weitere Faktoren, die das Überleben von Melanompatienten negativ beeinflussen, sind Mikrometastasen der ersten drainierenden Lymphknotenstation (N-Klassifikation), das Muster des Organbefalls und der LDH- Serumwert bei Fernmetastasierung (M- Klassifikation) [75, 25]. Einige Studien beschrieben das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen als wichtigsten Einflussfaktor für Rezidive und Überlebenswahrscheinlichkeit [46, 124]. Die 5- JÜR bei Patienten im Stadium I beträgt 89 - 96%, bei Patienten mit Satelliten- (bis 2 cm um den Primärtumor), In- transit- (in der Haut bis zur ersten LK- Station) oder regionalen Metastasen ca. 60% und für Patienten im Stadium IV ca. 14 % [121].

1.5 Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Die Ergebnisse einer prospektiven Studie über Prognosefaktoren, sowie das Wissen von Melanomexperten wurden vom AJCC- Melanom- Staging- Committee in das neue Stagingssystem aufgenommen und im Jahre 2001 veröffentlicht [12], welches seitdem für die Eingruppierung des malignen Melanoms gültig ist.

Das neue Stagingssystem beinhaltet einige Veränderungen [41]. Die T- Klassifikation stützt sich jetzt auf neue Klassenbildungen für die Tumordicke nach Breslow (0 – 1,0 mm; 1,01 – 2,0 mm, 2,01 – 4,0 mm; > 4,0 mm). Eine Ulzeration des Primärtumors wurde mit zur Klassifizierung herangezogen, die zur Einordnung in die nächsthöhere T- Kategorie führt. Der Invasionslevel nach Clark wird nur noch bei Melanomen mit

einer Tumordicke bis 1 mm herangezogen. Level IV und V führen zur Einordnung in die nächsthöhere T- Kategorie. Das N- Stadium beinhaltet das Konzept der Sentinellymphknotenbiopsie und die Anzahl der befallenen Lymphknoten.

Die M- Klassifikation wird durch die Fernmetastasierung und die LDH- Serumwerte definiert, bei deren Erhöhung eine Eingruppierung in die ungünstigste Kategorie erfolgt [10, 135]. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die TNM- Klassifikation, Tabelle 6 über die Stadieneinteilung des MM nach der UICC 2002.

Tabelle 5: TNM- Klassifikation des Melanoms (UICC 2002) [59]

pT	Primärtumor*
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Primärtumor
pTis	Melanoma in situ (Clark- Level I) ;atypische Melanozytenhyperplasie, schwere Melanozytendysplasie, keine invasive maligne Läsion
pT1	Tumordicke < 1,00 mm pT1a Clark- Level II oder III, ohne Ulzeration pT1b Clark- Level IV oder V oder mit Ulzeration
pT2	Tumordicke >1,0, ≤2 mm dick pT2a ohne Ulzeration pT2b mit Ulzeration
pT3	Tumor >2mm, ≤4mm dick pT3a ohne Ulzeration pT3b mit Ulzeration
pT4	Tumor >4mm dick pT4a ohne Ulzeration pT4b mit Ulzeration

N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung in irgendeinem regionären Lymphknoten
N2	Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung in irgendeinem regionären Lymphknoten und/oder In-transit-Metastasen*
N2a	Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung
N2b	In- transit- Metastase(n)
N2c	Metastase(n) mehr als 3 cm in größter Ausdehnung und In- transit- Metastase(n)

* In- transit- Metastasen sind Metastasen der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen.

M	Fernmetastasen
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Befall von Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten
M1b	Viszerale Metastasen

TNM = Tumor / Nod[ul]us / Metastase [-Klassifikation], UICC = Union Internationale Contre le Cancer

Tabelle 6: Stadieneinteilung des kutanen malignen Melanoms (UICC/AJCC 2002) mit 10- JÜR [59]

Stadium 0	pTis	N0	M0
Stadium I	pT1	N0	M0
Stadium Ia	p T1a	N0	M0
Stadium Ib	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
Stadium IIa	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Stadium IIb	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Stadium IIc	pT4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1,N2,N3	M0
Stadium IIIa	pT1a-4a	N1a,N2a	M0
Stadium IIIb	pT1a-4a	N1b,2b,2c	M0
	pT1b-4b	N1a,2a,2c	M0
Stadium IIIc	pT1b-4b	N1b,2b	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Die pT- Klassen werden nach der vertikalen Tumordicke nach Breslow festgelegt, nur bei fehlender Tumordickenangabe wird der Invasionslevel nach Clark in Anlehnung an die TNM-Klassifikation (UICC 1997) herangezogen. Satellitenmetastasen werden als pTa und In- transit-Metastasen als pTb bezeichnet. Prognoseangaben aufgrund einer multizentrischen Studie [69]; UICC = Union Internationale Contre le Cancer, AJCC = American Joint Committee on Cancer, 10-JÜR = 10- Jahresüberlebensrate, TNM = Tumor / Nod[ul]us / Metastase [-Klassifikation]

1.6 Diagnostik und Primärstaging

1.6.1 Klinische Untersuchung

Ein sehr wichtiger Teil der Melanomdiagnostik ist die klinische Untersuchung des auffälligen Naevus. Sie basiert auf der so genannten A- B- C- D Regel. Die ABCD-Checkliste ist ein sehr sensitiver, aber wenig spezifischer Test [165]. Hinweise auf Malignität ergeben sich aus einer Asymmetrie des Nävus, einer unregelmäßige Begrenzung (in der Dermatoskopie regelmäßig), einer inhomogene Farbe oder einem großen Durchmesser (>6 mm) [121].

Die Bestätigung der Verdachtsdiagnose wird durch die Histologie erlangt. In einigen Fällen dient die immunophänotypische Charakterisierung (S- 100 Protein, HMB- 45, NKI- C3) als Entscheidungshilfe [59].

1.6.2 Primärstaging

Ziel des Primärstaging ist der Ausschluß unabhängiger Zweitmelanome, weiterer atypischer Nävi oder Melanommetastasen, sowie deren Beurteilung und Behandlung. Empfohlene Untersuchungen sind Röntgen- Thorax, Blutuntersuchungen wie LDH und alkalische Phosphatase, Lymphknotensonographie, Abdomensonographie und SLN- Biopsie bei Patienten mit Melanomdicke über 1 mm oder klinisch auffälligen Befunden [84, 59].

1.6.2.1 SLN-Biopsie

Cabanas et al. definierten als Erster den Begriff `sentinel lymph node` und testeten seine Bedeutung bei Peniskarzinomen [26]. Der Sentinel- Lymphknoten ist der in einem Lymphabflussgebiet erste drainierende Lymphknoten. Unter der selektiven Lymphknotenbiopsie wird die gezielte Exzision des ersten drainierenden Lymphknotens verstanden. Erstmals beschrieb 1992 Morton die SLN- Biopsie als neues, sehr exaktes Verfahren, Mikrometastasen in Lymphknoten zu entdecken und vielen Patienten eine unnötige Lymphknotenexstirpation und Morbidität zu ersparen [111]. Inzwischen hat sich dieses Untersuchungsverfahren etabliert.

Ist der SLN positiv, wird eine weitere, therapeutische, regionale Lymphknotendissektion vorgenommen, während bei Patienten mit negativem SLN keine weiteren Maßnahmen ergriffen werden [32].

1.6.2.2 Sonographie:

Erst seit der Ultraschall mit 20 MHz Wellenlänge zur Verfügung steht, ist er Gegenstand dermatologischer Untersuchungen. Der B- mode- Ultraschall ist ein routiniertes, viel gebrauchtes Untersuchungsverfahren mit großem Nutzen, nicht palpable Lymphknotenmetastasen zu entdecken [19, 131, 62].

Im Ultraschall erscheint eine maligne Läsion als echoarme Struktur. Man kann aber keine Unterschiede der einzelnen Subtypen der MM erkennen [92]. Bisherige Studien zeigten, dass die Genauigkeit des US beim Bestimmen der Tumordicke mit den histologischen Untersuchungen vergleichbar ist [78, 128].

Ein weiterer Nutzen der Sonographie liegt in der Nachsorge der MM- Patienten. Für das Entdecken von abdominellen Metastasen mit Hilfe des US beträgt die Sensitivität ca. 53% und die Spezifität ca. 98% [88].

1.6.2.3 Röntgenthorax:

Der Röntgenthorax gehört zu den empfohlenen Untersuchungen beim Primärstaging sowie in der Nachsorge von Melanompatienten. Eine Studie berichtete bei der Erstuntersuchung von Melanompatienten über nur einen richtig positiven Fall bei der Entdeckung von pulmonalen Metastasen und über einen relativ hohen Anteil falsch positiver Fälle (15%) [148]. Eine neuere Studie gelangte zu ähnlichen Ergebnissen [160]. In der Nachsorge von Melanompatienten ist der Nutzen des Röntgen- Thorax umstritten. Einige Studien fanden heraus, dass die meisten Rezidive eher durch Symptome oder eine klinische Untersuchung als durch Labortests oder Röntgen- Thorax aufgedeckt worden sind [150, 110].

1.6.2.4 CT

Bei Metastasenverdacht oder bei Primärtumoren mit hohem Metastasierungsrisiko kann die Computertomographie als Untersuchungsverfahren eingesetzt werden. Als Standarduntersuchung ist die CT nicht geeignet. Eine Studie zeigte, dass beim Staging von Melanompatienten in 83% der Fälle die CT falsch positiv war, nur in 7% der Fälle war es richtig positiv. Es wurde geschlussfolgert, dass die CT kein nützliches Untersuchungsverfahren zur Aufdeckung von Metastasen sei [24].

Dennoch ist die CT für Patienten im Stadium III eine sinnvolle Untersuchung, um lokoregionäre Metastasen oder Fernmetastasen aufzudecken [119]. Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung eines CT- Aufbaus und seines Messprinzips.

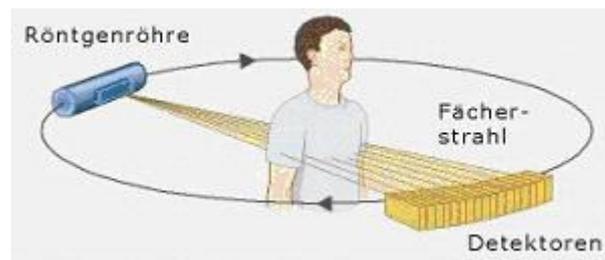


Abbildung 1: schematische Darstellung eines CT- Aufbaus und seines Messprinzips aus dem bibliographischen Institut & F.A. Brockhaus.

CT = Computertomographie

1.6.2.5 Skelettszintigraphie:

Bei High- Risk- Melanomen (Tumordicke > 1,5 mm) kann fakultativ zum Metastasenaußschluß oder als initiale Vergleichskontrolle die Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Die ^{99m}Tc - Phosphat- Skelettszintigraphie ist eine Standardmethode, um Knochenmetastasen aufzudecken. Ihre Sensitivität liegt bei ca. 62 - 89%. Neue Bildgebungen wie das MRT oder die PET können Knochenmetastasen jedoch schon zu einem früheren Zeitpunkt der Erkrankung identifizieren [35].

1.6.2.6 MRT (Magnetresonanztherapie):

Das MRT fand in der Dermatologie praktische Anwendung, als eine spezielle Oberflächenspule die Auflösung der Bilder verbesserte [82]. Nachdem der Primärtumor exzidiert worden ist, kann das MRT postoperativ nützlich sein, Lokalrezidive zu erkennen und das Ausmass der Erkrankung festzulegen [3].

1.6.2.7 FDG- PET (Fluor -18- Desoxyglucose- Positronen-Emissionstomographie):

Die Positronen- Emissionstomographie ist kein Standardverfahren in der Melanomdiagnostik, kommt aber immer häufiger zum Einsatz.

Das verwendete Radiopharmakon Fluor- 18- Desoxyglucose wird analog zur normalen Glucose über den GLUT- 1- Transporter in die Zellen aufgenommen. Mit der Zeit kommt es in der Zelle zur Akkumulation des Radiopharmakons. Der Stoffwechsel in Tumorzellen ist oft um mehr als das Zehnfache erhöht. Dieses Energiedefizit gleichen sie mit einer erhöhten Aufnahme von Glucose und Aminosäuren aus, was in der Bildgebung einem radioaktiv stärkeren Signal entspricht. Das mindestens 6 stündige Fasten vor einer PET- Untersuchung verstärkt

die Glucoseaufnahme in malignen Zellen, erhöht den Tumor- /Background-Quotienten und damit die Erkennbarkeit kleinerer Läsionen.

Das physikalische Prinzip der PET beruht auf dem Zerfall eines protonenreichen Atomkernes unter Emission eines Positrons und eines Neutrons. Die freigesetzten Positronen werden beim Zusammentreffen mit einem Elektron vernichtet und deren Masse in 2 γ -Quanten umgewandelt. Durch die Koinzidenzdetektion der beiden unter 180° ausgestrahlten γ -Quanten werden die Projektionen der Radioaktivitätsverteilung in der betrachteten Schicht gemessen.

Die Quanten werden von den Detektoren empfangen und in elektrische Impulse zur digitalen Weiterverarbeitung umgewandelt. Je mehr Detektoren und je kleiner die Detektorenunterteilung, desto größer ist die Auflösung, die heutzutage ca. 4 - 6 mm beträgt [112]. Abbildung 2 ist eine schematische Darstellung eines Positronen-Emissionstomographen und seines Messprinzipes.

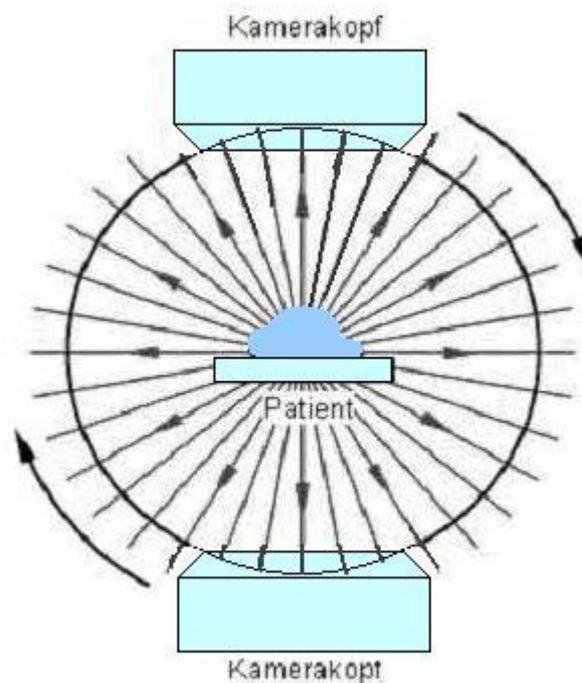


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Positronen- Emissionstomographen und seines Messprinzips

Die erste Untersuchung mit einer ^{18}F FDG- PET wurde 1992 bei Patienten mit Aderhautmelanomen vorgenommen. In dieser Studie entdeckte die PET nur enttäuschende 3 von 12 (25%) Läsionen [99]. Im Gegensatz dazu berichteten darauffolgende Studien von erfolgreicheren Ergebnissen. Die ^{18}F FDG- PET zeigte eine

88%- ige Genauigkeit, residuale oder versteckte Lymphknotenmetastasen vorherzusagen [103]. Im Vergleich mit konventionellen Methoden verspricht die FDG-PET exaktere Aussagen über das Ausmaß der Erkrankung und das Therapiemanagement bei Patienten mit metastasiertem Melanom [68]. Die FDG-PET stellt insbesondere in der Onkologie ein hochauflösendes, sehr sensitives und spezifisches Untersuchungsverfahren dar. Sie eignet sich demnach gut zur Verlaufskontrolle von Erkrankungen und Therapieüberwachungen.

1.6.2.8 FDG- PET/CT:

Die PET/CT nützt den Vorteil einer Fusion beider Methoden. Dieser Vorteil besteht in einer funktionellen Aussage über den Tumor (PET) zusätzlich zu Aussagen über Morphologie, Lage und Größe (CT). Die präzise Lokalisation der CT verbunden mit einer abnormalen Speicherung in der PET ermöglicht eine bessere Frühdiagnostik und Therapieplanung [134]. Die PET/CT ermöglicht eine deutliche Verbesserung der Bildinterpretation. Die Vorteile der Fusion und der daraus abzuleitende Nutzen für onkologische Patienten herauszuarbeiten, ist Ziel gegenwärtiger Studien.

Abschließend ist es wichtig Wert darauf zu legen, dass Pigmentläsionen immer im Zusammenhang mit der gesamten Haut des Patienten betrachtet und untersucht werden, da es unpraktikabel ist, jeder pigmentierten Läsion nachzugehen [106].

Am Ende des Stagings kann mit Hilfe der Untersuchungsergebnisse ein genaues Stadium des Patienten festgelegt und eine sinnvolle, stadiengerechte Therapie eingeleitet werden.

1.7 Therapie

Die optimale Betreuung von Melanompatienten ist vielseitig und interdisziplinär. Die erste und bedeutendste Therapiemaßnahme ist die operative Entfernung des Primärtumors [74]. Weitere Therapieoptionen werden im Laufe der Staginguntersuchungen ausgearbeitet.

1.7.1 Behandlung des Primärtumors

Bei jedem operablen Melanom ist meist die einzeitige Operation die Methode der Wahl. Dabei ist die Wahl des Sicherheitsabstandes um den Primärtumor abhängig von der vertikalen Tumordicke nach Breslow, sowie vom Metastasierungsrisiko.

Aktuell setzt sich in der operativen Versorgung der Trend zur weniger radikalen Exzision des Primärtumors fort. Eine Studie zeigte, dass Melanome bis zu einer Tumordicke von 2 mm mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm operiert werden können, ohne eine Prognoseverschlechterung zu riskieren. Bei Melanomen > 2 mm wird ein Sicherheitsabstand von 2 cm zu allen Seiten als ausreichend erachtet [75].

1.7.2 Behandlung nach Tumorstadien

1.7.2.1 Klinisches Stadium Ia/ Ib

Die Exzision des Primärtumors wird mit 1 cm Sicherheitsabstand durchgeführt. Weitere, adjuvante Therapieansätze (Chemo- /Immuntherapie) kommen in diesem Stadium nicht zum Einsatz. Diese Patienten werden nach der Operation ca. alle 3 - 6 Monate klinisch untersucht und überwacht. Ein komplettes Restaging mit Hilfe der konventionellen Methoden (Lymphknoten-, Abdomensonographie und Röntgen-Thorax) wird einmal im Jahr durchgeführt bis die Patienten 10 Jahre rezidivfrei leben.

1.7.2.2 Klinisches Stadium IIa/ IIb

Eine Tumorexzision wird nach vorgegebenen Sicherheitsabständen durchgeführt. Neu in die deutschen Leitlinien für operative Versorgung aufzunehmen ist die Wächter-Lymphknoten-Biopsie (sentinel node biopsy). Die elektive Lymphknotendissektion ist weitgehend von der SLN- Operation abgelöst worden [40]. Ab einer Tumordicke von ca. 0,75 mm ist die SLN- Biopsie gerechtfertigt [83].

Durch sorgfältige histopathologische und immunhistochemische Aufarbeitung (Antikörper gegen Protein S100 und monoklonale Antikörper HMB- 45) wird der Nachweis einer Mikrometastasierung gestellt. Patienten mit LK- Metastasen (12 - 15%) werden dann der radikalen, elektiven Lymphadenektomie zugeführt, wobei der Vorteil bis heute nicht gesichert ist. Die adjuvante Chemotherapie (z.B. DTIC) wurde in vielen randomisierten Studien als wirkungslos beschrieben [154, 94, 71]. Als zusätzliche Therapiemaßnahme bei Tumoren mit hohem Metastasierungsrisiko, sogenannten High- Risk- Melanomen, kommt eine Behandlung mit IFN- alpha (Interferon alpha) in Betracht [162].

1.7.2.3 Klinisches Stadium IIIa (Satelliten- und/oder In- transit- Metastasen)

Die Entstehung von Satelliten- und In- transit- Metastasen ist abhängig vom vertikalen Tumordurchmesser und wird bei dünnen Melanomen selten (ca. 0,1%), bei dicken Melanomen (> 4 mm) etwas häufiger (ca. 10%) beobachtet. In diesem Stadium erfolgt möglichst die operative Entfernung aller Filiae im Gesunden (scharfe Exzision, Kryotherapie, CO₂- oder Neodym- Yag- Laser- Behandlung). Anzuschließen ist meist eine selektive Lymphknotenbiopsie, bei positivem Ausgang eine nachfolgende elektive Lymphadenektomie. Ob eine systemische Chemotherapie zum Einsatz kommt, muss individuell entschieden werden [59].

1.7.2.4 Im klinischen Stadium IIIb (regionäre Lymphknotenmetastasen)

Im Stadium IIIb ist eine radikale Lymphadenektomie (inguinale und axilläre Lymphknotendissektion, ‚neck dissektion‘) indiziert. Bei rechtzeitigem Eingriff beträgt die 10- Jahres- Überlebensrate noch 15 - 30% [59]. Ebenfalls kommen adjuvante Immuntherapeutika (Interferone, Zytokine) und/oder Chemotherapeutika zum Einsatz. In einigen retrospektiven Studien erwies sich die adjuvante Chemotherapie als sinnvoll [130,125]. Andere Studien beschrieben sie dagegen als wirkungslos [116, 71].

Interferon ist heute der Eckpfeiler einer adjuvanten Therapie im Stadium IIb, IIc und III. Patienten mit High- Risk- Melanomen sollten in einer prospektiven, randomisierten Multicenterstudie mit Interferon behandelt werden, um detailliertere Informationen für therapeutische Richtlinien zu erlangen [109].

1.7.2.5 Im klinischen Stadium IV (Fernmetastasen)

Im Stadium IV haben alle Therapieversuche palliativen Charakter. Ziel ist es, das Leben des Patienten zu verlängern und seine Beschwerden zu lindern.

Bevorzugt wird heutzutage eine Monotherapie mit den Medikamenten Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin und Vindesin oder eine kombinierte Behandlung mit Interferon- alpha [64]. Mit einer Monotherapie mit DTIC beträgt die 5- Jahres- Überlebensrate nur ca. 2% [2, 11]. Es wurde gezeigt, dass durch Kombinationschemotherapien die Remissionsraten erhöht werden können [89]. Kontrovers zeigten andere Studien, dass Polychemotherapien keinen Vorteil bringen [100, 85]. Bei speziellen Fragestellungen sind andere Therapieoptionen wie die

chirurgische Metastasenresektion, die Strahlenbehandlung oder eine Kombination der beiden sowie die Hyperthermie indiziert [89, 139, 29, 115].

Die systemische Therapie des malignen Melanoms ist sehr vielfältig. Es existieren derzeit 3 Therapiearme: Polychemotherapie, kombinierte Behandlung mit Typ- I- Interferonen und Zytostatika, sowie kombinierte Behandlung mit Interleukin- 2 und Interferon- alpha bzw. Zytostatika [59].

Polychemotherapie:

Die Polychemotherapie besteht aus einigen Therapieschemata: *BHD- Schema* (= Bischloräthylnitrosourea, Hydroxyurea, Dacarbacin), *BOLD- Schema* (= Bleomycin, Oncovin, Lomustin, Dacarbacin), *DVP- Schema* (= Daunorubicin, Vincristin, Prednison), *BCDT- Schema* (= Bischloräthylnitrosourea, Cisplatin, Dacarbacin, Tamoxifen), die in groß angelegten Studien durchgeführt werden. Die Überlebenszeiten variierten zwischen 4 - 21 Monaten [27, 31, 47, 93].

kombinierte Behandlung mit Typ- I- Interferonen und Zytostatika:

Die Ansprechraten bei Monotherapie mit Interferon liegen bei ca. 12 - 15% [80, 51]. Bei Kombinationsbehandlungen (IFN- alpha mit Dacarbazin) liegt die durchschnittliche Ansprechrate bei ca. 27%. Die mittlere Überlebenszeit bzw. die Remissionsdauer hat sich im Vergleich zur Monotherapie mit Interferonen ebenfalls signifikant verlängert [45, 8].

kombinierte Behandlung mit Interleukin- 2 und Interferon- alpha bzw. Zytostatika:

In Deutschland wurde Interleukin (Proleukin) in den letzten Jahren in verschiedenen Therapieprotokollen meist in Kombination mit Interferonen oder Zytostatika zur Behandlung des metastasierten Melanoms eingesetzt. Man fand Ansprechraten von ca. 50% [126, 6, 54]. In einer neueren Studie wurden die Therapien DTIC plus IFN- alpha und DTIC, IFN- alpha und IL- 2 verglichen. Es fanden sich keine Unterschiede in der Überlebenszeit sowie in der Ansprechrate. Allerdings fand sich eine höhere Toxizität für Patienten mit Dreierkombination [73]. Ob mit diesen Therapieansätzen auch im Rahmen der Fernmetastasierung Heilung zu erwarten ist, bleibt noch offen.

1.8 Nachsorge

Die Nachsorge wird in verschiedenen Ländern unterschiedlich betrieben. Folgende Ziele wurden formuliert [63]:

- *Feststellung der Tumorfreiheit bzw. Früherkennung einer Progression*
- *Früherkennung von Melanomvorläufern und Zweitmelanomen*
- *psychosoziale Betreuung*
- *Überwachung einer adjuvanten Therapie*
- *Sterbebegleitung*
- *Dokumentation der Krankheitsverläufe*
- *Datensammlung für das Zentralregister Malignes Melanom*

Von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wurde 1994 ein einheitliches Nachsorgeschema für das Melanom vorgeschlagen [114], siehe Tabelle 7.

Tabelle7: Tumornachsorge bei Melanompatienten [114]

Risikogruppe	Klinische Untersuchung Inspektion und LK- Status	LK- Sonographie	Thorax- Röntgen	Abdomen- Sonographie
Melanoma in- situ	1 x jährlich	---	---	---
MM mit niedrigem MR Stadium I + IIa (DDG)	bis zum 3.-5.Jahr vierteljährlich danach halbjährlich	jährlich	jährlich	jährlich
MM mit hohem MR und MM mit regionären M. Stadium IIb und IIIa,b (DDG)	bis zum 3.-5.Jahr vierteljährlich danach halbjährlich	bis zum 3.-5.Jahr vierteljährlich danach halbjährlich	bis zum 3.-5.Jahr vierteljährlich danach halbjährlich	bis zum 3.-5.Jahr vierteljährlich danach halbjährlich
MM mit Fern-M. Stadium IV (DDG)	Kontrollen gemäß individuellem Verlauf	Kontrollen gemäß individuellem Verlauf	Kontrollen gemäß individuellem Verlauf	Kontrollen gemäß individuellem Verlauf

DDG = Deutsche Dermatologische Gesellschaft, MM = Malignes Melanom, MR = Metastasierungsrisiko, M = Metastasen, LK = Lymphknoten,

Die Nachsorge ist in den ersten 5 postoperativen Jahren intensiv zu gestalten. In diesem Zeitraum treten 90% der Metastasen auf. In einer prospektiven Studie wurden 83% aller Rezidive während der regulären Nachsorge entdeckt. In 17% der Fälle wurde das Rezidiv vom Patienten selbst, in ca. 50% durch Anamnese sowie klinische

Untersuchungen und in 20% durch die Lymphknoten-sonographie entdeckt [60]. Andere Studien zeigten kontroverse Ergebnisse. Rezidive werden selten durch konventionelle Methoden im Rahmen des Restagings, sondern vielmehr durch den Patienten selbst entdeckt. 47% der Patienten eines untersuchten Kollektivs (n = 293) bemerkten ihr Rezidiv selbst. Nur bei 26% der Patienten wurde es durch die Nachsorge entdeckt [38]. Ähnliche Ergebnisse ergaben 2 weitere Studien [15, 164]. Der Anteil der Spätrezidive (bis zu 25 Jahre nach der Erstdiagnose) liegt unter 1%, so ist eine Verlängerung der Nachsorge über den Zeitraum von zehn Jahren hinaus kaum zu rechtfertigen [65].

1.9 Fragestellung

Zurzeit existieren noch keine allgemeingültigen Richtlinien für das Therapiemanagement von Melanompatienten. Protokollempfehlungen variieren von Land zu Land mit deutlichen Differenzen in Meinung und Praxis unterschiedlicher, internationaler Experten [50].

In der folgenden Dissertation wird der Einsatz der PET/CT mit der alleinigen PET-Bildgebung bei Melanompatienten verglichen. In dieser retrospektiven Studie sollen die Vorzüge, Zugewinne und verbesserten Chancen für den einzelnen Patienten anhand der neuen diagnostischen Möglichkeiten mit Hilfe der PET/CT im Staging wie auch im Restaging untersucht werden.

Ziel dieser Arbeit ist es zu testen, ob die kombinierte PET/CT- Untersuchung zusätzliche Informationen im Vergleich zur alleinigen PET- Untersuchung im onkologischen Management von Patienten mit malignem Melanom bringt. Hierzu wurden die PET- Daten und PET/CT- Daten getrennt ausgewertet und mit dem klinischen Verlauf korreliert und deskriptive Statistiken erstellt.

Zusätzlich wurde in der folgenden Studie analysiert, ob histopathologisch positiv gesicherte (= befallene) SLN (= sentinel lymphnode) bei Patienten mit High- Risk- Melanomen und einigen wenigen Patienten mit Low- Risk- Melanomen retrospektiv in den PET/CT- Aufnahmen als Lymphknotenmetastase gegenüber nicht befallenen Lymphknoten abzugrenzen sind. Dafür wurden 102 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose eines malignen Melanoms, welche im Zeitraum von Juni 2002 - Juli 2004 eine PET/CT- Untersuchung erhalten haben, in diese Auswertung mit eingeschlossen.

2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten

Die vorliegende Studie basiert auf den Daten einer retrospektiven Untersuchung von 127 Fällen von Melanom- Patienten und Patientinnen mit neu aufgetretenen oder bekannten Melanomen, die in dem Zeitraum von Februar 2002 bis Juli 2004 in der Abteilung Nuklearmedizin und Dermatologie der Universitätsklinik Ulm aufgenommen, diagnostiziert und behandelt wurden. Die Patientendaten wurden anhand von Papierakten und elektronischen Dateien erhoben, tabellarisch zusammengestellt und ausgewertet.

Das Patientenkollektiv bestand aus 102 Patienten. Der Durchschnitt des Alters der weiblichen Patienten betrug $62,1 \pm 14,6$ und der männlichen Patienten $56,8 \pm 15,6$. 13 Patienten wurden zweimal im Abstand von ca. 6 Monaten und 6 Patienten dreimal, ebenfalls ca. 6 Monate zwischen den einzelnen Untersuchungen, zur PET/CT- Untersuchung vorgestellt. Keine dieser Untersuchungen wurde von den Auswertungen ausgeschlossen.

Wir haben alle 127 Untersuchungen als Fälle dargestellt. In unserer Studie wurden 58 weibliche und 69 männliche Fälle mit eingeschlossen. Zum Primärstaging kamen 49 der Fälle, 78 zum Restaging.

Einschlusskriterien:

- Diagnose eines histologisch bestätigten, malignen Melanoms
- PET/CT- Untersuchung im Zeitraum von Februar 2002 - Juli 2004

Ausschlusskriterien:

- Patienten, die nicht in der Dermatologie Universität Ulm in Söflingen betreut wurden
- technische Artefakte in der PET/CT- Untersuchung, z.B. Bewegungsartefakte durch den Patienten
- andere, nicht- melanozytäre Neoplasien wie Merkelzell- Karzinom, spinozelluläres Karzinom
- Patienten, die nur einer PET- Untersuchung ohne CT zugeführt wurden.

Den Ausschlusskriterien 1 bis 4 zu Folge wurden 36 von insgesamt 138 Patienten ausgeschlossen. Insgesamt wurden 102 Patienten mit malignem Melanom in die Evaluierung mit einbezogen.

2.2 Herstellung von FDG

Das in der PET- Tumordiagnostik weltweit mit Abstand am häufigsten eingesetzte Radiopharmakon ist die Fluor- 18- Desoxyglucose.

Der Positronenstrahler Fluor 18 wird in einem Zyklotron hergestellt. Seine Halbwertszeit beträgt ca. 110 min. Charakteristisch für viele Positronenstrahler ist ihre relativ geringe Halbwertszeit von 20 - 120 Minuten. Für eine Standard- PET- Untersuchung werden ca 300 - 600 MBq FDG intravenös injiziert. Die effektive Äquivalenzdosis der damit verbundenen Strahlenbelastung liegt bei 4 - 8 mSv und somit in der Größenordnung einer Computertomographie des Thorax. FDG verursacht in der verwendeten Menge keine messbare Toxizität, Nebenwirkungen sind ebenfalls keine bekannt.

Die FDG eignet sich prinzipiell zur Frühdiagnostik, Stadieneinteilung und Therapiekontrolle von Krebserkrankungen [37, 163]. Beim MM wurde sie bereits für alle Fragestellungen eingesetzt.

2.3 PET/CT

2.3.1 Datenakquisition

Alle Untersuchungen dieser Studie wurden mit der PET/CT „Discovery LS; General Electric Medical Systems“ durchgeführt.

Bei allen Patienten wurde eine Aufnahme von Kopf bis zur Mitte des Oberschenkels in 5 - 8 verschiedenen Bettpositionen angefertigt. Zusätzlich erhielten 50% der Patienten eine Aufnahme der unteren Extremität mit der PET/CT, die andere Hälfte wurde nur der PET- Diagnostik (Siemens Ecat HR+) mit unterschiedlichen Bettpositionen zu jeweils 6 Minuten (63 Flächen, Gesichtsfeld 15,5 cm) und einer Transmissionskorrektur vor der iterativen Rekonstruktion zugeführt.

Bei der PET/CT wurden Bilder unterschiedlicher Bettpositionen mit jeweils 3,5 Minuten aufgezeichnet. Jede Position besteht aus 35 Bildflächen mit einem Gesichtsfeld von 14,6 cm Länge und einer 1- Zeilen Überlappung der einzelnen

Flächen. Die PET- Bilder wurden mit Hilfe der Schwächungskorrektur des CTs rekonstruiert (OSEM = ordered subsets- expectation maximisation, 28 Unterteilungen, 2 Wiederholungen, Schleifenfilter mit einem FWHM (= full- width at half- maximum) von 3,91 mm, Pfostenfilter mit einem FWHM von 6,5 mm, Größe des Bildes 128x128, Pixel- Größe 4,29 mm).

Die CT- Bilder wurden hierfür in einen linearen Schwächungskoeffizienten der 511- keV Strahlung konvertiert, wie in der Systemsoftware implementiert. Die CT- und PET- Bilder wurden zu gemeinsamen, transaxialen Bildern von 4,25 mm Stärke fusioniert.

Die PET/CT ist demnach ein diagnostisches Kombinationsgerät für die funktionelle PET- Bildgebung und die anatomische CT- Bildgebung. Die PET- und CT- Komponente sind in einem Stativ mit einer universellen Untersuchungs- liege kombiniert. Die Steuerung und Verarbeitung der Bilder wird von einer einzigen integrierten Workstation vorgenommen.

Auf dem Monitor können nach der Untersuchung nebeneinander das alleinige CT- Bild, das alleinige PET- Bild und die Überlagerung axial, coronar und sagittal betrachtet werden.

2.3.2 PET- Komponente

Die Positronen- Emissionstomographie ist ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren, mit dem die Stoffwechselfvorgänge im Körper untersucht und nach entsprechender Bildverarbeitung auf dem Bildschirm dargestellt werden können. Nach Injektion einer geringen Menge radioaktiv markierter Substanz wird die aus dem Körper austretende Strahlung mit ringförmig angeordneten Detektoren gemessen.

In der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Ulm stellt die PET- Komponente ein aAdvance NXI fullring PET- Scanner dar.

Physikalische Grundlagen

Bei einer PET- Kamera sind die Detektoren ringförmig angeordnet, so dass beide unter 180° ausgestrahlten γ - Quanten gleichzeitig registriert werden (Koinzidenzdetektion). Da somit der Ort der Entstehung der Quanten und nicht der Vernichtung der Positronen registriert wird, entsteht eine Ungenauigkeit, die nur maximal einige Millimeter beträgt. Die Berechnung der Aktivitätsverteilung aus den gemessenen Projektionen erfolgt nach verschiedenen Korrekturen (Schwächung, Streuung, Totzeit, zufällige Koinzidenzen).

Rekonstruktion

Die Rekonstruktion erfolgt mit spezieller Software als iterative Rekonstruktion nach OSEM (= ordered subsets- expectation maximisation). Die Ergebnisse der CT werden für die Schwächungskorrektur der PET verwendet, wodurch sowohl die Untersuchungsdauer verringert als auch die Bildqualität in der PET verbessert wird.

2.3.3 CT- Komponente

In der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Ulm besteht die CT- Komponente aus einem 4- Zeilen- Multidetektor- Spiral- CT- Scanner (LightSpeed Plus; General Electric Medical Systems). Es handelt sich um eine 4 Zeilen- Spiral- CT zu 4 x 2,5 mm. Die Leistung der Röntgenröhre beträgt 140 kV, der Röhrenstrom 290 mA. Die Dauer pro CT- Umdrehung ist 0,5 s, der Taktabstand ist 6 und die Tabellengeschwindigkeit beträgt 15 mm/s. Die Arme der Patienten wurden über dem Kopf gelagert. Die CT- Aufnahmen erfolgten vor den PET- Aufnahmen, nachdem der Patient ein Kontrastmittel i.v. (140 ml eines nicht- ionisierten Kontrastmittel: Schering, Ultravist 300[®]) durch einen automatischen Injektor (MEDRAD[®], EnVision CTTM) gespritzt bekam. Alles wurde in einem Doppelphasenprotokoll dokumentiert. Die Patienten bekamen keine Diuretika, keine Flüssigkeit und wurden nicht katheterisiert.

2.3.4 Untersuchungsablauf

Um den Glucosemetabolismus im Herzmuskel gering zu halten, sollen die Patienten zur PET- Untersuchung nüchtern erscheinen (ca. 6 bis 8 Stunden). Nach der Patientenaufklärung und Anamnese erfolgt die Bestimmung des Blutzuckerwertes, welcher kleiner als 160 mg/dl sein sollte. Über einen i.v.- Zugang, meist am Handrücken oder Ellenbeuge, wird ein radioaktiver Traubenzucker gespritzt. In der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Ulm wird der Tracer ¹⁸FDG mit einer Radioaktivität von ca. 300 - 600 MBq verwendet. Nach der Injektion dauert es ca. 45 - 60 Minuten, bis die Substanz an die Zielstrukturen gebunden hat. Der Patient wird dann in Rückenlage gelagert, zum Detektorring in Position gebracht und fixiert. Es werden Bildserien von 2 unterschiedlichen Positionen angefertigt. Die erste Position von Scheitel bis Leiste dauert ca. 30 min, die zweite Position von Leiste bis Sohle ebenfalls ca. 30 min.

2.3.5 Bildauswertung

Die Datenauswertung erfolgte an einer PC- Workstation (eNTEGRA; General Electric Medical Systems). Die Bilder wurden jeweils von einem Nuklearmediziner und einem Radiologen ausgewertet. Beide waren unwissend in Bezug auf die Identität des Patienten, der Studienindikation (ausser dass die Patienten zu einer Evaluation über das maligne Melanom kommen), den entsprechenden Bildern und deren Krankengeschichte. Beide Fachärzte haben gute Berufserfahrungen beim Auswerten von PET- und PET/CT- Bildern. Alle PET- Bilder wurden der Reihe nach in einer randomisierten Anordnung interpretiert. Danach wurden in einer getrennten Sitzung die PET/CT- Bilder in geänderter, ebenfalls randomisierter Anordnung ausgewertet, ohne dass die vorherige Interpretation der PET- Bilder zur Verfügung stand.

Trotz der Tatsache, dass Daten, bei denen eine Transmissionskorrektur mit einer ⁶⁸Germaniumquelle angewendet worden ist, weniger Artefakten aufweisen als bei solchen, die anhand der CT- Daten schwächungskorrigiert wurden [66], entschieden wir uns für den letzten Ansatz, um näher an der gegenwärtigen, klinischen Situation zu sein.

Jedes Bild wurde auf Läsionen untersucht. Anschließend wurde eine Läsionsanalyse durchgeführt. Alle möglichen Differenzen, die bei den Läsionszuteilungen der beiden Untersuchungsmethoden auftraten, wurden analysiert. Jede Läsion wurde nach der Sicherheit der Klassifikation und Lokalisation ausgewertet, wie folgend erklärt wird.

Für die Läsionslokalisierung wurde eine 3 Punkteskala definiert (0 = unsichere Lokalisation, 1 = wahrscheinliche Lokalisation, 2 = sichere Lokalisation).

Für die Charakterisierung der Läsionen wurde eine 5 Punkteskala verwendet (0= definitiv benigne, 1 = wahrscheinlich benigne, 2 = mehrdeutig, 3 = wahrscheinlich maligne, 4 = definitiv maligne).

2.3.6 Evaluation der Läsionsätiologie

Der Nutzen der PET/CT gegenüber der PET wurde in Bezug auf jede beschriebene Läsion, betreffend der Lokalisation und Charakterisierung, ausgewertet. Die Vergabe der Punkte wurde nach der Übereinstimmung eines Nuklearmediziners und eines Radiologens vorgenommen.

Die Punkte wurden anhand einer 5 Punkteskala verteilt: 0 = definitiv benigne mit übereinstimmender Interpretation beider Betrachter, entweder für die alleinige PET-Auswertung oder für die PET/CT- Auswertung; 1 = wahrscheinlich benigne mit übereinstimmender PET- und PET/CT- Auswertung; 2 = mehrdeutig; 3 = wahrscheinlich maligne mit übereinstimmender PET- und PET/CT-Auswertung; 4 = definitiv maligne mit übereinstimmender Interpretation beider Betrachter.

Vorhandene Patientendaten wurden mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung des Patienten verglichen. Alle zur Verfügung stehende Daten wurden von einem Nuklearmediziner und 2 Dermatologen mit entsprechenden bildgebenden Verfahren, Histologie und klinischer, radiologischer Nachsorge geprüft. Die histologische Bestätigung einer Läsion wurde als richtig erachtet, wenn die Biopsie oder operative Intervention weniger als einen Monat vor oder weniger als 2 Monate nach der PET-Untersuchung durchgeführt und in der Zwischenzeit keine intervenierende Therapie begonnen wurde. Wenn der Tumormarker S100B vorhanden war, wurde er für die Auswertungen herangezogen.

S100B gehört zur Familie der S100- Proteine und zeigt teilweisen Nutzen im klinischen Management von Melanom- Patienten. S100 wird beim Staging des MM bestimmt, hat Einfluss auf die Prognose, kann den Nutzen einer Therapie und das Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung anzeigen [70].

Die Charakterisierungen der Läsionen in der PET bzw. PET/CT bezüglich des klinischen Verlaufes wurden in einer ROC- Analyse (= receiver- operating-characteristics analysis) mit Hilfe der Rokit- Software (Universität Chicago) ausgewertet [108].

Bei diesem graphischen Verfahren wird, in Abhängigkeit von der Trenngröße (= cut- off- Wert) die Sensitivität gegen die 1- Spezifität aufgetragen. Ein Maß für die Güte des Tests ist die Fläche unter der ROC- Kurve (AUC = Area Under Curve). Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert eine bessere Güte anzeigt.

In unserer Auswertung wurden die Differenzen zwischen den Flächen unter den beiden ROC- Kurven (PET versus klinischer Verlauf und PET/CT versus klinischer Verlauf) ermittelt. Hierfür wurde ein eindimensionaler Z- Score- Test angewandt. Dieser Test berücksichtigt die Nullhypothese, mit der Annahme, dass die Datensätze aus binormalen ROC- Kurven mit gleichen Flächen entstehen. Das Signifikanzniveau wurde für ein $p < 0,05$ festgesetzt.

Die grundlegenden Effizienzmaße eines diagnostischen Tests sind Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität ermittelt den Anteil der richtig positiv erkannten Patienten zu allen Kranken ($rp/(rp+fn)$), die Spezifität den Anteil der richtig negativ erkannten Patienten an den Nicht- Kranken ($rn/(rn+fp)$). Die Vorhersagewerte betrachten dagegen die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient tatsächlich den Zustand aufweist, den der Test anzeigt (positiver prädiktiver Wert (= PPV): $rp/(rp+fp)$, negativer prädiktiver Wert (= NPV): $rn/(rn+fn)$).

Der im Englischen verwendete Begriff „Accuracy“ stellt ein Synonym für die Treffsicherheit eines diagnostischen Testes dar. Mit diesem Parameter soll beschrieben werden, wieviele „richtige“ Ergebnisse ein Test unter Kranken und Gesunden liefert, wie „treffsicher“ er also ist (= $(rp+rn)/\text{gesamt}$).

Alle eben genannten Maße ermöglichen eine deskriptive Evaluierung von diagnostischen Tests, wie sie in den folgenden Auswertungen Anwendung fanden.

2.3.7 Läsionsanalyse

Um eine genaue Auswertung zu erreichen, wurden die mit 2 bewerteten Läsionen (= mehrdeutig) von der Analyse ausgeschlossen. Die mit 3 und 4 bewerteten Läsionen wurden als positiv (positiver Test) und die mit 0 und 1 als negativ (negativer Test) für das Kriterium ‚Malignität‘ betrachtet.

Wenn Patienten mehr als 5 Läsionen aufwiesen, wurden sie als disseminiert erkrankt betrachtet und von diesem Teil der Analyse ausgeschlossen.

Zusätzlich wurde die Treffsicherheit der PET und PET/CT anhand der folgenden Punkte bewertet: Vorhandensein eines fortschreitenden bzw. aktiven Melanoms beim Patienten, Primärtumor (in fast allen Fällen war dieser bereits exzidiert), Lymphknotenmanifestation und Aufdeckung von Metastasen (M- Status) sowie ein korrektes Gesamtstaging. Wenn jede Läsion von der PET oder PET/CT korrekt erkannt wurde, wurde das gesamte Staging als richtig betrachtet. Down- bzw. Upstaging, bezogen auf die jeweiligen Läsionen, wurde als falsch negativ bzw. als falsch positiv gewertet.

Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit wurden für die PET bzw. PET/CT ausgerechnet und beide Untersuchungsmethoden mit Hilfe des McNemar Tests ($p < 0.05$) verglichen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patienten

Das Patientenkollektiv bestand aus 102 Patienten, davon 49 weibliche und 53 männliche Patienten. Der Durchschnitt des Alters der weiblichen Patienten betrug $62,1 \pm 14,6$ und der männlichen Patienten $56,8 \pm 15,6$ Jahre. Die jüngste Melanompatientin war 24 Jahre alt, die älteste 89. Bei den Männern war der jüngste 18 Jahre alt und der älteste 87 Jahre alt. In der folgenden Abbildung 3 ist die Altersverteilung, getrennt nach Männern und Frauen, graphisch dargestellt.

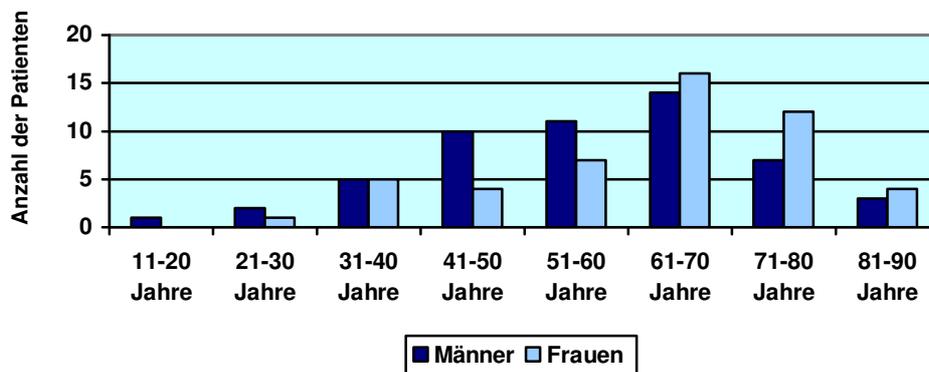


Abbildung 3: schematische Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung nach Altersklassen (n = 102)

127 PET/CT- Untersuchungen wurden an 102 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose MM durchgeführt. Nur bei Patienten mit klinischem Verdacht auf In- transit-, regionale LK- oder Fernmetastasen sowie Patienten (n = 27), bei denen eine SLN- Biopsie geplant war, wurde eine PET/CT- Aufnahme angefertigt.

Bei 13 Patienten wurden 2 PET/CT- Untersuchungen im Abstand von ca. 6 Monaten und bei 6 Patienten 3 Untersuchungen, ebenfalls im Intervall von ca. 6 Monaten, vorgenommen. Keine dieser Untersuchungen wurde von der Analyse ausgeschlossen. Alle 127 Untersuchungen wurden als Fälle dargestellt.

49 Fälle wurden während des Primärstagings, die restlichen 78 im Rahmen des Restagings untersucht. Die durchschnittliche Zeit von der Erstdiagnose des MM

bis zum Restaging betrug 60,1 Monate. In 16 Fällen (12 Patienten, wovon 2 dreimal untersucht wurden) war die Erkrankung disseminiert. Diese Fälle wurden nicht in die Auswertung der Lokalisation und Klassifikation der Läsionen, jedoch in die Auswertung der Charakteristika der Patienten mit eingeschlossen.

Der histologische Subtyp wie auch die anatomische Lokalisation des Primärtumors sind im untersuchten Kollektiv von 102 Patienten wie folgt verteilt:

1. Oberflächlich spreitendes Melanom (SSM) bei 25 Patienten
2. Nodulär malignes Melanom (NMM) bei 18 Patienten
3. Akrolentiginöses Melanom (ALM) bei 8 Patienten
4. Lentigo- maligna- Melanom (LMM) bei 7 Patienten
5. andere MM (wie z.B. amelanotisches Melanom, Aderhautmelanome) bei 17 Patienten

Bei 9 Patienten blieb der Primärtumor unbekannt und bei 18 Patienten konnte die genaue Histologie nicht bestimmt werden.

15 der Patienten hatten ihren Primärtumor in der Kopf- /Halsregion, 15 am Stamm, 21 an der oberen, 36 an der unteren Extremität und 5 an anderen Lokalisationen (2 Aderhaut, 1 nasales Septum, 1 Vulva, 1 Präputium). Bei 10 Patienten war das Primärmelanom unbekannt. Eine Übersicht liefert Tabelle 8.

Tabelle 8: Verteilung der Melanomsotypen und der anatomischen Lokalisation des Primärtumors des gesamten Patientenkollektives (n = 102)

Melanomsotypen	Anzahl der Patienten	Lokalisation	Anzahl der Patienten
SSM	25	Kopf-/Halsregion	15
NMM	18	Stamm	15
LMM	7	obere Extremität	21
ALM	8	untere Extremität	36
Andere	17	andere Lokalisationen	5
unbekannt	9	Primarius unbekannt	10
fehlende Daten	18		
total	102	total	102

SSM = superfiziell- spreitendes Melanom, NMM = nodulär malignes Melanom, LMM = Lentigo- maligna- Melanom, ALM = akrolentiginöses Melanom

Alle 102 Patienten wurden bei Studienbeginn anhand der AJCC 2002 den unterschiedlichen Stadien zugeteilt (siehe Tabelle 6).

Im Stadium Ia fanden sich 10 Patienten, im Stadium Ib 12, im Stadium II 22 (davon IIa 10, IIb 9, IIc 1), im Stadium III 31 (davon IIIa 4, IIIb 19, IIIc 5) und im Stadium IV 25 Patienten. 2 Patienten konnten keinem AJCC- Stadium zugewiesen werden.

Abbildung 4 und Tabelle 9 geben eine Übersicht über die Verteilung der jeweiligen AJCC- Stadien der 102 Patienten bei Eintritt in die Studie.

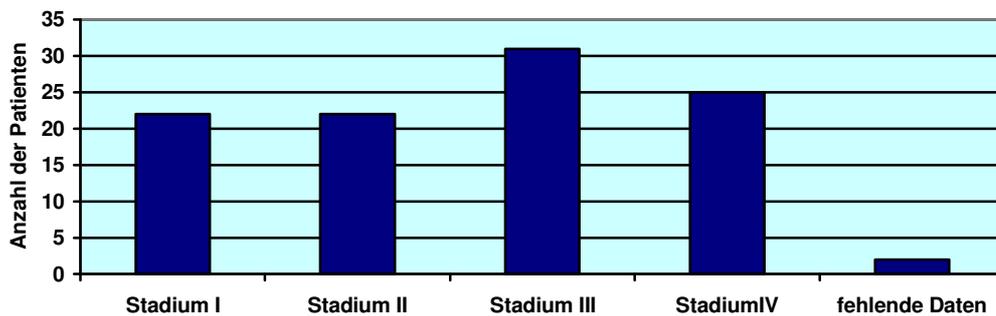


Abbildung 4: graphische Darstellung der Stadienverteilung der Patienten (n = 102) bei Studienbeginn nach der AJCC 02.

AJCC = American Joint Committee on Cancer

Tabelle 9: genaue Stadienverteilung des Patientenkollektivs (n = 102) bei Studienbeginn

klinisches Stadium bei Einschluss in die Studie	Anzahl der Patienten
Ia	10
Ib	12
II	22,davon IIa 10,IIb 9,IIc 1
III	31,IIIa 4,IIIb 19,IIIc 5
IV	25
fehlende Daten	2
total	102

Ebenfalls wurde bei allen Primärtumoren aufgrund histopathologischer Aufarbeitungen die Eindringtiefe nach Clark und die Tumordicke nach Breslow (AJCC 02) bestimmt. Bei 12 Patienten fand sich eine Tumordicke unter bzw. gleich 1 mm, bei 25 zwischen 1 und 2 mm, bei 24 zwischen 2 und 4 mm und bei 17 über 4 mm. Von 24 Patienten war die Tumordicke nicht bestimmbar. 0 Patienten hatten den Clark-Level I, 5 den Level II, 20 den Level III, 46 den Level IV und 6 den Level V. Von 25 Patienten fehlten die Daten über den Clarklevel. Die Verteilung der Eindringtiefe wie auch der Tumordicke nach Breslow des Patientenkollektivs ist in Tabelle 10 aufgezeigt.

Tabelle 10: Verteilung der Eindringtiefe und der Tumordicke des Patientenkollektivs (n = 102) bei Studienbeginn

Breslow's Tumordicke nach AJCC 02	Anzahl der Patienten	Eindringtiefe nach Clark-Level	Anzahl der Patienten
≤ 1,0 mm	12	I	0
1,0 - 2,0 mm	25	II	5
2,0 - 4,0 mm	24	III	20
> 4,0 mm	17	IV	46
fehlende Daten	24	V	6
		fehlende Daten	25
total	102	total	102

AJCC = American Joint Committee on Cancer

Bei 27 Patienten des gesamten Patientenkollektivs wurde eine SLN- Biopsie durchgeführt. 20 dieser Patienten hatten ein High- Risk- Melanom und wurden deswegen einer SLKE zugeführt. 5 der 27 SLN- Patienten hatten einen positiven Sentinel-Lymphknoten. Keiner der positiven Lymphknoten wurde in der PET- bzw. PET/CT-Untersuchung entdeckt.

Diese Patienten wurden von der Fallauswertung ausgeschlossen. Die SLN- Patienten hatten die Stadien Ia bis IIIb (Ia 5; Ib 6; IIa 10, IIb 2, IIIa 3, IIIb 1). 3 der Patienten hatten ein SSM, 16 ein NMM, 2 ein ALM. Bei weiteren 6 Patienten wurden andere histologische Subtypen gefunden.

3.2 Die Bedeutung der PET/CT für das klinische Management

In 64 PET/CT- Untersuchungen wurde kein pathologisches Uptake an radioaktivem Tracer gefunden. 16 der Untersuchungen, welche als disseminierte Erkrankung bezeichnet wurden, wurden in diesen Teil der Auswertungen nicht mit eingeschlossen. Bei den restlichen Fällen (n = 47) wurden 128 Läsionen in der PET entdeckt. Die PET/CT beschrieb zusätzlich 21 Läsionen bei den 47 Fällen mit positiven Befunden. Bei 30 Fällen mit positiver PET/CT wurde anschließend eine histologische Bestätigung gewonnen.

Bei 25 Low- Risk- Melanomen hatten 12 der Patienten bereits Metastasen. Bei den restlichen 13 wurden 6 einer SLN- Biopsie zugeführt. Von den anderen 7 Patienten zeigte ein Patient eine pathologische FDG- Mehrspeicherung in der PET, welche sich in der PET/CT als wahrscheinlich gutartige Läsion darstellte. 8 (66%) der Patienten mit bereits vorhandenen Metastasen hatten eine pathologische PET mit insgesamt 13 Metastasen. Ein Patient, welcher in der PET negativ war, zeigte in der PET/CT eine kleine, durch Feinnadelbiopsie bestätigte, LK- Metastase. Deswegen hatten in dieser Subgruppe 9 von 12 Patienten eine pathologische PET/CT.

In der Gruppe der High- Risk- Melanome hatten 57% der Patienten bereits vor der PET/CT- Untersuchung bekannte Metastasen. Von den restlichen Patienten wurden 20 einer SLN- Biopsie zugeführt, weitere 13 hatten klinisch suspekto Befunde. In dieser Subgruppe von 13 Patienten entdeckte die PET alleine 4 pathologische Mehrspeicherungen, während die PET/CT 5 Fälle mit pathologischen Läsionen zeigte. Bei den High- Risk- Melanompatienten mit bereits bekannten Metastasen (n = 43) zeigte die PET in 28 Fällen pathologische Mehrspeicherungen, die PET/CT in 29 Fällen. Insgesamt entdeckte die PET 51 Metastasen, wohingegen die PET/CT 56 Metastasen zeigte. Alle Läsionen konnten als richtig positiv bestätigt werden.

In 9 Fällen führte die PET/CT zu einem Upstaging (8 Patienten von Stadium III zu IV, ein Patient von IIb zu IIIa), in 4 Fällen zu einem Downstaging (3 Patienten von IV zu III und 1 Patient von III zu II) in Bezug auf das Stadium bei Einschluss in die Studie. Bei einem Patienten wurde anhand der PET/CT ein Zweitumor entdeckt. Es handelte sich um ein rektales Adenokarzinom, welches der kurativen, operativen Versorgung zugeführt wurde. Bei 10 Patienten wurde aufgrund der PET/CT- Befunde eine Chemotherapie eingeleitet (1 Leber- Chemoembolisation,

1 Fotemustin, 3 Temodal, 5 DTIC). 5 Patienten mit positiven PET/CT- Befunden erhielten eine Immuntherapie mit Roferon und 16 Patienten eine adjuvante Immuntherapie (Roferon) aufgrund ihres klinischen Stadiums. 11 Patienten wurden einer operativen Therapie zugeführt (5 pathologische Lymphknotenresektionen, 3 atypische Lungenresektionen, 3 Weichteilmetastasenresektionen).

Tabelle 11 stellt die Verteilung des Therapiemanagements, die operativen Interventionen, sowie das Up- bzw. Downstaging dar.

Tabelle 11: Therapiemanagement, operative Interventionen, Up- bzw. Downstaging

Chemotherapie		Interferon (Roferon)	adjuvante Interferon-Therapie	
C	1	5	16	
F	1			
T	3			
DTIC	5			
Total	10	5	16	
Operative Intervention				
LK- Dissektion		5		
atypische Lungenresektion		3		
Weichteilmetastasen		3		
Total		11		
upstaging			downstaging	
III zu IV		8	III zu II	1
IIb zu IIIa		1	IV zu III	3
Total		9	total	4

C = Chemoembolisation, F = Fotemustin, T = Temodal, DTIC = Dacarbazin, LK = Lymphknoten

3.3 Korrelation der PET/CT- Befunde, des klinischen Verlaufes und des Serummarkers S100B

Der Serumwert für das Protein S100B war für den Vergleich mit den PET/CT- Befunden in 80 Fällen vorhanden. Im klinischen Alltag wird der Tumormarker S100B über dem Referenzwert von 0,12 µg/l als suspekt für Malignität gewertet. In 44 von 64 negativen Befunden der PET/CT war der S100B für den Vergleich vorhanden. In 6 Fällen war der S100B falsch positiv in Bezug auf den klinischen Verlauf des Patienten. In 36 von 63 der richtig positiven, pathologischen PET/CTs war das S100B-Protein zur Auswertung verfügbar. In 14 dieser Fälle (39%) erwies sich der S100B-Wert als falsch negativ.

Bei dem Teil des Patientenkollektivs (n= 72, ausgenommen die Patienten, deren klinischer Verlauf nicht eindeutig war) mit vorhandenen S100B- Werten erwies sich die Sensitivität (82%, 88%, 67%), die Spezifität (95%, 92%, 87%) und die Treffsicherheit (89%, 90%, 78%) für PET und PET/CT höher als für den S100B.

Tabelle 12 zeigt die Aufteilung der positiven und negativen PET/CT- Untersuchungen bezogen auf die S100- Werte (< 0,12 µg/l, > 0,12 µg/l, Daten nicht vorhanden). Eine genaue Übersicht der Patienten mit verfügbaren S100B- Werten und eindeutigem klinischen Verlauf zeigt Tabelle 13.

Tabelle 12: Aufteilung der positiven und negativen PET/CT- Untersuchungen bezogen auf die S100- Werte (< 0,12 µg/l, > 0,12 µg/l, Daten nicht vorhanden).

PET/CT	S100 < 0,12	S100 > 0,12	fehlende Daten	total
neg	38	6	20	64
pos	12	22	26	60
mehrdeutig	2	0	1	3
Summe pos	14	22	27	63
total	52	28	47	127

neg = negativ, pos = positiv, PET = Positronen- Emissionstomographie, CT = Computertomographie, S100 = Tumormarker

Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Treffsicherheit der PET, PET/CT und der S100B- Werte in Bezug auf den klinischen Verlauf bei Patienten mit vorhandenen S100B- Werten (n = 72)

	Klinik pos	Klinik neg	total		
PET pos	27	2	29	Sensitivät	82%
PET neg	6	37	43	Spezifität	95%
total	33	39	72	PPV	93%
				NPV	86%
				Treffsicherheit	89%
PET/CT pos	29	3	32	Sensitivät	88%
PET/CT neg	4	36	40	Spezifität	92%
total	33	39	72	PPV	91%
				NPV	90%
				Treffsicherheit	90%
S100 pos	22	5	27	Sensitivät	67%
S100 neg	11	34	45	Spezifität	87%
total	33	39	72	PPV	81%
				NPV	76%
				Treffsicherheit	78%

PPV = positive predictive value, NPV = negative predicitive value, pos = positiv, neg = negativ, PET = Positronen- Emissionstomographie, CT = Computertomographie, S100 = Tumormarker

3.4 Sicherheit von Lokalisation und Charakteristik der Läsionen

Nur Läsionen, welche sowohl in der PET als auch in der PET/CT gesehen worden sind (n = 124), wurden in die folgende, deskriptive Analyse mit einbezogen. Ergebnisse der Lokalisation sind in Tabelle 14 gezeigt, während die Ergebnisse der Charakteristik der Läsionen in Tabelle 15 aufgelistet sind.

In der PET, ebenso wie in der PET/CT wurde keine Lokalisation der Läsionen als unsicher bezeichnet. Der Vergleich in einer einfachen Vierfeldertafel zeigte eine signifikant, bessere Sicherheit der Lokalisationen in der PET/CT (McNemar $\chi^2 = 29$; $p < 0.001$). Die Anzahl der wahrscheinlichen Lokalisationen wurde um 88% durch die PET/CT reduziert. Im Rahmen dieser Ergebnisse wurde die Sicherheit der Läsionslokalisierung um 29% verbessert.

Tabelle 14: Vergleich PET und PET/CT in Bezug auf die Sicherheit der Läsionslokalisierung

Sicherheit der Lokalisation	Score	Anzahl der Läsionen	
		PET	PET/CT
sichere Lokalisationen	2 = sicher	84	119
wahrscheinliche Lokalisationen	1 = wahrscheinlich	40	5
	0 = unsicher	0	0
	total	124	124

PET = Positronen- Emissionstomographie, CT = Computertomographie

In Bezug auf die Sicherheit der Läsionscharakteristik erhöhte die PET/CT im Gegensatz zum alleinigen PET die sicher benignen (ca. +62%) und sicher malignen (ca. + 30%) Läsionen. Die Anzahl der wahrscheinlichen benignen bzw. wahrscheinlich malignen Läsionen wurde durch die PET/CT um ca. -10% bzw. ca. -67% reduziert. Die Anzahl der mehrdeutigen Läsionen verringerte die PET/CT im Vergleich zur PET um ca. -64%.

Beim Vergleich der beiden Untersuchungsverfahren PET und PET/CT mit Hilfe einer ROC- Analyse kann man einen Trend zu einer verbesserten Sicherheit in Bezug auf die Läsionscharakteristik in der PET/CT erkennen. Aufgrund geringer Unterschiede der Untersuchungsverfahren konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden (Fläche unter der Kurve: PET 0.8874 ± 0.0329 , 95% Konfidenzintervall [0.81 - 0.94]; PET/CT 0.9241 ± 0.0255 , 95% Konfidenzintervall [0.86 - 0.96], nicht signifikant: $p = 0.057$). Jedoch würde bei grösserer Patientenzahl der Benefit des integrierten PET/CT beim MM noch deutlicher hervortreten.

Abbildung 5 zeigt eine schematische Darstellung der beiden ROC-Kurven.

Table 15: Sicherheit der Läsionscharakteristik in der PET und PET/CT

Sicherheit der Charakteristik	Score	Anzahl der Läsionen	
		PET	PET/CT
sicher	0 = sicher benigne	5	13
	4 = sicher maligne	55	79
	subtotal	60	92
wahrscheinlich	1 = wahrscheinlich benigne	20	18
	3 = wahrscheinlich maligne	30	10
	subtotal	50	28
	2 = mehrdeutig	14	5
	total	124	124

PET = Positronen- Emissionstomographie, CT = Computertomographie

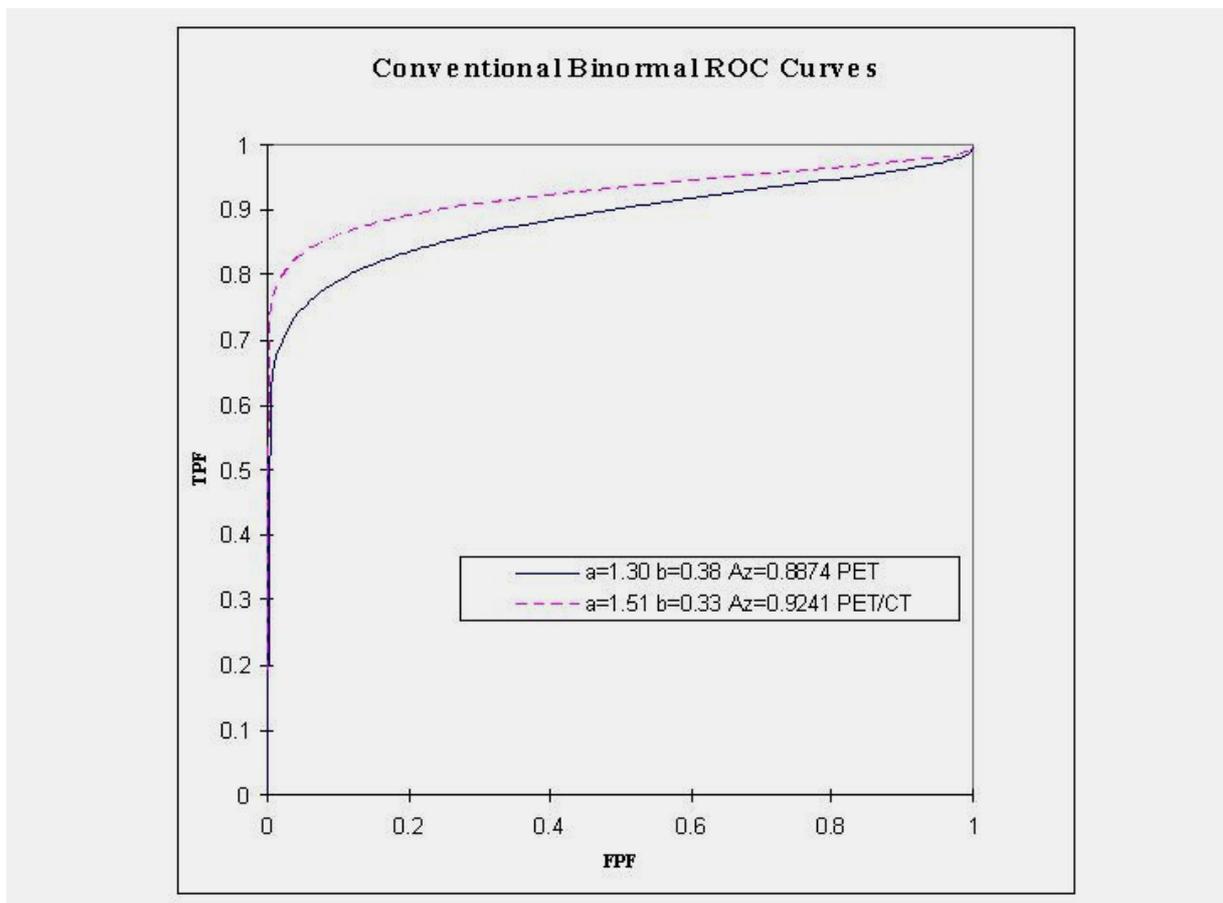


Abbildung 5: Aufzeichnung zweier konventioneller ROC- Kurven für die PET und PET/CT.
 TPF = true- positive fraction, FPF = false- positive fraction, PET = Positronen-
 Emissionstomographie, CT = Computertomographie, ROC = receiver- operating- characteristic

3.5 Treffsicherheitsanalyse

In der folgenden statistischen Auswertung wurde die Histologie und/ oder der klinische Verlauf der Patienten evaluiert. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 7,87 Monate (1 - 27 Monate).

Histologische Bestätigung der Läsionen erhielten wir bei 30 Patienten, welche weniger als 5 Läsionen in der PET/CT aufwiesen. Bei den Patienten mit disseminierter Erkrankung wurde der klinische Verlauf der Erkrankung und bzw. oder weiterführende, diagnostische Methoden wie MRT, Ultraschall oder CT herangezogen.

Die letzteren und einige der vorher genannten Patienten wurden systemischen Therapien (zum Beispiel DTIC oder Interferon) zugeführt. Die Befunde konventioneller Untersuchungsmethoden wie Ultraschall, abdominelles CT oder MRT waren in fast allen Fällen vorhanden. Die Treffsicherheitsanalyse wurde in Bezug auf positive oder negative Befunde vorgenommen. Die Charakterisierung der einzelnen Läsionen wirkte auf diesen Teil der Auswertung nicht ein.

Die Treffsicherheit der PET, unter Berücksichtigung der genannten Informationen, beträgt 89% wohingegen die kombinierte PET/CT eine Treffsicherheit von 92% erreicht, siehe Tabelle 16.

3.6 Fallauswertung

In der folgenden statistischen Auswertung wurde die Histologie und/ oder der klinische Verlauf der Patienten evaluiert. Patienten, die sich einer SLN- Biopsie unterzogen (n = 27), wurden von diesem Teil der Analyse ausgeschlossen. Ebenso wurden 4 Patienten mit fehlender klinischer Information (n = 3) oder technisch fehlerhafter Datenaqkuise (n = 1), sowie mehrdeutige Befunde (n = 4) aus der Auswertung ausgeschlossen. Ein Befund, der in der PET mehrdeutig war und sich in der PET/CT als sicher gutartig erwies, wurde in die folgende Analyse mit eingeschlossen.

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der PET versus PET/CT beträgt jeweils 88% und 91%, 91% und 94%, 94% und 96%, 82% und 87%. Der McNemar- Test lässt keinen signifikanten Unterschied zwischen der PET im Vergleich zur PET/CT erkennen. Mikrometastasen wurden in 5 von 27 SLN entdeckt, wovon alle in der PET und PET/CT negativ waren.

Tabelle 16 stellt die Aufteilung der PET bzw. PET/CT- Untersuchungen in Bezug auf den klinischen Verlauf der Patienten, sowie die Sensitivität, Spezifität, den positiven und negativen Vorhersagewert und die Treffsicherheit der jeweiligen Untersuchungen dar.

Tabelle16: Vergleich klinischer Verlauf versus PET und PET/CT, sowie Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des PET und PET/CT

Index	PET	PET/CT
fn	7	5
rn	32	34
rp	49	51
fp	3	2
total	91	92
	PET	PET/CT
Sensitivät	88%	91%
Spezifität	91%	94%
PPV	94%	96%
NPV	82%	87%
Treffsicherheit	89%	92%

fn = falsch negativ, rn = richtig negativ; rp = richtig positiv, fp = falsch positiv; PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, PET = Positronen- Emissionstomographie, CT = Computertomographie

3.7 Fallbeispiele

Zur Verdeutlichung der Vorteile und Zugewinne einer PET/CT- Untersuchung im Gegensatz zur alleinigen Untersuchung mit CT oder PET werden in den folgenden Abbildungen 6 – 9 vier Fallbeispiele aus der Studie kurz dargestellt.

Diese Fälle sind Beispiele für eine bessere Sicherheit der Lokalisation einer Läsion (Fallbeispiel 1), für eine verbesserte Sicherheit der Charakteristik einer Läsion (Fallbeispiel 2/3) und für den zusätzlichen Nutzen beim Aufdecken von Zeittumoren (Fallbeispiel 4).

Fallbeispiel 1:

Patient kam zum Primärstaging. Das Primärmelanom befand sich am linken Vorderarm. Tumordicke 1,3 mm, Clark- Level IV, TNM- Stadium pT2aNxMx.

In der CT fand sich kein pathologisches Korrelat, in der PET eine wahrscheinliche Lokalisation einer FDG- Akkumulation subkapsulär im Lebersegment 4b und in der PET/CT eine sichere Lokalisation einer fokalen FDG- Mehrspeicherung in der 7. Rippe. Diese Sachverhalte lassen sich in der folgenden Abbildung 6 nachvollziehen.

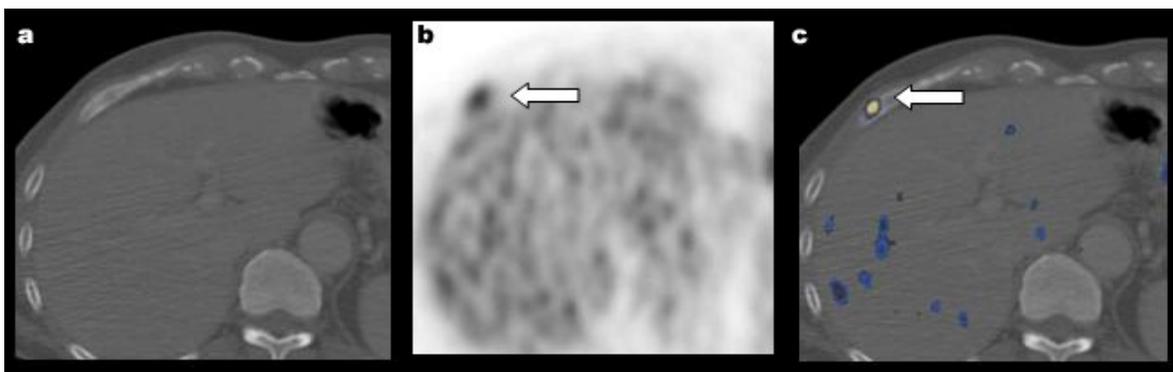


Abbildung 6: Fallbeispiel 1 mit transaxialen CT-/ (a), PET-/ (b) und PET/CT- Aufnahmen auf Höhe der Leber, Maßstab 1:1.

Im CT (a) kein pathologisches Korrelat, in der PET (b) wahrscheinliche Lokalisation einer FDG-Akkumulation subkapsulär im Lebersegment 4b und in der PET/CT (c) eine sichere Lokalisation einer fokalen FDG- Mehrspeicherung in der 7. Rippe; PET = Positronen- Emissionstomographie, CT = Computertomographie, FDG = Fluor- Desoxyglucose

Fallbeispiel 2:

Patient kam zum Restaging nach einer inguinalen LK- Resektion bei unbekanntem Primärtumor. Der Patient hatte eine strahlungsbedingte Strikture des Ureters, weswegen er eine Einlage eines Doppelt- J- Katheters erhielt. In der CT fand sich kein pathologisches Korrelat. In der PET ergab sich ein Verdacht auf eine Iliaca- Interna- LK- Metastase. In der PET/CT zeigte sich jedoch eine sicher gutartige Läsion (dilatiertes Ureter, DD Ureterozele) wie in der folgenden Abbildung 7 gezeigt.

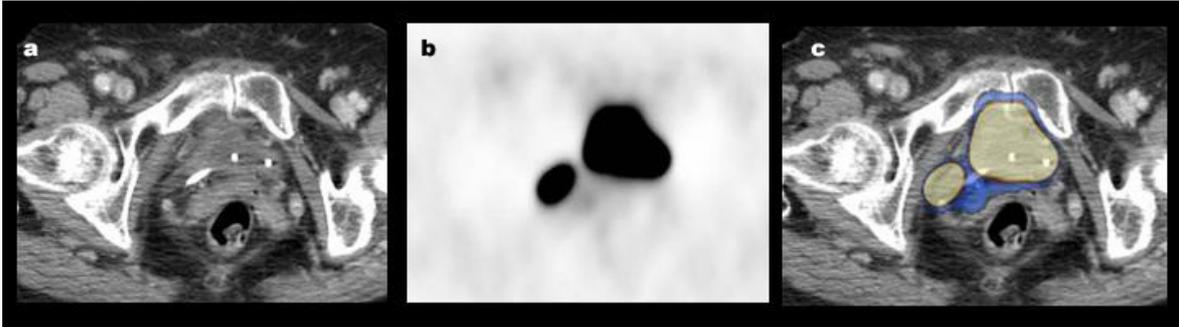


Abbildung 7: Fallbeispiel 2 mit transaxialen CT-/ (a), PET-/ (b) und PET/CT- Aufnahme (c) auf Höhe des kleinen Beckens, Maßstab 1:1.

Im CT (a) kein pathologisches Korrelat, in der PET (b) Verdacht auf eine Iliaca- Interna- LK- Metastase und in der PET/CT (c) eine sicher gutartige Läsion (dilatiertes Ureter, DD Ureterozele); PET = Positronen- Emissionstomographie, CT = Computertomographie, LK = Lymphknoten, DD = Differentialdiagnose

Fallbeispiel 3:

Patient kam 6 Jahre nach Erstdiagnose zum Restaging. Primärtumor befand sich rechts plantar. Tumordicke 7 mm, Clark- Level IV, pT4a. In der CT fand sich ein Tumor unterhalb der Niere mit Verdacht auf eine LK- Metastase. In der PET zeigte sich eine fokale, mesenteriale FDG- Mehrspeicherung (DD physiologische Mehrspeicherung, LK- Metastase). In der PET/CT erwies sich die Mehrspeicherung als eine mesenteriale LK- Metastase wie in der folgenden Abbildung 8 dargestellt.

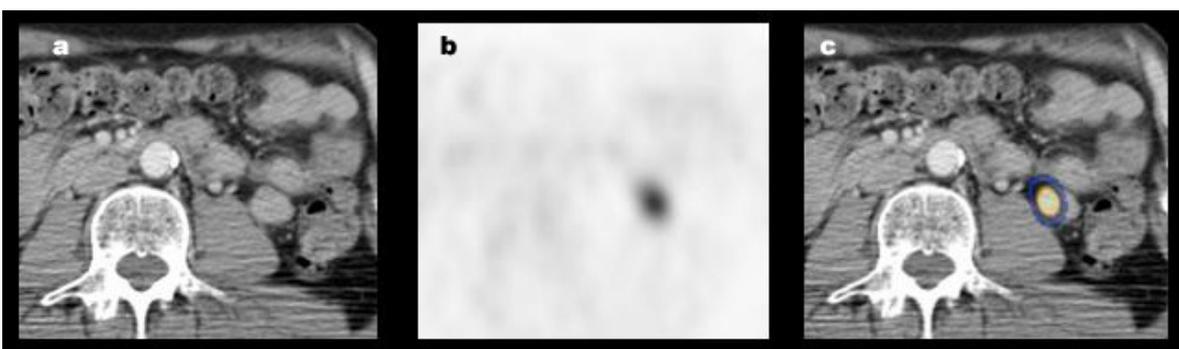


Abbildung 8: Fallbeispiel 3 mit transaxialen CT-/ (a), PET-/ (b) und PET/CT- Aufnahme (c) auf Höhe des unteren Nierenpols, Maßstab 1:1.

Im CT (a) Tumor unterhalb der Niere mit Verdacht auf eine LK- Metastase, in der PET (b) fokale, mesenteriale FDG- Mehrspeicherung (DD physiologische Mehrspeicherung, LK- Metastase) und in der PET/CT (c) eine mesenteriale LK- Metastase; PET = Positronen- Emissionstomographie, CT = Computertomographie, LK = Lymphknoten, DD = Differentialdiagnose, FDG = Fluor- Desoxyglucose

Fallbeispiel 4:

Patient kam zum Staging. Primärtumor war ein NMM mit einer Tumordicke von 1,6 mm, Clark- Level IV, pT2a. In der CT fand sich kein pathologisches Korrelat und in der PET eine fokale Mehrspeicherung mit Verdacht auf physiologische Darmaktivität oder auf eine LK- Metastase. In der PET/CT stellte sich ein histologisch bestätigter Zweittumor (rektales Adeno- CA) dar, siehe Abbildung 9.

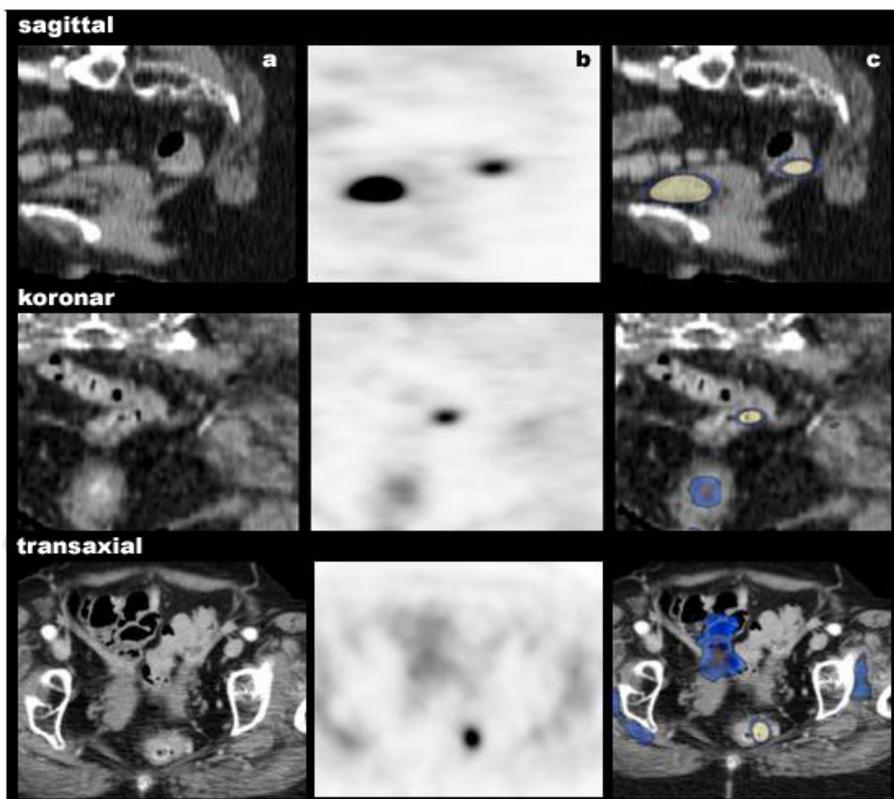


Abbildung 9: Fallbeispiel 4 mit sagittalen, koronaren und transaxialen CT-/ (a), PET-/ (b) und PET/CT- Aufnahme (c) auf Höhe des Rektums, Maßstab 1:1.

Im CT (a) kein pathologisches Korrelat, in der PET (b) eine fokale Mehrspeicherung mit Verdacht auf physiologische Darmaktivität oder auf eine LK- Metastase, in der PET/CT ein histologisch bestätigter Zweittumor (rektales Adenokarzinom); PET = Positronen- Emissionstomographie, CT = Computertomographie, LK = Lymphknoten

4. DISKUSSION

4.1 Patientenkollektiv

In der hier vorgestellten retrospektiven Studie mit 102 Melanompatienten wird der zusätzliche Nutzen der PET/CT gegenüber der PET in der Diagnostik, d.h. beim Staging bzw. Restaging, sowie in der klinischen Nachsorge beim MM untersucht. Das Patientenkollektiv (n = 102) ist nicht sehr groß, so dass die Ergebnisse nicht immer als statistisch signifikant gesehen werden können.

Die Altersverteilung in diesem Patientenkollektiv weicht im Vergleich zu früheren Studien etwas ab. Katalinc et al. 2003 berichtete, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter an Hautkrebs bei der männlichen Bevölkerung (56.6 Jahre) etwas über dem der Weiblichen (54.9 Jahre) liegt [87]. In dieser Studie lag der Altersdurchschnitt der männlichen Patienten etwas unter (56,8 Jahre) dem der Frauen (62,1 Jahre). Die höchste Erkrankungsrate an Melanomen findet sich in der Altersgruppe von 61-70 Jahre, nur ca. 13% der Melanome in diesem Kollektiv waren vor dem 40. Lebensjahr aufgetreten. Wohingegen Garbe 2001 berichtete, dass die meisten Melanome im Alter zwischen 50 und 60 Jahren diagnostiziert und 22% aller Melanomen vor dem 40. Lebensjahr entdeckt werden [58]. Diese Unterschiede sind im wesentlichen auf die relativ geringe Fallzahl des untersuchten Patientenkollektivs zurückzuführen.

Die Lokalisationsverteilung der Primärtumore war bei unseren, überwiegend hellhäutigen Patienten ähnlich früher berichteter Studienresultate. Das MM findet sich bei der kaukasischen (hellhäutigen) Bevölkerung an fast allen Körperstellen wie Rumpf, obere und untere Extremität, Kopf, Nacken und selten an Schleimhäuten. Der häufigste Tumorsubtyp stellt bei unseren Patienten das SSM, der zweithäufigste Tumor das NMM dar. Ähnliche Verteilung der histologischen Subtypen in hellhäutigen Bevölkerungsgruppen wurden beschrieben [136].

4.2 Zur Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es zu testen, ob die kombinierte PET/CT- Untersuchung zusätzliche Informationen im Vergleich zur alleinigen PET- Untersuchung im onkologischen Management von Patienten mit malignem Melanom bringt.

Die frühzeitige Erkennung lokoregionärer Metastasen ist für die Prognose der Patienten wichtig, da die Zahl der regionären Tumorabsiedlungen offenbar mit dem Risiko der Fernmetastasierung korreliert. Ebenfalls ist die frühe Entdeckung von Fernmetastasen relevant, da nach einer retrospektiven Studie nur die vollständige, operative Entfernung des Tumorgewebes eine signifikante Lebensverlängerung nach sich zieht [62]. Über eine verbesserte Überlebenschance wurde auch bei Hirnmetastasen, Lungenmetastasen, vereinzelt auch bei Lymphknotenmetastasen und Metastasen im Abdominalbereich bei rechtzeitiger operativer Intervention berichtet [144, 113, 168]. Eine entsprechende prospektive Studie wurde noch nicht durchgeführt.

Daraus ergibt sich unsere Fragestellung über den zusätzlichen Nutzen der PET/CT im Management von Melanompatienten. Die zeitige Diagnose solcher Metastasen anhand der PET/CT ist unabdingbar und zusätzlich ist es prognostisch von Bedeutung, dass diese entdeckten Metastasen eine gewisse Größe noch nicht überschritten haben.

Die Melanomnachsorge ist immer noch ein Verfahren, das keinen allgemeinen Richtlinien folgt. Die apparative Diagnostik im Rahmen der Nachsorge wird derzeit im deutschsprachigen Raum evaluiert und auf ihren klinischen und wirtschaftlichen Nutzen überprüft. Weiss et al. beschreiben in einer 1999 durchgeführten retrospektiven Studie, dass die meisten Rezidive durch die Krankengeschichte und/ oder durch die klinische Untersuchung und nicht durch konventionelle Methoden wie Röntgen-Thorax und Abdomensonographie aufgedeckt werden. Nur 5 - 6% aller Rezidive wurden durch Röntgen- Thorax oder Abdomensonographie erkannt [164].

Da die PET/CT durch die integrative Aussagemöglichkeit von Stoffwechselveränderungen im Verbund mit der dazugehörigen Anatomie potentiell eine wesentlich bessere Aussagefähigkeit ermöglicht, könnten die Ausdehnung der primären Tumormanifestation und Rezidive des malignen Melanoms frühzeitig detektiert werden.

4.3 Diskussion der Methoden

Die MRT-, Ultraschall- und CT- Untersuchungen, sowie die Laborbestimmungen des Tumormarkers S100B wurden größtenteils in der Dermatologischen Universitätsklinik in Söflingen bzw. der Radiologie der Universität Ulm durchgeführt. Die PET/CT wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universität Ulm aufgezeichnet. Zurzeit liegt die Auflösungsgrenze des Verfahrens bei 2 – 6 mm. Das heißt, keine FDG-Speicherung bedeutet, es liegt kein Prozess über 2 - 6 mm vor, kleinere Raumforderungen sind dennoch möglich.

Neben Patienten mit einer bekannten Metastasierung wurden auch Patienten mit klinischem Verdacht auf In- transit-, regionale LK-/ oder Fernmetastasen, sowie Patienten, die einer SLN- Biopsie zugeführt werden sollten, zur PET/CT- Untersuchung zugewiesen. Alle Untersuchungen wurden standardisiert durchgeführt und Aufnahmen mit technischen Mängeln aus der Studie ausgeschlossen. Um die fehlerhafte Evaluierung der PET- bzw. PET/CT- Bilder möglichst gering zu halten, wurden die Bildauswertungen von 2 erfahrenen Fachärzten (Nuklearmediziner und Radiologe) vorgenommen. Sie waren bezogen auf das Studiendesign, die Identität der Patienten wie auch deren Krankengeschichte unwissend. Um andere Fehlerquellen auszuschalten, wurden die PET- bzw. PET/CT- Bilder randomisiert und getrennt betrachtet. In einer Studie von Goerres et al. 2002 wurde gezeigt, dass PET- Bilder, welche anhand einer ⁶⁸Germanium- Linienquelle transmissionskorrigiert wurden, weniger Artefakte aufwiesen als solche, die anhand der CT- Daten transmissionskorrigiert wurden [66]. Dennoch wurde die Transmissionskorrektur mit Hilfe der CT herangezogen, um so näher an der gegenwärtigen, klinischen Situation zu sein.

CT- Bilder alleine wurden in dieser Studie nicht interpretiert. Die PET/CT- Bilder wurden nicht mit den CT- Aufnahmen verglichen, weil der Vergleich von PET/CT mit dem CT- Bild aus der PET/CT selber keine große klinische Relevanz besitzt.

Ein zu nennendes Problem bei einer PET- Diagnostik sind Fehlbefunde durch Artefakte beispielsweise aufgrund entzündlicher Prozesse bzw. unspezifischer Aufnahme des Radiopharmakons abdominell, intramuskulär oder im Bereich von braunem Fettgewebe. Weitere Nachteile der FDG- PET sind der hyperglykämische Effekt und das ‚Sinkphänomen‘ aufgrund hoher Akkumulation des Tracers in den harnableitenden Wegen. Diese Gegebenheiten können ebenfalls Ursache eines falsch positiven oder falsch negativen Ergebnisses sein

[96]. Die eben genannten Tatsachen begrenzen somit die Spezifität der Methode in der Onkologie. Durch die kombinierte PET/CT sind aufgrund der Möglichkeit der direkten anatomischen Zuordnung (siehe Fallbeispiel 2, Abbildung 7 und Fallbeispiel 4, Abbildung 9) diese Artefakte besser abschätzbar.

Um die Aufnahme des Tracers in die Zellen zu verbessern und den Target/Background- Koeffizienten zu steigern, wurden die PET/CT- Untersuchungen mit einer Nahrungskarenz von 6 – 8 Stunden durchgeführt. In dieser Studie betrug die Nüchternzeit circa 8 - 12 Stunden.

Eine Studie von Zhao et al. 2001 beschrieb den Blutglucosespiegel vor allem bei benignen Läsionen als starken Einflussfaktor auf die FDG- Akkumulation. Die FDG- Aufnahme im entzündlichen Gewebe sank bei Ratten, denen Glucose injiziert wurde, um ca. 50% - 61% im Vergleich zur Kontrollgruppe, während die FDG- Aufnahme im Tumorgewebe nicht signifikant beeinflusst wurde (86% im Vergleich zur Kontrollgruppe). Diese Ergebnisse können eventuell im klinischen Alltag eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen ermöglichen [169].

Somit sind optimale Patienteninstruktionen wie Essenskarenz vor den Untersuchungen und richtige Positionen der Patienten für eine artefaktfreie PET/CT- Untersuchung sehr wichtig [42].

Das in dieser Studie verwendete Radiopharmakon ist die ¹⁸Fluor- Desoxyglucose mit ca. 300 - 600 MBq. Die FDG ist ein weit verbreitetes Radiopharmakon und wird schon lange für die Entdeckung von malignen Tumoren verwendet. Sie wird analog zur normalen Glucose in die Zellen aufgenommen, wird als FDG- 6- Phosphat in der Zelle festgehalten und stellt somit die Stoffwechselaktivität der Zellen dar. Dieser Prozess wird als „Metabolic trapping“ bezeichnet [50].

1931 wurde erstmals von Warburg eine Erhöhung der anaeroben Glykolyse in Tumorzellen beobachtet. Mit dieser Studie konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Glukoseumsatz und Grad der Malignität eines Tumors festgestellt werden [161]. Hochmaligne Tumoren zeigen eine verstärkte Speicherung im Vergleich zu Tumoren mit geringerem Malignitätsgrad [77, 140]. Verglichen mit den anderen konventionellen Techniken wie z.B. Ultraschalluntersuchung, CT, MRT scheint die PET- Untersuchung den anderen überlegen zu sein. Sie erlaubt eine Aussage über den Malignitätsgrad.

Sowohl LK-/ als auch Fernmetastasen von malignen Melanomen zeigen eine hohe FDG- Avidität. Ausgenommen sind natürlich Mikrometastasen, die mit der Methode nicht erkannt werden können [159].

Nicht zu vergessen ist die Strahlenbelastung einer solchen PET- Untersuchung. Die Strahlenexposition des medizinischen Personals im Kontrollbereich liegt bei ca. 10 - 50 μ Sv pro Untersuchung und bei ca. 1,4 mSv pro Jahr, die für einen Patienten ist mit der einer „konventionellen“ nuklearmedizinischen Untersuchung wie Skelettszintigraphie oder radiologischen Diagnostik wie Thorax- bzw. Abdomen- CT zu vergleichen (ca. 8 mSv) [133]. Die effektive Strahlenexposition einer PET/CT- Untersuchung beträgt ca. 25 mSv [21].

4.4 Diskussion der Ergebnisse

Ziel unserer Studie ist es, anhand deskriptiver Statistiken den Vorteil einer fusionierten PET/CT- Untersuchung zur alleinigen PET- Untersuchung herauszufinden.

Bisherige Studien sehen die PET alleine als sinnvolle Maßnahme vor allem bei klinisch fortgeschrittenen Krankheitsstadien (III und IV) an, da Mikrometastasen methodenbedingt in der Regel nicht erfasst werden [1, 151, 76, 97]. In einer Studie von Gulec et al. 2003 wurden alle Läsionen, welche größer als 1 cm waren, in der PET- Untersuchung als positiv erkannt. Von Läsionen der Größe unter 1 cm wurden allerdings nur 2 von 15 (13%) anhand der PET entdeckt. Bei 49% der Melanompatienten wurde aufgrund der PET- Ergebnisse das Behandlungsmanagement geändert [68].

In dieser Studie wurde der Nutzen der PET/CT versus PET bei Melanompatienten in frühen und fortgeschrittenen Stadien untersucht. Die deskriptiven Auswertungen zeigten folgende Ergebnisse. Die Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der PET versus PET/CT beträgt jeweils 88% und 91%, 91% und 94%, 94% und 96%, 82% und 87%. Bei 27 Patienten der Studie, die eine SLKE erhielten, waren 5 SLN positiv. Keine dieser Mikrometastasen wurde in der PET bzw. PET/CT entdeckt.

Wir kommen ebenfalls zu dem Entschluss, dass im Stadium III und IV die PET/CT eine sehr sensitive und spezifische Untersuchungsmethode ist. Dagegen kann durch die PET alleine, wie auch durch die PET/CT keine der bei der nachfolgenden SLN- Operation gefundenen Mikrometastase in den primären

Lymphabstromgebieten identifiziert werden. Die Sensitivität der PET liegt für Metastasen ≤ 5 mm bei 23% [33].

In einer prospektiven Studie wurde ebenfalls die Detektion von regionären Lymphknotenmetastasen durch PET versus SLKE bei 70 Patienten verglichen. Sie kommen ebenso zu dem Ergebnis, dass die PET eine zu insensitive Untersuchungsmethode darstellt (Sensitivität der SLKE 94,4% versus PET 16,7%), um okkulte Mikrometastasen zu identifizieren [159]. Schon 1995 wurde gezeigt, dass eine Ultraschalluntersuchung zum Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen der PET mindestens gleichwertig, hinzukommend noch weniger aufwendig und erheblich billiger ist [17].

Seit der Einführung des Ultraschalls in die dermatologische Diagnostik in den späten 70- er Jahren, wurde der US in Europa zu einer Standardmethode bei Patienten mit MM. Hoch auflösender Ultraschall ist nicht nur für die Aufdeckung von Metastasen, die kleiner als 3 mm sind, nützlich, sondern kann ebenso für die Planung von operativen Interventionen und eventuellen Schwierigkeiten wichtig sein. Der Ultraschall besitzt eine höhere Sensitivität und Spezifität bei der Aufdeckung von lokoregionären Metastasen bei Melanompatienten als die klinisch- physikalische Untersuchung [152, 156]. Der Ultraschall wurde zu einer essentiellen Technik bei der Nachsorge von Melanompatienten [157]. Einige Studien haben gezeigt, dass der US- B- Scan eine schnelle, zuverlässige und günstige Untersuchungsmethode ist. Sie sollte regelmäßig als Routinenachsorgeuntersuchung durchgeführt werden , um regionale Rezidive des MM aufzudecken [129, 155, 156]. Andere Staginguntersuchungen wie CT, MRT und PET sind zeitaufwendiger, kostenintensiver und werden meist nicht als Routineuntersuchungen bei der klinischen Nachsorge von Melanompatienten eingesetzt.

Das Ziel einiger Studien war es, die Unterschiede zwischen PET und CT in der Diagnostik von onkologischen Patienten herauszuarbeiten. Eine Studie von Rinne et al. beschrieb die PET im Gegensatz zur CT bei der Entdeckung von Metastasen in verschiedenen Lokalisationen als überlegen. Während die PET eine höhere Sensitivität bei der Entdeckung von cervicalen (100% versus 66,6%) und abdominellen (100% versus 26,6%) Metastasen aufwies, hatte die CT eine höhere Sensitivität bei der Identifizierung von kleinen Lungenmetastasen (85% versus 69,6%) [127].

Swetter et al. beschrieb die PET in allen untersuchten Gebieten als eine sensitivere Methode als die CT. Die PET entdeckte 83% der Metastasen, hingegen die CT nur 56%. Die PET hatte eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 97%. Die CT zeigte eine 57%- ige Sensitivität und eine Spezifität von 70%, inklusive Regionen wie Kopf/Nacken, supraklavikulär und Extremitäten, welche in der CT nicht ausgewertet wurden. Wenn man diese Regionen von der Auswertung ausschloss, betrug die Sensitivität der CT 68%. Trotz Ausschluss dieser Lokalisationen, ist die PET der CT bei der Entdeckung von Metastasen beim MM deutlich überlegen [142, 143]. In einer weiteren Studie zur Rezidivdiagnostik bei Melanompatienten war die PET genauer bei der Entdeckung von Hautläsionen, malignen Lymphknoten und Metastasen im Abdomen, Leber und Knochen als die CT. Bei pulmonalem Befall zeigte die PET eine Spezifität von 92% im Vergleich zur CT mit 70%, wohingegen die CT eine höhere Sensitivität (93%) als die PET (57%) hatte [49].

Auch im Vergleich mit anderen konventionellen Methoden erweist sich die PET als die überlegene Methode. Die FDG- PET hat laut Hunyadi et al. 2002 die höchste Sensitivität im Vergleich zu anderen Diagnostiken wie Röntgen- Thorax, Ultraschall, CT, MRT und Knochenszintigraphie bei der Aufdeckung von Fernmetastasen [81]. Auch Raileanu et al. 2002 beschreibt die PET als nicht invasive, sensitivere und spezifischere Methode als die konventionellen Untersuchungen wie CT, MRT und Ultraschall [122]. Dresel et al. stellte in seiner Studie über Kopf- /Nackentumoren die PET in der Diagnostik eines Primärtumors bzw. Rezidivs, sowie eines Lymphknotenbefalls der CT und MRT als überlegen dar. Hingegen war es dem Ultraschall bei der Aufdeckung von cervicalen Lymphknotenmetastasen unterlegen [39].

Die MRT ist eine Untersuchungsmethode, welche vor allem Weichteilveränderungen im menschlichen Körper mit geringer Strahlenbelastung darstellen kann. Erstmals wurde von Schmidt et al. 2004 die ersten Ergebnisse einer Vergleichsstudie von Ganzkörper- MRT- Untersuchungen zu PET/CT- Untersuchungen bei onkologischen Patienten vorgestellt. Hierbei ergab sich bezogen auf den klinischen Verlauf für die PET/CT bezüglich der Dignität eine diagnostische Treffsicherheit von 97%, für die MRT eine Treffsicherheit von 83% [132].

In einer Untersuchung von Antoch et al. wurden bei 98 Patienten mit verschiedenen Tumoren ebenfalls eine Ganzkörper- MRT und PET/CT durchgeführt und anhand der Diagnose des TNM- Stadiums ausgewertet.

Bei der PET/CT- Untersuchung wurde in 77% der Fälle das TNM- Stadium korrekt beschrieben, bei der MRT nur in 54% der Fälle. Die MRT war vor allem in der Beurteilung des T- Stadiums, das nur in 52% versus 80% in der PET/CT richtig eingestuft wurde, unterlegen. Bei der Bewertung der regionalen Lymphknoten (N- Stadium) erreichte die PET/CT eine diagnostische Treffsicherheit von 93%, die MRT von 79% [5]. Bei dieser Fragestellung hat die PET/CT aufgrund seiner funktionellen diagnostischen Aussagen dem MRT gegenüber mit seinen rein anatomischen Informationen einen gewissen Vorteil. Bei der Beurteilung des M- Stadiums erreichten Antoch et al. mit der PET/CT (94%) und der Ganzkörper- MRT (93%) nahezu die gleiche Genauigkeit. Die PET/CT war im Nachweis von Lungenmetastasen überlegen (Sensitivität PET/CT 89%, MRT 82%), während die MRT bei Skelettmetastasen (MRT 85%, PET/CT 62%) und Lebermetastasen (MRT 93%, PET/CT 86%) eine höhere Sensitivität zeigte [5].

Eventuell kann in Zukunft mit der neuen Methode MRT- PET die diagnostische Bildgebung metastatisch befallener Lymphknoten weiter verbessert werden, indem anatomische und funktionelle Informationen in einer Untersuchung kombiniert werden [145].

Mehrere Studien belegen den Nutzen der PET/CT in der anatomisch- funktionellen Diagnostik maligner Tumore und Lymphknoten-/ bzw. Fernmetastasen. Gegenüber der PET als Einzeluntersuchung wurde ein relevanter diagnostischer Zugewinn festgestellt. Die FDG- PET/CT- Bildgebung ist der CT überlegen ($p = 0.02$) und hat einen zusätzlichen Nutzen gegenüber der PET in Bezug auf die Treffsicherheit der anatomischen Lokalisation [48]. Bei Cohade et al. 2003 erhöhte die PET/CT die Treffsicherheit und Sicherheit der Läsionslokalisationen bei kolorektalen Tumoren. Die Staging- und Restagingtreffsicherheit wurde von 78% bei der PET auf 89% bei der PET/CT verbessert [30].

Diese Studie über die PET/CT bei Patienten mit malignem Melanom im Staging und Restaging zeigte ähnliche Resultate. Die Sicherheit der Läsionslokalisation sowie der Läsionsklassifikation wurde in dieser Studie durch die PET/CT gesteigert. Der Vergleich in einer einfachen Vierfeldertafel zeigte eine signifikant, bessere Sicherheit der Lokalisationen in der PET/CT (McNemar $\chi^2 = 29$;

$p < 0.001$). Im Rahmen dieser Ergebnisse wurde die Sicherheit der Läsionslokalisation um 29% verbessert.

Eine andere Studie bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen zeigte ebenfalls den zusätzlichen Nutzen der fusionierten PET/CT im Vergleich zur PET und CT alleine. Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert, negativer Vorhersagewert, sowie die Treffsicherheit des regionalen Lymphknotenstaging betrug jeweils 89%, 94%, 89%, 94% und 93% bei der PET/CT; 89%, 89%, 80%, 94% und 89% bei der PET und 70%, 59%, 50%, 77% und 63% bei der CT [4].

Auch Bar- Shalom et al. 2003 bestätigte den Nutzen der fusionierten PET/CT. Die PET/CT verbesserte die diagnostische Interpretation der FDG- PET und der CT in 49% der Krebspatienten und in 30% die Lokalisation der Läsionen. Bei 14% der Patienten hatte die PET/CT einen Einfluss auf das weitere, klinische Management [13].

Letztendlich muss man natürlich nicht nur den Zugewinn einer solchen PET- bzw. PET/CT- Untersuchung aufzeigen, sondern auch die wirtschaftliche Belastung und fragliche Prognoseverbesserung in Bezug auf das Gesamtüberleben hinterfragen. Da nur bei sehr wenigen Patienten im Stadium I und II Metastasen zu erwarten sind, ist der Nutzen gegenüber der Kostenbelastung gut abzuwägen. Laut Schulthess et al. 1998 verdoppelt eine Durchführung einer PET- Untersuchung anstelle der konventionellen Stagingdiagnostiken bei Melanompatienten ohne Filiae die Untersuchungskosten [158]. Eine eventuelle Möglichkeit der optimalen Verbindung eines wirtschaftlichen und klinischen Profites ist die Durchführung einer PET-/ bzw. PET/CT- Untersuchung bei Patienten mit erhöhtem Fernmetastasierungsrisiko bzw. High- Risk- Melanomen.

Eine neue Bildgebung ist die Fusion von PET und MRT. Die Ganzkörper-PET/MRT ist eine vielversprechende, diagnostische Möglichkeit in der onkologischen Bildgebung. Im Vergleich zur PET/CT ist die Strahlenbelastung der PET/MRT geringer und die Weichteilauflösung aufgrund der MRT- Komponente wesentlich höher [137].

Der Gebrauch von Tumormarkern in der Diagnostik des MM ist fragwürdig. Bis jetzt ist kein Tumormarker, der in einem frühen Stadium eine Krankheitsprogression anzeigt, verfügbar. Dennoch werden 2 Proteine, S100 und MIA (Melanom- Inhibitoraktivität), als die sensitivsten Serummarker beim MM betrachtet [22]. In einer Studie von Tas et al. 2004 wurde gezeigt, dass MIA im

Vergleich zu S100 ein sensitiverer Marker und ein potenzieller Prognosemarker für Patienten mit metastasiertem Melanom darstellt [147].

Die diagnostische Wertigkeit des Tumormarker S100B ist in dieser Studie mit den PET/CT- Befunden verglichen worden. Bei dem Teil der Patienten, bei denen der S100- Wert für die Auswertungen vorlag, war die Treffsicherheit (89%, 90%, 78%) für die PET und PET/CT höher als für das S100B- Protein.

Das S100- Protein ist neuroektodermalen Ursprunges und ist deswegen auch bei Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems erhöht. Dieser Sachverhalt wurde in unterschiedlichen Studien untersucht. So berichtete bereits Persson et al. 1987 von erhöhten S100- Werte bei Patienten mit grossen Hirninfarkten [118]. Ebenso fand Fagnart et al. vor allem bei Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen [107] oder bei metastasiertem Melanom stark erhöhte Serumwerte für das S100- Protein [44].

Aufgrund vieler Ergebnisse ist der Spezifität der S100- Bestimmung im Rahmen der Diagnostik und Nachsorge von Melanompatienten Grenzen gesetzt. Einer der wichtigsten, limitierenden Faktoren bei der Anwendung von Tumormarkern allgemein ist die Tatsache, dass ihr Serumwert von anderen Faktoren wie Erkrankungen des Immunsystems, Infektionen, Neoplasien und Immuntherapie abhängig ist [72].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die kombinierte PET/CT, basierend auf Erfahrungen von über 100 Studien, einige signifikanten Vorteile bietet und somit einen gerechtfertigten Einsatz in der Onkologie besitzt. Die PET/CT beinhaltet eine genauere Lokalisation der Aufnahme des Tracers, eine bessere Differenzierung zwischen pathologischer und normaler Akkumulation, sowie eine exaktere Kontrolle des Therapieerfolges.

Für Low- Risk- Karzinome im Stadium I und II scheint auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse die PET/CT keine zusätzliche Information zu liefern. Für High- Risk- Karzinome und Patienten ab Stadium III kann die PET/CT in einer relevanten Anzahl von Patienten neue, onkologisch wichtige Informationen aufdecken. Für eine genauere Einschätzung der verbesserten Wertigkeit der PET/CT gegenüber der Wertigkeit der PET alleine sind größere Fallzahlen zum Beispiel in Form von Multicenterstudien notwendig.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In Rahmen der vorgestellten, retrospektiven Studie wurden 102 Patienten und Patientinnen mit einem bekannten oder neu aufgetretenen malignen Melanom untersucht, die im Zeitraum von Februar 2002 bis Juli 2004 in der Abteilung Nuklearmedizin und Dermatologie der Universität Ulm aufgenommen, diagnostiziert und behandelt wurden. Alle Patienten unterzogen sich sowohl konventionellen als auch neueren Methoden im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung.

Die Zielsetzung der Studie war die Aufdeckung eventueller zusätzlicher Informationen einer Positronen- Emissionstomographie/ Computertomographie- Untersuchung (= PET/CT) im Vergleich zur alleinigen PET und zu anderen konventionellen Untersuchungsverfahren wie Magnetresonanztomographie, Sonographie, Computertomographie und dem Tumormarker S100 im onkologischen Management von Melanompatienten.

Diese Ergebnisse zeigten, dass die Sicherheit der Läsionslokalisierung und -klassifikation bei Melanom- Patienten mit PET/CT im Vergleich zur PET angestiegen ist. Die Sicherheit der Läsionslokalisierung wurde signifikant verbessert. Beim Vergleich von PET und PET/CT mit Hilfe einer ROC- Analyse (= receiver-operating- characteristics analysis) kann man einen Trend zu einer verbesserten Sicherheit in Bezug auf die Läsionscharakteristik in der PET/CT erkennen. Aufgrund geringer Unterschiede der Untersuchungsverfahren konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden. Jedoch würde bei grösserer Patientenzahl der Benefit des integrierten PET/CT noch deutlicher hervortreten. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der PET versus PET/CT beträgt jeweils 88% und 91%, 91% und 94%, 94% und 96%, 82% und 87%. Der McNemar- Test lässt keinen signifikanten Unterschied zwischen der PET im Vergleich zur PET/CT erkennen. Die Exaktheit der PET beträgt 89%, wohingegen die kombinierte PET/CT eine Exaktheit von 92% erreicht.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die kombinierte PET/CT eine wertvolle Möglichkeit darstellt, die Diagnose, Staging und Restaging von malignen Melanomen, Identifikation und Lokalisation von disseminierten Erkrankungen zu verbessern. Im Vergleich zur PET finden sich in der PET/CT weniger unsichere Befunde hinsichtlich der Läsionscharakterisierung und Läsionslokalisierung. Dies erhöht den klinischen Nutzen für den zuweisenden Mediziner, in Form einer besseren Planung des Therapiemanagements und genaueren Beobachtungen eines Therapieerfolges.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C, Higgins E, Russell-Jones R: Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 19: 2674-2678 (2001)
- [2] Ahmann DL, Creagan ET, Hahn RG, Edmonson JH, Bisel HF, Schaid DJ: Complete responses and long-term survivals after systemic chemotherapy for patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* 63: 224-227 (1989)
- [3] Ak I, Stokkel MP, Bergman W, Pauwels EK: Cutaneous malignant melanoma: clinical aspects, imaging modalities and treatment. *Eur J Nucl Med* 27: 447-458 (2000)
- [4] Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS: Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 229: 526-533 (2003)
- [5] Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G, Bockisch A, Debatin JF, Ruehm SG: Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *Jama* 290: 3199-3206 (2003)
- [6] Atkins MB, O'Boyle KR, Sosman JA, Weiss GR, Margolin KA, Ernest ML, Kappler K, Mier JW, Sparano JA, Fisher RI: Multiinstitutional phase II trial of intensive combination chemoimmunotherapy for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 12: 1553-1560 (1994)

- [7] Autier P, Dore JF: Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. *Int J Cancer* 77: 533-537 (1998)
- [8] Bajetta E, Di Leo A, Zampino MG, Sertoli MR, Comella G, Barduagni M, Giannotti B, Queirolo P, Tribbia G, Bernengo MG: Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma. *J Clin Oncol* 12: 806-811 (1994)
- [9] Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA: The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 45: 3012-3017 (1980)
- [10] Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton AJ, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong SJ, Thompson JA, Thompson JF, Gershenwald JE, McMasters KM: A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 88: 1484-1491 (2000)
- [11] Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622-3634 (2001)
- [12] Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton AJ, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF: An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 54: 131-149 (2004)

- [13] Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, Altman H, Keidar Z, Israel O: Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 44: 1200-1209 (2003)
- [14] Barnhill RL MJM, Fitzpatrick TB, Sober AJ: Neoplasms: Malignant melanoma. *Dermatology in General Medicine*. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (Hrsg), McGraw-Hill, New York. S. 1078-1115 (1993)
- [15] Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ: Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 5: 174-180 (1993)
- [16] Berking C: The role of ultraviolet irradiation in malignant melanoma. *Hautarzt* 56: 687-696 (2005)
- [17] Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G: Positron emission tomography and ultrasonography. A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 131: 1394-1398 (1995)
- [18] Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Cristofolini M, Elwood JM, Green A, Holly EA, Mack T, MacKie RM: Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 62: 367-376 (1995)
- [19] Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C: Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer* 88: 2534-2539 (2000)

- [20] Box NF, Duffy DL, Irving RE, Russell A, Chen W, Griffyths LR, Parsons PG, Green AC, Sturm RA: Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 116: 224-229 (2001)
- [21] Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Munzing W, Muller SP, Beyer T: Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med* 46: 608-613 (2005)
- [22] Brochez L, Naeyaert JM: Serological markers for melanoma. *Br J Dermatol* 143: 256-268 (2000)
- [23] Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C: Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer* 103: 616-624 (2005)
- [24] Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, Curtis AM, Poo WJ, Bolognia JL, Ariyan S: Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 11: 638-643 (1993)
- [25] Buzaid AC, Anderson CM: The changing prognosis of melanoma. *Curr Oncol Rep* 2: 322-328 (2000)
- [26] Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-466 (1977)
- [27] Carter RD, Krementz ET, Hill GJ, Metter GE, Fletcher WS, Golomb FM, Grage TB, Minton JP, Sparks FC: DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065). *Cancer Treat Rep* 60: 601-609 (1976)

- [28] Clark W, From L, Bernardino EA, Mihm MC: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 29: 705-729 (1969)
- [29] Coffey RJ, Flickinger JC, Bissonette DJ, Lunsford LD: Radiosurgery for solitary brain metastases using the cobalt-60 gamma unit: methods and results in 24 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 1287-1295 (1991)
- [30] Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL: Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 44: 1797-1803 (2003)
- [31] Costanzi JJ, Fletcher WS, Balcerzak SP, Taylor S, Eyre HJ, O'Bryan RM, Al-Sarraf M, Frank J: Combination chemotherapy plus levamisole in the treatment of disseminated malignant melanoma. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 53: 833-836 (1984)
- [32] Cottingham T, Larson J, Delaney JP, Zachary C: Sentinel node dissection in the treatment of melanoma. Report of three cases and review of the literature. *Dermatol Surg* 23: 113-118 (1997)
- [33] 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* 41: 1491-1494 (2000)
- [34] Czajkowski R, Placek W, Drewa G, Czajkowska A, Uchanska G: FAMMM syndrome: pathogenesis and management. *Dermatol Surg* 30: 291-296 (2004)
- [35] Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jurgens H, Schober O, Rummeny EJ: Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 177: 229-236 (2001)

- [36] de Braud F, Khayat D, Kroon BB, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N: Malignant melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 47: 35-63 (2003)
- [37] Delbeke D: Oncological applications of FDG PET imaging. *J Nucl Med* 40: 1706-1715 (1999)
- [38] Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmad T, McLaren KM, Chetty U, Hunter JA: A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol* 140: 249-254 (1999)
- [39] Dresel S, Grammerstorff J, Schwenger K, Brinkbaumer K, Schmid R, Pfluger T, Hahn K: 18-FDG imaging of head and neck tumours: comparison of hybrid PET and morphological methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 995-1003 (2003)
- [40] Dummer R, Nestle FO, Hofbauer G, Boni R, Burg G: Therapy of cutaneous melanoma. *Ther Umsch* 55: 509-514 (1998)
- [41] Eigentler TK, Radny P, Kamin A, Weide B, Caroli UM, Garbe C: Experiences with the new American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification of cutaneous melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 3: 592-598 (2005)
- [42] Engel H, Steinert H, Buck A, Berthold T, Huch Boni RA, von Schulthess GK: Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med* 37: 441-446 (1996)
- [43] English DR, Heenan PJ, Holman CD, Armstrong BK, Blackwell JB, Kelsall GR, Matz LR, Singh A, Ten Seldam RE: Melanoma in Western Australia in 1980-81: incidence and characteristics of histological types. *Pathology* 19: 383-392 (1987)

- [44] Fagnart OC, Sindic CJ, Laterre C: Particle counting immunoassay of S100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem* 34: 1387-1391 (1988)
- [45] Falkson CI, Falkson G, Falkson HC: Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 9: 1403-1408 (1991)
- [46] Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N, Jurecka W, Steiner A: Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res* 14: 141-145 (2004)
- [47] Foundation TP: Chemotherapy of disseminated melanoma with bleomycin, vincristine, CCNU, and DTIC (BOLD regimen). The Prudente Foundation Melanoma Study Group. *Cancer* 63: 1676-1680 (1989)
- [48] Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP, Gorges R, Nowrousian MR, Bockisch A, Debatin JF: FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 325-329 (2004)
- [49] Fuster D, Chiang S, Johnson G, Schuchter LM, Zhuang H, Alavi A: Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med* 45: 1323-1327 (2004)
- [50] 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* 19: 1154-1161 (1978)

- [51] Garbe C: Chemotherapy and chemoimmunotherapy in disseminated malignant melanoma. *Melanoma Res* 3: 291-299 (1993)
- [52] Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F: Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102: 695-699 (1994)
- [53] Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F: Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentigines: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102: 700-705 (1994)
- [54] Garbe C: Perspectives of cytokine treatment in malignant skin tumors. *Recent Results Cancer Res* 139: 349-369 (1995)
- [55] Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE: Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 75: 2484-2491 (1995)
- [56] Garbe C, Buttner P, Ellwanger U, Brocker EB, Jung EG, Orfanos CE, Rassner G, Wolff HH: The Malignant Melanoma Central Register of the German Society of Dermatology 1983-1993. Epidemiologic developments and current therapeutic management of malignant melanoma of the skin. *Hautarzt* 46: 683-692 (1995)

- [57] Garbe C, Buttner P, Ellwanger U, Orfanos CE: Management of primary malignant melanoma of the skin in German-speaking countries 1983-1993. A study of the Malignant Melanoma Central Register of the German Society of Dermatology. *Hautarzt* 46: 762-770 (1995)
- [58] Garbe C, Blum A: Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14: 280-290 (2001)
- [59] Garbe C: Therapiekonzepte Onkologie-Malignes Melanom. In: Seeber S, Schüller J. (Hrsg), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg. S. 1057-1087 (2003)
- [60] Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, Schlagenhaupt B, Meier F, Schittek B, Blaheta HJ, Blum A, Rassner G: Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 21: 520-529 (2003)
- [61] Garbe C, Schadendorf D: Malignes Melanom – neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. *Deutsches Ärzteblatt* 100: 1804-1808 (2003)
- [62] Garbe C, Schadendorf D: Surveillance and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Onkologie* 26: 241-246 (2003)
- [63] Garbe C: Risk-adapted surveillance of patients with cutaneous melanoma. *Der Onkologe* 745-750 (2004)
- [64] Garbe C, Eigentler TK: Therapy of malignant melanoma at the stage of distant metastasis. *Hautarzt* 55: 195-213 (2004)
- [65] Garbe C, Schadendorf D: zu dem Beitrag: Malignes Melanom – neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. *Deutsches Ärzteblatt* 101: A 436-A 437 (2004)

- [66] Goerres GW, Hany TF, Kamel E, von Schulthess GK, Buck A: Head and neck imaging with PET and PET/CT: artefacts from dental metallic implants. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 367-370 (2002)
- [67] Greinert R, Volkmer B, Wende A, Voss S, Breitbart EW: Prevention of skin cancer. Necessity, implementation and success. *Hautarzt* 54: 1152-1163 (2003)
- [68] Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D, Glass C, Morton DL, Essner R: The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med* 28: 961-965 (2003)
- [69] Haffner AC, Garbe C, Burg G, Buttner P, Orfanos CE, Rassner G: The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. *Br J Cancer* 66: 856-861 (1992)
- [70] Harpio R, Einarsson R: S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem* 37: 512-518 (2004)
- [71] Hauschild A, Sterry W: The adjuvant therapy of malignant melanoma. *Dtsch Med Wochenschr* 117: 303-306 (1992)
- [72] Hauschild A: The use of serological tumor markers for malignant melanoma. *Onkologie* 20: 457-467 (1997)
- [73] Hauschild A, Garbe C, Stolz W, Ellwanger U, Seiter S, Dummer R, Ugurel S, Sebastian G, Nashan D, Linse R, Achtelik W, Mohr P, Kaufmann R, Fey M, Ulrich J, Tilgen W: Dacarbazine and interferon alpha with or without interleukin 2 in metastatic melanoma: a randomized phase III multicentre trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). *Br J Cancer* 84: 1036-1042 (2001)

- [74] Hauschild A, Rosien F, Lischner S: Surgical standards in the primary care of melanoma patients. *Onkologie* 26: 218-222 (2003)
- [75] Hauschild A, Dummer R, Garbe C: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie kutaner Neoplasien. *Deutsches Ärzteblatt* 100: A-1813 / B-1509 / C-1417 (2003)
- [76] Havenga K, Cobben DC, Oyen WJ, Nienhuijs S, Hoekstra HJ, Ruers TJ, Wobbes T: Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 29: 662-664 (2003)
- [77] Hawkins RA, Killen E, Whittle IR, Jack WJ, Chetty U, Prescott RJ: Epidermal growth factor receptors in intracranial and breast tumours: their clinical significance. *Br J Cancer* 63: 553-560 (1991)
- [78] Hoffmann K, Jung J, el Gammal S, Altmeyer P: Malignant melanoma in 20-MHz B scan sonography. *Dermatology* 185: 49-55 (1992)
- [79] Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ: Cutaneous melanoma in women. II. Phenotypic characteristics and other host-related factors. *Am J Epidemiol* 141: 934-942 (1995)
- [80] Houghton AN, Legha S, Bajorin DF: Chemotherapy for metastatic melanoma. Philadelphia: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ, S. 498-508 (1992)
- [81] Hunyadi J, Szakall SJ, Gilde K, Begany A, Esik O, Tron L, Galuska L, Ocsai H, Torok L: The role of PET scan in the diagnosis of malignant melanoma. *Orv Hetil* 143: 1272-1275 (2002)
- [82] Hyde JS, Jesmanowicz A, Kneeland JB: Surface coil for MR imaging of the skin. *Magn Reson Med* 5: 456-461 (1987)

- [83] Jacobs IA, Chang CK, DasGupta TK, Salti GI: Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin (<1 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 10: 558-561 (2003)
- [84] Jost LM: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann Oncol* 14: 1012-1013 (2003)
- [85] Jungnelius U, Ringborg U, Aamdal S, Mattsson J, Stierner U, Ingvar C, Malmstrom P, Andersson R, Karlsson M, Willman K, Wist E, Bjelkengren G, Westberg R: Dacarbazine-vindesine versus dacarbazine-vindesine-cisplatin in disseminated malignant melanoma. A randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 34: 1368-1374 (1998)
- [86] Kaskel P, Sander S, Kron M, Kind P, Peter RU, Krahn G: Outdoor activities in childhood: a protective factor for cutaneous melanoma? Results of a case-control study in 271 matched pairs. *Br J Dermatol* 145: 602-609 (2001)
- [87] Katalinic A, Kunze U, Schafer T: Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 149: 1200-1206 (2003)
- [88] Kaufmann PM, Crone-Munzebrock W: Tumor follow-up using sonography and computed tomography in the abdominal region of patients with malignant melanoma. *Aktuelle Radiol* 2: 81-85 (1992)
- [89] Keilholz U, Tilgen W, Hohenberger W: Systemische Therapie des metastasierten Melanoms. *Deutsches Ärzteblatt* 100: A 1054-A 1064 (2003)
- [90] Ketcham AS MF, Balch CM: Classification and staging. 165-187 (1992)

- [91] Koch SE, Lange JR: Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol* 42: 731-734 (2000)
- [92] Lassau N, Spatz A, Avril MF, Tardivon A, Margulis A, Mamelle G, Vanel D, Leclere J: Value of high-frequency US for preoperative assessment of skin tumors. *Radiographics* 17: 1559-1565 (1997)
- [93] Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R: A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 64: 2024-2029 (1989)
- [94] Lejeune FJ: Phase III adjuvant studies in operable malignant melanoma (review). *Anticancer Res* 7: 701-705 (1987)
- [95] Levi F, La Vecchia C, Te VC, Mezzanotte G: Descriptive epidemiology of skin cancer in the Swiss Canton of Vaud. *Int J Cancer* 42: 811-816 (1988)
- [96] Liu RS: 31. Clinical Application of. *Clin Positron Imaging* 3: 185 (2000)
- [97] Longo MI, Lazaro P, Bueno C, Carreras JL, Montz R: Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging versus sentinel node biopsy in the primary staging of melanoma patients. *Dermatol Surg* 29: 245-248 (2003)
- [98] Loria D, Matos E: Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol* 40: 108-114 (2001)
- [99] Lucignani G, Paganelli G, Modorati G, Pieralli S, Rizzo G, Magnani P, Colombo F, Zito F, Landoni C, Scotti G: MRI, antibody-guided scintigraphy, and glucose metabolism in uveal melanoma. *J Comput Assist Tomogr* 16: 77-83 (1992)

- [100] Luikart SD, Kennealey GT, Kirkwood JM: Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2: 164-168 (1984)
- [101] Luk NM, Ho LC, Choi CL, Wong KH, Yu KH, Yeung WK: Clinicopathological features and prognostic factors of cutaneous melanoma among Hong Kong Chinese. *Clin Exp Dermatol* 29: 600-604 (2004)
- [102] Lynch HT, Fusaro RM, Pester J, Oosterhuis JA, Went LN, Rumke P, Neering H, Lynch JF: Tumour spectrum in the FAMMM syndrome. *Br J Cancer* 44: 553-560 (1981)
- [103] Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL: Prospective evaluation of 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 16: 1770-1776 (1998)
- [104] Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS: Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. *Cancer* 75: 707-714 (1995)
- [105] Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, Kopf AW, Bart RS: Breslow thickness and clark level in melanoma: support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on Cancer Staging. *Cancer* 88: 589-595 (2000)
- [106] Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, Sanchez Negron FA, Slue B, Halpern AC, Kopf AW: Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 49: 777-797 (2003)
- [107] Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne VV: 7. Survey of Results of Whole Body Imaging Using the PET/CT at the University of Pittsburgh Medical Center PET Facility. *Clin Positron Imaging* 3: 161 (2000)

- [108] Metz CE, Herman BA, Roe CA: Statistical comparison of two ROC-curve estimates obtained from partially-paired datasets. *Med Decis Making* 18: 110-121 (1998)
- [109] Mohr P, Weichenthal M, Hauschild A: Adjuvant therapy in melanoma. *Onkologie* 26: 227-233 (2003)
- [110] Mooney MM, Kulas M, McKinley B, Michalek AM, Kraybill WG: Impact on survival by method of recurrence detection in stage I and II cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 5: 54-63 (1998)
- [111] Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399 (1992)
- [112] Newiger L: PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendungen. In: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J (Hrsg), Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag. S. 3-9 (1998)
- [113] Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, Morton DL: Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 71: 209-213 (1999)
- [114] Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C: Position and recommendations of the Malignant Melanoma Committee of the German Society of Dermatology on diagnosis, treatment and after-care of malignant melanoma of the skin. *Status* 1993/94. *Hautarzt* 45: 285-291 (1994)

- [115] Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM: Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 12: 3-20 (1996)
- [116] Pectasides D, Alevizakos N, Bafaloukos D, Tzonou A, Asimakopoulos G, Varthalitis I, Dimitriadis M, Athanassiou A: Adjuvant chemotherapy with dacarbazine, vindesine, and cisplatin in pathological stage II malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 17: 55-59 (1994)
- [117] Perniciaro C: Dermatopathologic variants of malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 72: 273-279 (1997)
- [118] Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pahlman S: S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 18: 911-918 (1987)
- [119] Potente G, Cantisani C, Cantisani V, Bottoni U, Calvieri S, Andreoli GM, Arduini F, Guerrisi R: Computed tomography evaluation of metastasis of cutaneous melanoma. *Radiol Med (Torino)* 101: 275-280 (2001)
- [120] Prichard RS, Hill AD, Skehan SJ, O'Higgins NJ: Positron emission tomography for staging and management of malignant melanoma. *Br J Surg* 89: 389-396 (2002)
- [121] Rager EL, Bridgeford EP, Ollila DW: Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician* 72: 269-276 (2005)

- [122] Raileanu I, Rusu V, Stefanescu C, Cinotti L, Hountis D: 18F FDG PET-Applications in Oncology. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 106: 14-23 (2002)
- [123] Rees JL: The melanocortin 1 receptor (MC1R): more than just red hair. Pigment Cell Res 13: 135-140 (2000)
- [124] Reintgen DS: Regional nodal surgery for melanoma impacts recurrence rates and survival. Ann Surg Oncol 7: 80-81 (2000)
- [125] Retsas S, Quigley M, Pectasides D, Macrae K, Henry K: Clinical and histologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma. Adjuvant vindesine improves survival. Cancer 73: 2119-2130 (1994)
- [126] Richards JM, Mehta N, Ramming K, Skosey P: Sequential chemoimmunotherapy in the treatment of metastatic melanoma. J Clin Oncol 10: 1338-1343 (1992)
- [127] Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R: Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. Cancer 82: 1664-1671 (1998)
- [128] Rompel R SC, Whony J: 20 MHz. sonometric determination of tumour thickness and invasion index correlates with Breslow thickness and Clark levels in malignant melanoma. Eur J Dermatol 7: 197-200 (1997)
- [129] Rossi CR, Seno A, Vecchiato A, Foletto M, Tregnaghi A, De Candia A, Rubaltelli L, Montesco C, Lise M: The impact of ultrasound scanning in the staging and follow-up of patients with clinical stage I cutaneous melanoma. Eur J Cancer 33: 200-203 (1997)

- [130] Saba HI, Cruse CW, Wells KE, Klein CJ, Reintgen DS: Adjuvant chemotherapy in malignant melanoma using dacarbazine, carmustine, cisplatin, and tamoxifen: a University of South Florida and H. Lee Moffitt Melanoma Center Study. *Ann Plast Surg* 28: 60-64 (1992)
- [131] Schmid-Wendtner MH, Paerschke G, Baumert J, Plewig G, Volkenandt M: Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 13: 183-188 (2003)
- [132] Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Tiling R, Hahn K, Reiser MF, Schoenberg SO: Comparison of high resolution whole-body MRI using parallel imaging and PET-CT. First experiences with a 32-channel MRI system. *Radiologe* 44: 889-898 (2004)
- [133] Schober O, Lottes G: Positron emission tomography and radiation exposure. *Nuklearmedizin* 33: 174-177 (1994)
- [134] Schoder H, Larson SM, Yeung HW: PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma, and gastrointestinal malignancies. *J Nucl Med* 45 Suppl 1: 72S-81S (2004)
- [135] Schuchter LM: Review of the 2001 AJCC staging system for cutaneous malignant melanoma. *Curr Oncol Rep* 3: 332-337 (2001)
- [136] Schwipper V: Malignant melanoma in the area of the head and neck. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4 Suppl 1: S177-186 (2000)
- [137] Seemann MD: Whole-body PET/MRI: the future in oncological imaging. *Technol Cancer Res Treat* 4: 577-582 (2005)
- [138] Soon S, Weiss HL: Predicting outcome in patients with localised melanoma. *Cutaneous melanoma*. S. 51-56(1998)

- [139] Stevens G, Firth I, Coates A: Cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiother Oncol* 23: 185-191 (1992)
- [140] Strauss LG, Conti PS: The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 32: 623-648; discussion 649-650 (1991)
- [141] Swan MC, Hudson DA: Malignant melanoma in South Africans of mixed ancestry: a retrospective analysis. *Melanoma Res* 13: 415-419 (2003)
- [142] Swetter S, Carroll L, Johnson D, Segall G: 9:45-10:00. Positron Emission Tomography (PET) is Superior to Computerized Tomography (CT) for Metastatic Staging in Melanoma Patients. *Clin Positron Imaging* 3: 154 (2000)
- [143] Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM: Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 9: 646-653 (2002)
- [144] Taft L, Dale PS, Wanek LA, Ramming KP, Morton DL: Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110: 119-128; discussion 129 (1995)
- [145] Takahara T, YE, Nasu S, Iino M, Koizumi J, Iwata Y, Imai Y: „Diffusion PETgraphy“: technical breakthrough in body diffusion weighted images with non-breathholding and high resolution display. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 11: 2612 (2004)
- [146] Tan E, Chua SH, Lim JT, Goh CL: Malignant melanoma seen in a tertiary dermatological centre, Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 30: 414-418 (2001)

- [147] Tas F, Yasasever V, Duranyildiz D, Camlica H, Ustuner Z, Aydiner A, Topuz E: Clinical value of protein S100 and melanoma-inhibitory activity (MIA) in malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 27: 225-228 (2004)
- [148] Terhune MH, Swanson N, Johnson TM: Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 134: 569-572 (1998)
- [149] Thorn M, Adami HO, Ringborg U, Bergstrom R, Krusemo U: The association between anatomic site and survival in malignant melanoma. An analysis of 12,353 cases from the Swedish Cancer Registry. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 483-491 (1989)
- [150] Tsao H, Feldman M, Fullerton JE, Sober AJ, Rosenthal D, Goggins W: Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. *Arch Dermatol* 140: 67-70 (2004)
- [151] Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M, Fisher S, Coleman E, Seigler HF: Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 89: 1019-1025 (2000)
- [152] Ulrich J, Voit C: Ultrasound in dermatology. Part II. Ultrasound of regional lymph node basins and subcutaneous tumours. *Eur J Dermatol* 11: 73-79 (2001)
- [153] Vandeweyer E, Sales F, Deraemaeker R: Cutaneous malignant melanoma in children. *Eur J Pediatr* 159: 582-584 (2000)

- [154] Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, Bufalino R, Cascinelli N, Cocconi G, Durand J, De Marsillac J, Ikonopisov RL, Kiss B, Lejeune F, MacKie R, Madej G, Mulder H, Mechl Z, Milton GW, Morabito A, Peter H, Priario J, Paul E, Rumke P, Sertoli R, Tomin R: A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 307: 913-916 (1982)
- [155] Voit C, Mayer T, Proebstle TM, Weber L, Kron M, Krupienski M, Zeelen U, Sterry W, Schoengen A: Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the early detection of melanoma metastases. *Cancer* 90: 186-193 (2000)
- [156] Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L, Proebstle TM: Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 91: 2409-2416 (2001)
- [157] Voit C, Schoengen A, Schwurzer-Voit M, Weber L, Ulrich J, Sterry W, Proebstle TM: The role of ultrasound in detection and management of regional disease in melanoma patients. *Semin Oncol* 29: 353-360 (2002)
- [158] von Schulthess GK, Steinert HC, Dummer R, Weder W: Cost-effectiveness of whole-body PET imaging in non-small cell lung cancer and malignant melanoma. *Acad Radiol* 5 Suppl 2: S300-302 (1998)
- [159] Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ, Saxman S, Hutchins G, Love C, Hayes JT: Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 17: 1508-1515 (1999)
- [160] Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL: Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 51: 399-405 (2004)

- [161] Warburg OH: Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Die Naturwissenschaften 12: 1131-1137 (1924)
- [162] Wcislo G, Szczylik C: Interferon: therapy in patients with cutaneous malignant melanoma in adjuvant setting. Pol Merkuriusz Lek 15: 5-8 (2003)
- [163] Weber WA, Ziegler SI, Thodtman R, Hanauske AR, Schwaiger M: Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. J Nucl Med 40: 1771-1777 (1999)
- [164] Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, Dalton RJ, Novotny P, O'Fallon JR: Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. Jama 274: 1703-1705 (1995)
- [165] Whited JD, Grichnik JM: The rational clinical examination. Does this patient have a mole or a melanoma? Jama 279: 696-701 (1998)
- [166] Wong C, Silverman DH, Seltzer M, Schiepers C, Ariannejad M, Gambhir SS, Phelps ME, Rao J, Valk P, Czernin J: The impact of 2-deoxy-2[18F] fluoro-D-glucose whole body positron emission tomography for managing patients with melanoma: the referring physician's perspective. Mol Imaging Biol 4: 185-190 (2002)
- [167] Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, Haigh PI, Stern SL, Wanek L, Essner R, Morton DL: Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? Ann Surg Oncol 8: 658-662 (2001)
- [168] Wronski M, Arbit E: Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. J Neurosurg 93: 9-18 (2000)

- [169] Zhao S, Kuge Y, Tsukamoto E, Mochizuki T, Kato T, Hikosaka K, Hosokawa M, Kohanawa M, Tamaki N: Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake in experimental malignant tumours and inflammatory lesions. *Eur J Nucl Med* 28: 730-735 (2001)

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof.Dr.med.Sven Norbert Reske für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Ulm durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Felix Mottaghy für die hervorragende Unterstützung und Betreuung meiner Doktorarbeit.

Ein herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Dr.med. C. Sunderkötter, Herrn Dr. R. Schubert und Herrn Dr. C. Özdemir für die Betreuung meiner Doktorarbeit in der Abteilung Dermatologie der Universität Ulm in Söflingen.

Ebensfalls gilt mein Dank dem Zweitgutachter Herrn PD Dr. Wolfram Karges.

LEBENS LAUF

Petra Wohlfart

Persönliche Angaben

Geburtstag: 29. April 1981
Geburtsort: Göppingen, Deutschland
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Eltern: Vater: Dipl.- Ing. Horst Wohlfart
Mutter: Brigitte Wohlfart, Architektin

Schul Ausbildung

1987 - 1991 Albert- Schweizer- Grundschule Göppingen
1991 - 2000 Mörike- Gymnasium Göppingen
2000 Abitur (Note: 1,3)

Studium

10/2000 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Ulm
08/2002 Physikum (Note: 1,6)
08/2003 Erstes Staatsexamen (Note: 2,0)
08/2005 Zweites Staatsexamen (Note: 1,6)

Praktische Ausbildung

03/2003 Famulatur in der Inneren Abteilung und in der chirurgischen Abteilung in der Klinik am Eichert in Göppingen
09/2003 Famulatur in der Allgemeinarztpraxis von Dr.med. G. Erhard in Wegscheid
02/2004 Famulatur in der Nuklearmedizin an der Universität Ulm
08/2004 Famulatur in der Kinderarztpraxis von Dr.med. Tümmers in Göppingen

Promotion:

seit 08/2003 Promotion in der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Ulm